

LABOR JOURNAL

Service-Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 3-2018



**Diagnostische
Tests**

Außer Kontrolle

DARMBAKTERIEN

Knochenschutz
dank Ballaststoff

MINI-ORGAN

Start-up
druckt Gewebe

E-LABORBUCH

Schluss mit dem
Papierkram

Deciphering Cancer

Antibodies to study the underlying signaling of tumor invasion and metastasis

Seit dem 1. Januar 2018 sind wir direkt in Deutschland und Österreich.
Erfahren Sie mehr unter: www.cellsignal.com/direkt



Download pathways at www.cellsignal.com/invasion



Neulich in der Redaktion...

„Schon wieder nicht geschafft. Da muss ich jetzt durch.“ Schwerer Geruch von geschmolzenem Käse wabert aus der Redaktionsküche durch die offene Bürotür hinter seinem Rücken hindurch, bis zum Schreibtisch und schließlich in die Nase des Verlagsleiters. Eine seltsame Mischung aus Mittagshunger und dem antizipierten Gefühl einer Magenverklebung macht sich in ihm breit. „Verdammt, die Bürotür nicht rechtzeitig zugemacht. Morgen stelle ich mir einen Wecker. War vielleicht doch keine so gute Idee, das Büro im Erdgeschoss neben der Küche zu nehmen. Immer dieser Essensdampf.“

Er macht das Beste draus, spielt Pizza-Raten: Die große Wagner? „Käsequartett“ von DJ-Öttker? Oder doch die Billig-Nummer von Feinkost-Aldi? – „Bling“ – Die Mikrowelle ruft den Pizzabäcker. Am Geräusch auf der Holzterrasse erkennt er den Chefredakteur. War ja klar. Der hat mindestens einmal die Woche Pizza. Mikrowelle auf, Pizza raus. Klackklackklack, die Treppe rauf.

Gleich darauf noch mal: Klackklackklack die Treppe runter. Am etwas kleineren Klack erkennt er die Volontärin. Er ahnt, was kommt, will aufspringen, die Bürotür rechtzeitig schließen. Aber dann bremst er sich. Das könnte unhöflich rüberkommen. Stell Dir vor, Du kommst fröhlich die Treppe runter, hast Dein Essen dabei und: Rumms, schmeißt Dir der Chef seine Tür zu. Ergo ergibt er sich in sein Schicksal und lässt seine Tür geöffnet.

Die Volontärin – eine echte Schwarzwälderin – liebt Hausmannskost. Und, sehr löblich: Sie kocht zu Hause vor und bringt ihr Essen in perfekt passenden Tupperdosen mit. „Wenn ich Glück habe, gibt’s heute nur Schweinebraten mit Gemüse, das hatte sie schon lange nicht mehr“, denkt sich der Verlagsleiter. Dann schließlich, nur sehr langsam, schubst ein Duft von Rotkohl und Rinderrouladen das Pizzakäse-Odeur aus dem Büro. Aber schließlich hat der neue Geruch

es geschafft und macht sich so richtig schön breit. „Ok, das ist akzeptabel. Immerhin diesmal kein Schäufele mit Sauerkraut (für Norddeutsche: Das ist wie Kassler, nur eben nicht versalzen). Wenn ich Pech habe, gibt’s bei ihr morgen Käsespätzle. Natürlich mit extra viel Käse. Ich stelle den Wecker jetzt sofort. Morgen 12 Uhr. Dann: Tür zu!“

Später beim Kaffee kann er sich’s nicht verkneifen, den Chefredakteur zu hänseln: „Und, wie war die Wagner Big Pizza Margherita?“ „Es war Wagner Spinat“. Verdammt! Aber Spinat riecht eben nicht unter einer fingerdicken Schicht Käsesurrogat-Ersatzextrakt.



Foto: myTime.de

Sie kamen dann ins Plaudern und gruben alte Erinnerungen aus: Mittagessen während ihrer gemeinsamen Zeit im Labor, lang ist’s her. Einer musste immer zum Kaufland rüber und Cabanossi und Krautsalat holen. Beides in viel Plastik verpackt und theoretisch bis ins nächste Erdzeitalter haltbar. Der Geschmack war bei beiden sofort wieder auf der Zunge. Das leicht metallische der Wurstpelle und das mild Geräucherte, Knorpelige des Inhalts – was auch immer da drin war. Und die süße Säure des Krautsalats, wobei das Saure wohl von einer Benzoe-Zitronensäure-Mischung herrührte. Für das nächste Erdzeitalter. Und sie erinnerten sich an das anschließende Bauchgefühl. „Boah, jetzt brauchst Du nie wieder was essen!“

Später in ihrem Leben sind sie zum Mittagessen nach Hause gefahren. Für die Kinder kochen. Schnell. Sehr schnell. Vom Schreibtisch aufspringen, Kinder vom Kindergarten abholen, kochen, Tisch decken, essen, abräumen, Kinder in den Hort bringen, zurück zum Arbeiten fahren. In einer Stunde.

Doch das geht.

Sie plauderten und plauderten. Über damals, über das Labor und das Essen. Und wie so oft entsteht aus Plaudern in entspannter Atmosphäre eine Idee. Nämlich: Wie wäre es, wenn *Laborjournal* sich um das leibliche Wohl seiner Leserinnen und Leser Gedanken machte. Die große Frage dahinter: Wie kann sich ein Forscher in kürzester Zeit was Anständiges zu Essen herstellen? Und das unter weitgehender Vermeidung von Cabanossi und Krautsalat aus dem Plastikbecher. Gibt es da Möglichkeiten? Vielleicht sogar in der Kaffeeküche? Wenn nicht da, dann vielleicht wenigstens in der Mittagspause zu Hause? Kochrezepte für die Inkubationspause, sozusagen (Was immer Sie dann gerade inkubieren). Und weil wir Biologen sind, müssten wir gleich noch erklären, was in den Lebensmitteln alles so drin ist und was beim Kochen mit ihnen passiert. Eine Biochemie des Kochens, quasi. Also: Rezept plus Lebensmittelkunde plus Biochemie.

Und wer soll das machen?

Na, wir machen’s. Wir, die erfahrenen Schnellkoch-Papas und Hobby-Köche.

Und Sie, liebe Leserinnen und Leser, Sie haben bestimmt auch die eine oder andere Idee: ein Rezept, einen Trick, einen Vorschlag. Schicken Sie uns doch einfach Ihre Idee, wir kümmern uns um den Rest (redaktion@laborjournal.de). Und wenn es allen Spaß macht, entsteht vielleicht auf Dauer eine neue Kolumne daraus.

Wie sagt der Kaiser?

„Schaun ’mer mal.“



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Können Zellen traurig sein?“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: *Inkubiert* / Paper-*Retraction* in Basel / Klinische Studien erfolgreicher als gedacht?
- 10 Frisch gefördert: Neues Zyklotron in Mannheim / Promotionskolleg für forschende Ärzte / Hautkrebs-Diagnose
- 12 Frisch gepreist: Inge und Fritz-Kleekamm-Preis / Chica und Heinz Schaller-Preis / und andere...

HINTERGRUND



- 14 Leserbrief zu LJ-Artikel „Massenhafter Schwund“ (12/2017)
- 16 Ist Diagnostik Glückssache?: Ein Erfahrungsbericht
- 20 Diagnostik außer Kontrolle: Wer prüft das Ganze?
- 24 Interview mit Andreas Traube vom Fraunhofer IPA (Stuttgart) über das Labor in der Cloud

SERIEN



- 26 Tagebuch einer Jungforscherin (15): Beim Arbeitsamt
- 27 Erlebnisse einer TA (115): Einstein, bitte notieren!
- 28 Wissenschaftsnarr (9): Von Mäusen, Makaken und Menschen

JOURNAL-CLUB



- 30 Journal Club kompakt
- 31 Schöne Biologie: Standardprobleme
- 32 **Darmbakterien in Erlangen: Gut für Immunsystem und Knochenstoffwechsel**
- 34 Neurowissenschaften in Leipzig: Wie Pianisten-Gehirne lernen
- 36 Stichwort des Monats: CAR-T-Zell-Therapie



Wohlnährte Darmbakterien haben nicht nur einen positiven Einfluss auf das Immunsystem ihrer Wirte, sondern kümmern sich auch noch um deren Knochen. Zu diesem Schluss kommen Immunologen aus Erlangen und gönnten den Mikroben ein wahrliches Festmahl Seite 32



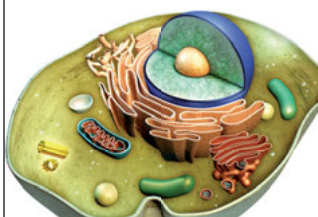
Das elektronische Laborbuch ist auf dem Vormarsch. Gehören Papierkram, handgeschriebene Laborbücher und Co. also bald der Vergangenheit an? Wenn es nach dem Berliner Start-up Labfolder geht, schon. Zumal damit auch die gute wissenschaftliche Praxis gestärkt werden kann. Seite 44

„ Unser Titelthema: Glücksspiel Diagnostik

Die Patientin Kira Merk muss schmerzlich feststellen, dass die Diagnostik in Deutschland bisweilen einem Glücksspiel gleicht: Mal sind die Tests auf eine potenzielle Autoimmunerkrankung positiv, mal negativ. Wie sollen Ärzte ihre Patienten da richtig behandeln? Und wer kümmert sich eigentlich um die Zuverlässigkeit der Diagnostika?

Seite 16

STATISTIK



- 38 Publikationsanalyse: Zellbiologie

SONSTIGES

- 77 Impressum
- 37 Preisrätsel: Der Schuppen-Reformer
- 82 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

WIRTSCHAFT



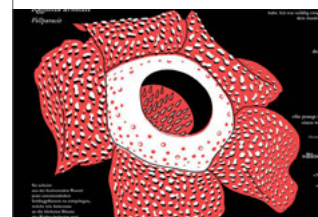
- 43 Nachrichten: Meilenstein für Seltene Erkrankungen
- 44 Berliner Start-up Labfolder: Kladderade – Hallo, elektronische Laborbücher
- 46 Firmenporträt: Ayoxxa Biosystems (Köln)
- 48 Gewebedrucker in Berlin: Cellbricks GmbH druckt Mini-Organen
- 50 Produktübersicht: Genomamplifizierungs-Kits
- 54 Neue Produkte

METHODEN



- 56 Special: Neueste Trends bei der PCR / Interview Barbara Lieder
- 62 Tipps & Tricks: NeuTracker-Mikroskop
- 64 Neulich an der Bench (178): Genaktivierung mit CRISPR/Cas9

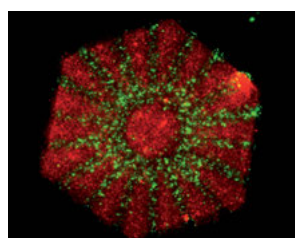
BUCH ET AL.



- 66 Unterhaltsames Schäferstündchen Schafe: Ein Portrait (Reihe Naturkunden) von Eckhard Fuhr
- 67 Organismisches Kuriositätenkabinett Strategien der Wirtsfindung von Brigitta Falkner

SERVICE

- 68 Kongresse
- 71 Fortbildungen
- 74 Vorträge
- 78 Stellenmarkt



In Berlin versucht die Cellbricks GmbH die Natur nachzuahmen – und setzt auf hochauflösende 3D-Gewebedrucker. Damit können sie nicht nur unterschiedliche Zelltypen drucken, sondern ganze Mini-Organen selbst zusammenbauen. Seite 48

 www.facebook.de/laborjournal

 [@Lab_Journal](https://twitter.com/Lab_Journal)

www.laborjournal.de

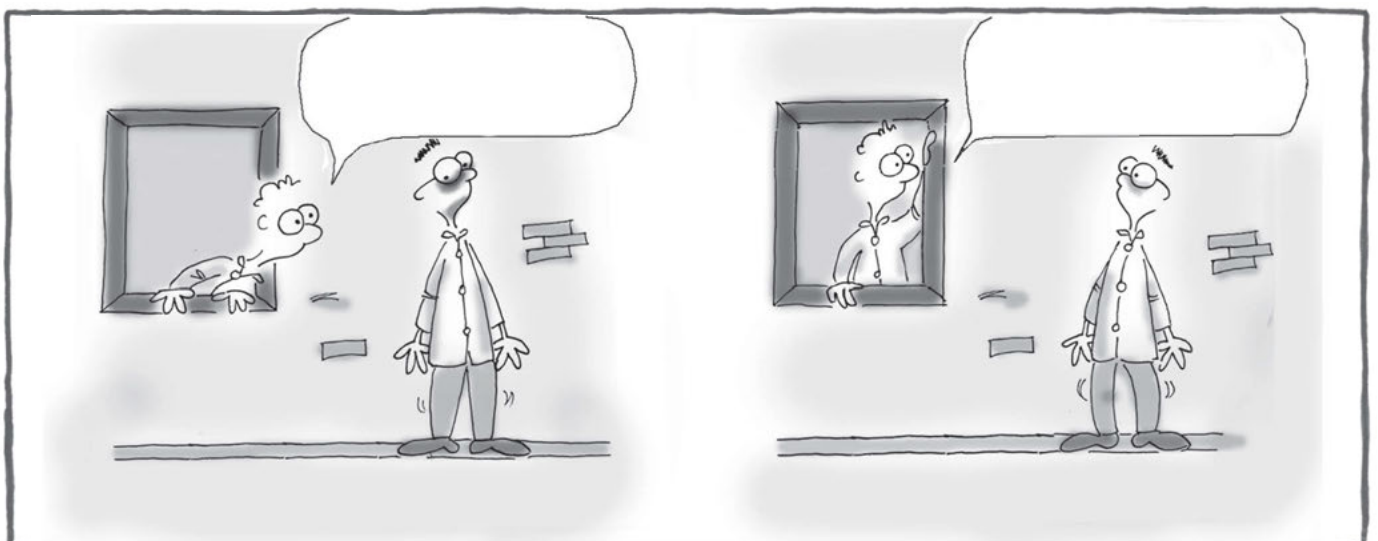


Können Zellen traurig sein?

Natürlich nicht! Allerdings erweckt dieser Schnitt durch einen ganz normalen Keratinozyten bei 1.900-facher Vergrößerung durchaus den Anschein. (Unter dem Transmissions-Elektronenmikroskop (TEM) gesehen und fotografiert von Hilda Amalia Pasolli am Janelia Research Campus in Ashburn, Virginia.)

Forscher Ernst **wird 20!**

Ja, tatsächlich. Seit nunmehr zwanzig Jahren ziert unser „ewiger Postdoc“ Ernst diesen Platz in jeder Laborjournal-Ausgabe. Und was fällt seinem Schöpfer Rafael Florés dazu ein? – NICHTS! Er schickt uns zu dem Anlass einfach eine Zeichnung ohne Story – und schreibt: „In der dargestellten Situation steckt sicher eine super Pointe. Doch ausgerechnet jetzt fällt sie mir nicht ein. Vielleicht können Eure Leser helfen. Wäre doch eine nette Aktion zum Jubiläum.“ Stimmt eigentlich. Also, liebe Leser, lasst Eure Fantasie auf den Cartoon los und schickt uns Eure Vorschläge an redaktion@laborjournal.de. Die Besten veröffentlichen wir und spendieren Laborjournal-T-Shirts dafür – selbstverständlich von den brandneuen, die bald bei uns eintreffen...



Besuchen Sie uns auf
der analytica 2018
in Halle B1, Stand 301



The Next Benchmark

Die neue gekühlte Zentrifuge 5910 R

Die Zentrifuge 5910 R setzt den nächsten Maßstab in Vielseitigkeit, Kapazität und Bedienkomfort.

Ihr Haupt-Ausschwingrotor nimmt sowohl konische Gefäße als auch Platten auf – es ist kein Austauschen der Rotorbecher oder Adapter notwendig. Dies verbessert die Handhabung und spart Zeit.

- > Max. Kapazität: 4 x 750 mL oder 36 x 50 mL konisch
- > Ausgezeichnete Rotorvielseitigkeit
- > Modernes Bediensystem mit herausragender Funktionalität
- > Fortschrittliches Temperaturmanagement, welches temperatursensitive Proben schützt



www.eppendorf.com/next-benchmark

Eppendorf® and the Eppendorf Brand Design are trademarks of Eppendorf AG, Germany. All rights reserved, including graphics and images. Copyright © 2018 by Eppendorf AG.



Inkubiert

Haben Sie sich schon mal geärgert, dass ein Kollege Sie nicht zitiert hat, obwohl es klar angesagt gewesen wäre? So wie... – nennen wir ihn hier mal – Forscher Fischer?

Dieser erzählte uns von einem Nature-Paper, in dem die Autoren an einem bestimmten Punkt ganz klar ein früheres Planta-Paper seiner Gruppe hätten zitieren müssen – dies aber nicht taten. Was ihn umso mehr verwunderte, da er den Senior-Autor des Nature-Papers sehr gut kannte. Also rief Fischer ihn an – und was er zur Antwort erhielt, machte ihn fast noch wütender. Fischers Kollege versicherte ihm, dass er selbstverständlich dessen Planta-Paper als Referenz im eingereichten Manuskript drin hatte. Im Zuge der Begutachtung schrieb ihm allerdings der Editor zurück, dass Nature generell maximal dreißig Referenzen in seinen „Letters“ erlaube – und er hatte über vierzig angegeben. Folglich musste er schweren Herzens die Referenzliste auf dreißig runterstreichen. Und Fischers Paper war eben leider dabei...

Sicher kein Einzelfall. Bei Nature mit seiner Dreißiger-Regel sowieso nicht, aber garantiert auch bei vielen anderen Journals. Dabei sind solche Limits doch komplett anachronistisch. Sind nicht gerade die Life Sciences in den letzten zwei Jahrzehnten derart komplex und umfassend geworden, dass man wahrscheinlich kein einziges ernstzunehmendes Paper mehr in all seinen Aspekten auf den Ergebnissen von lediglich 25 bis 30 Artikeln aufbauen kann?

Schlimmer allerdings ist die Grundeinstellung, die hinter solchen Limits hervorscheint. Sicher, Referenzlisten können von unlauteren Autoren schnell für ungerechtfertigte Günstlings-Zitierungen missbraucht werden. Aber sollte es dennoch nicht zu den Kernaufgaben der Journals gehören, den Autoren stets die Möglichkeit zu geben, lückenlos zu signalisieren, auf wessen Schultern sie mit ihrer Forschung stehen? Genau dazu ist das Referenzsystem schließlich da. Indem die Journals solche willkürlichen Limits setzen, entwerten sie dieses System jedoch nachhaltig. Denn damit wird doch vor allem eines suggeriert: Dass das Zitieren von Artikeln eher eine Gefälligkeit ist statt klare Pflicht.

Ralf Neumann

Fokussiert

Paper-Quartett zurückgezogen

Banden-Kapriolen

Ende Januar zog Michael Sinnreich, Leiter des Neuromuskulären Zentrums der Universität Basel, die letzte von insgesamt vier Veröffentlichungen zurück.

Im August 2014 hatte seine Gruppe in Science Translational Medicine einen – vermeintlich – neuartigen Therapieansatz bei angeborener Muskelschwäche (Muskeldystrophie) beschrieben. Demnach hatten die Basler drei Patienten mit einem Proteasom-Inhibitor behandelt – und konnten damit den Abbau mutierter, aber funktionsfähiger Dysferlin-Proteine verhindern.



Illustr.: MELGEN.org

Kaum war das Paper draußen, mahnten schon bald Kommentare auf der Paper-Diskussionsplattform PubPeer, dass mit den Western-Blot-Abbildungen in der Publikation etwas nicht stimmen könne. Insbesondere die auffällige Ähnlichkeit zweier völlig unabhängiger Banden eines Blots prangerten die Kritiker an – zumal sie auch noch exakt die selben Luftblasen-Verunreinigungen zeigten.

Zu diesem einen kamen auf PubPeer schnell drei weitere Paper von Sinnreich et al. hinzu, in denen offenbar ebenfalls Western-Blot-Banden ausgeschnitten, gedreht sowie in Helligkeit

und Kontrast verändert – und dann an anderer Stelle wieder eingefügt wurden. Konkret handelte es sich um ein 2011er-Paper in PLoS ONE und zwei Veröffentlichungen im Journal of Biological Chemistry, beide von 2012.

Überwältigt von der Masse an ziemlich eindeutigem Beweismaterial informierte Sinnreich schließlich die betroffenen Journals und seine Universität, die unverzüglich eine Untersuchung einleitete.

Als Resultat dieser Untersuchung erfolgte die Zurücknahme aller vier Publikationen. Die Universität Basel schrieb dazu auf Nachfrage von Laborjournal:

„Die vier Retractions aus der Forschungsgruppe von Prof. Sinnreich wurden mit dem Wissen und in Absprache mit der Leitung der Universität Basel durchgeführt. Diese Vorgehensweise folgte einer Untersuchung, nachdem Prof. Sinnreich Bedenken hinsichtlich der Daten in den Publikationen geäußert hatte. Die Universität hat Prof. Sinnreich bei seiner Entscheidung, die Publikationen zurückzuziehen, unterstützt. Die Untersuchung ist abgeschlossen und der Untersuchungsbericht ist vertraulich.“

Michael Sinnreich selbst ist demnach offenbar unschuldig. Und wer tatsächlich die Daten in den vier zurückgezogenen Publikationen manipulierte, bleibt entweder im Dunkeln – oder eben „vertraulich“. Allerdings stehen nur zwei Autoren neben Sinnreich auf allen vier Publikationen: Sabrina Di Fulvio, die nicht mehr als Gruppenmitglied auf Sinnreichs Webseite gelistet wird, und Balil Azakir, der seit September 2014 an der Beirut Arab University im Libanon forscht.

Kathleen Gransalke

Klinische Studien

Erfolgreicher als gedacht?

Die Erfolgsquote klinischer Studien ist wohl doch nicht so schlecht wie allgemein vermutet. Deuteten ältere Analysen an, dass nur zwischen drei und neun Prozent aller Arzneimittel-Kandidaten, die in Phase-I-Studien getestet wurden, nachfolgend tatsächlich den Weg auf den Markt fanden, kommt eine aktuelle US-Studie jetzt auf einen Wert von fast 14 Prozent (Biostatistics, publ. online 31.01.2018). Und das, nachdem die Autoren immerhin den Werdegang von insgesamt 21.000 potenziellen Wirkstoffen verfolgt hatten, die seit 2000 in klinische Studien eingeflossen waren. Dennoch gibt es einen großen Verlierer: Krebsmittel-Kandidaten hatten nur eine Erfolgsquote von 3,4 Prozent. Zieht man diese ab, steigt die Quote für alle anderen Krankheitsklassen zusammen auf knapp 21 Prozent.

RN



DAS GESAMTE SPEKTRUM PERFEKTER TEMPERIERUNG.

Intelligente Temperierlösungen für nahezu jede Anwendung haben LAUDA zum Weltmarktführer für exaktes Temperieren gemacht. Unser neuer Auftritt macht unsere Kompetenz, Innovationskraft und kompromisslose Qualität weltweit erlebbar. Denn ganz gleich, ob Sie Temperatur in °Fahrenheit oder °Celsius messen: Unser wichtigster Gradmesser heute und in Zukunft ist die Begeisterung unserer Kunden auf der ganzen Welt. www.lauda.de

Förderung kompakt

» Der Exzellenzcluster „Inflammation at Interfaces“ besteht seit 2007 und fördert dieses Jahr drei Wissenschaftlerinnen, die sich der Entzündungsforschung widmen. Im Zuge dessen erhalten die Kielerin **Almut Nebel** sowie die beiden Lübeckerinnen **Karin Hartmann** und **Inke König** den Dorothea-Erxleben-Forscherinnenpreis. Zusätzlich zur Auszeichnung erhalten die Forscherinnen Förderungen von einmal 100.000 Euro (Nebel) und zweimal 50.000 Euro (Hartmann und König).

Die Mikrobiologin Nebel möchte evolutionsbiologische Einblicke in chronisch-entzündliche Erkrankungen gewinnen, indem sie die DNA von menschlichen Überresten aus der Jungsteinzeit analysiert. Die Oberärztin Hartmann hingegen widmet sich der Regulation von Mastzellen und der Erkrankung Mastozytose. Als Biostatistikerin möchte König zukünftig Krankheitsentstehung und -verlauf mittels hochdimensionaler Daten vorhersagen und damit bessere Prognosen ermöglichen.

» Projektkoordinator **Stephan Herzig** will dem Diabetes an den Kragen: Unterstützung erhält der Münchner vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), welches das Projekt ComboMiR mit einer Million Euro über zwei Jahre fördert. Neben den Universitätskliniken in Leipzig und Heidelberg ist es vor allem das Helmholtz Zentrum in München, das mikroRNAs als neue Ansatzpunkte für die Therapie von Stoffwechselerkrankungen nutzen möchte. Als koordinierendes Institut gehen deshalb 500.000 Euro nach Bayern.

Obwohl sich der Blutzuckerspiegel medikamentös gut einstellen lässt, kommt es in späten Stadien oftmals zu schlecht therapierbaren Nerven- und Gefäßschäden. Das Risiko eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls steigt. „Betroffene Patienten sehen sich schließlich komplexen Medikationsplänen ausgesetzt, um gleichzeitig Blutzucker und -fette einzustellen und die Symptome der Spätschäden zu behandeln“, meint Herzig in einer Pressemitteilung. Die Erkenntnisse über mikroRNAs könnten Therapie und Monitoring künftig vereinfachen.

Juliet Merz

Frisch gefördert

Klaus Tschira Stiftung

Radioaktive Hilfe

Die Klaus Tschira Stiftung fördert die Therapieforschung am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim mit rund sechs Millionen Euro.

Mit dem Geld werden sich die Neurowissenschaftler ein Zyklotron und die Ausstattung eines dazugehörigen radiochemischen Labors leisten, das 2021 in Betrieb genommen werden soll. Die Forscher können dann mit dem Zyklotron sogenannte Radionuklide (instabile Atome) herstellen, die anschließend im Labor zu Radiopharmaka verarbeitet werden. Dank dieser radiochemischen Medikamente ist es möglich, minimalste Veränderungen in Zellen sichtbar zu machen. „Die Radiopharmazie mit Zyklotron ermöglicht uns, sehr patientennah an neuen, patientenindividuellen Behandlungsmöglichkeiten zu forschen“, so der Vorstandsvorsitzende des ZIs Andreas Meyer-Lindenberg in einer Pressemitteilung.

Und was möchten die Neurowissenschaftler behandeln? Neuropsychiatrische Krankheiten wie Demenz, Sucht und Schizophrenie.

Else Kröner-Fresenius Stiftung

Mehr forschende Ärzte

Künftig können Studierende der Humanmedizin an der Universitätsmedizin in Göttingen ihren Arztkittel kurzzeitig gegen einen Laborkittel tauschen – und sich dadurch forschungsorientiert den Titel „Dr. med.“ verdienen.

Gefördert wird das Projekt von der Else Kröner-Fresenius Stiftung mit 750.000 Euro für drei Jahre. Pro Semester stehen im Zuge des Promotionskollegs bis zu 15 Stipendien zur Verfügung, wodurch die Kollegiaten für ihre achtmonatige Forschungsphase monatlich 650 Euro als Unterhalt bekommen. Mit dem restlichen Geld finanziert die Stiftung Methodenkurse, eine Koordinatoren-Stelle, sowie Reise- und Veranstaltungskosten für die Teilnahme an Kongressen. „Die universitäre Medizin braucht dringend forschende Ärztinnen und Ärzte“, betont **Matthias Dobbstein**, Sprecher des Promotionskollegs, in einer Pressemitteilung. In Göttingen könnte dem Bedarf auf diese Weise effektiv Rechnung getragen werden.



Matthias Dobbstein
Foto: Uni Göttingen

DFG

Schwarzer Hautkrebs im Visier

Joachim Klode und **Ingo Stoffel** vom Universitätsklinikum Essen haben Großes vor: Mit einem neuen 3D-Bildgebungsverfahren wollen die Wissenschaftler den schwarzen Hautkrebs in sogenannten Wächterlymphknoten zuverlässiger aufspüren. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt die auf fünf Jahre angelegte klinische Studie (Gesamtvolumen 3,5 Millionen Euro) in den nächsten drei Jahren zunächst mit 2,2 Millionen Euro. Die Studienleiter Klode und Stoffel erhoffen sich durch das neue Verfahren nicht nur eine vereinfachte sowie erfolgreichere Suche, sondern auch eine bessere Überlebenschance für die Patienten.

Juliet Merz

MACH MEHR
aus deinen
zellbasierten Assays!

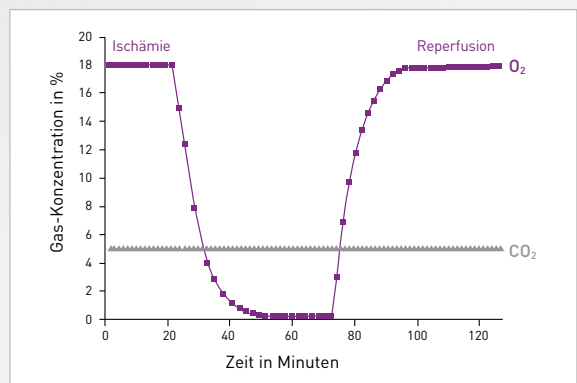


CLARIOstar® mit ACU

Volle Flexibilität für zellbasierte Assays dank neuer Gasrampen-Funktion

Erstmals lassen sich die physiologischen Bedingungen von Hypoxie und Ischämie/Reperfusion *in vitro* innerhalb eines Mikroplatten-Readers reproduzieren.

Der CLARIOstar mit LVF-Monochromatoren™ ist nicht nur der sensitivste Monochromator-basierte Mikroplatten-Reader auf dem Markt, er bietet auch einzigartige Möglichkeiten für zellbasierte Assays. Mit der Atmospheric Control Unit (ACU) kann der O₂- und CO₂-Gehalt innerhalb des Readers völlig unabhängig voneinander reguliert werden. Neu, und nur möglich mit dem CLARIOstar, ist die automatische und schnelle Wiederherstellung der Umgebungsatmosphäre.



Gas-Regulierung mit dem CLARIOstar mit ACU: Herabsenken und Zurücksetzen des O₂-Gehalts bis auf 0.2% (Lila) bei einem stabilen CO₂-Gehalt von 5% (Grau).

Treffen Sie uns auf der Analytica in München vom 10.-13. April, Stand #318 in Halle A3!

www.bmglabtech.com


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

Preise kompakt

» Optogenetik-Pionier **Peter Hege-mann** von der Humboldt-Universität zu Berlin erhält die **Otto-Warburg-Medaille 2018**. Die 25.000 Euro Preisgeld fließen in die Forschung seiner Gruppe zu lichtinduzierten Ionenkanälen.

» Am Friedrich Miescher Institut für Biomedizinische Forschung und dem Biozentrum der Universität Basel forscht **Silvia Arber** an motorischen Netzwerken im Nervensystem. Für ihre Erkenntnisse darüber ehrt die US-National Academy of Science Arber jetzt mit dem **2018 Pradel Research Award**. Dazu bekommt die Schweizerin ein Preisgeld von 50.000 US-Dollar, mit dem sie an einem Institut ihrer Wahl die Neurowissenschaften unterstützen kann.

» Ende Januar wurden die **Deutsche Krebshilfe Preise 2016 und 2017** übergeben. Die Immunologen **Gert Riethmüller** von der Ludwig-Maximilians-Universität München und **Dolores J. Schendel** vom Institut für Molekulare Immunologie am Helmholtz Zentrum München teilen sich den Preis für 2016 und die dotierten 15.000 Euro. Preisträger 2017 ist der Onkologe **Heribert Jürgens** vom Universitätsklinikum Münster.

» Der „Immunologische Selbst-Hass“ beschäftigt **Hartmut Wekerle** vom Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried seit langem. Damit gemeint ist die autoimmune Pathogenese der Multiplen Sklerose – eine Krankheit, die allein in Deutschland circa 120.000 Menschen betrifft. Für seine neuroimmunologischen Erkenntnisse würdigt die Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen Wekerle mit der **Jacob-Henle-Medaille**.

» Den **Eva Luise Köhler Forschungspreis für Seltene Erkrankungen** erhält in diesem Jahr ein Team um die Biologin **Ulrike Hedrich-Klimosch** vom Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen. Das Preisgeld von 50.000 Euro soll als Anschubfinanzierung für die Entwicklung einer neuartigen Arzneimitteltherapie für Epilepsiepatienten mit spezifischen Genmutationen dienen.

Juliet Merz

Frisch gepreist

Inge und Fritz-Kleekamm-Preis 2017

Alzheimer-Forschung

„Glückwunsch an die Auswahlkommission! Sie haben eine Goldmine gehoben.“ So bewertete der Heidelberger Pionier der Alzheimer-Forschung Konrad Beyreuther die Qualität des Forschungsansatzes der beiden Preisträgerinnen des Inge und Fritz-Kleekamm-Preises 2017. Gemeint sind **Caroline Bouter** aus der Abteilung Nuklearmedizin und **Yvonne Bouter** von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen. Grund für die Auszeichnung ist der überzeugende Projektantrag der beiden sich perfekt ergänzenden Nachwuchswissenschaftlerinnen: Sie möchten einen Biomarker entwickeln, der möglichst früh Demenzerkrankungen diagnostizieren kann, um die Patienten dann schnellstmöglich zu behandeln. Einziger Haken: Die nötigen Therapien stehen noch nicht zur Verfügung.



Teilen sich 50.000 Euro Preisgeld der „Alzheimer Stiftung Göttingen“: Yvonne (l.) und Caroline (r.) Bouter.

Foto: umg/spförtner

Chica und Heinz Schaller-Preis

Blutbildung und Metabolomik

Der Chica und Heinz Schaller-Preis samt jeweils 100.000 Euro geht in diesem Jahr an **Marieke Essers** vom Deutschen Krebsforschungszentrum und **Theodore Alexandrov** vom *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL).

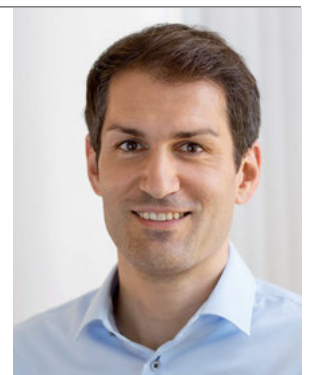
Essers forscht zu blutbildenden Stammzellen und deren Aktivierung unter Stressbedingungen – etwa Infektionen, mit deren Bekämpfung ein hoher Verlust an Blut- und Immunzellen einhergeht. Konkret geht sie der Frage nach, inwiefern Zytokine adulte Blutstammzellen aktivieren – was auch der Behandlung von Leukämie zugutekommen könnte.

Der Mathematiker Alexandrov hingegen nutzt das maschinelle Lernen um die Organisation der Stoffwechselvorgänge auf der Ebene von Zellen, Organen und dem gesamten Organismus zu analysieren. Besonderes Augenmerk legt der gebürtige Russe dabei auf die Metabolite.

2018 CERN Scientific Fellowship Award

Aggressiver Hirntumor

Kristian Pajtler vom „Hopp-Kindertumorzentrum am NCT Heidelberg“ darf sich über den **2018 CERN Scientific Fellowship Award** freuen. Den mit 100.000 Euro dotierten Preis erhält der Kinderonkologe für seine Arbeit an Ependymomen. Diese seltene Form des Hirntumors ist besonders aggressiv und birgt ein hohes Rückfallrisiko. Um neue Therapiemöglichkeiten aufzuspüren, suchen Pajtler und seine Forschergruppe nach regulatorischen Verstärkerelementen (*Enhancer* und *Superenhancer*) innerhalb des Tumorzell-Genoms. -JM-



Kristian Pajtler
Foto: KiTZ/Philipp Benjamin

Frisch gepreist

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis *Tumornekrosefaktor*

Der Tumornekrosefaktor (TNF) kann über Tod oder Überleben einer Zelle entscheiden. Nicht zuletzt deshalb spielt er eine wichtige Rolle bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Rheuma, Schuppenflechte oder Morbus Crohn. Neutralisierende Antikörper haben sich als effektives Mittel erwiesen, um Patienten Linderung zu verschaffen. Den Grundstein für die TNF-Forschung legten unter anderem zwei Wissenschaftler, die für ihre Arbeiten nun mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis inklusive eines Preisgelds von 120.000 Euro geehrt werden: der US-Amerikaner **Anthony Cerami** und der israelische Mikrobiologe **David Wallach**.

Cerami hatte an der *Rockefeller University New York* gezeigt, dass TNF ein Botenstoff des Immunsystems ist, welche Rolle er bei der Entstehung von Autoimmun-Erkrankungen spielt – und wie man solche Erkrankungen durch die Hemmung von TNF behandeln kann.

Wallach hingegen entdeckte am Weizman-Institut in Rehovot die beiden TNF-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und entschlüsselte deren Signalwirkung ins Zellinnere.

Den gleichnamigen Nachwuchspreis erhält derweil der Biochemiker und Ernährungsforscher **Tim J. Schulz** vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke. Schulz beschäftigt sich mit der physiologischen und pathologischen Wirkung von weißen und braunen Fettzellen – und untersucht, wie man diese Wirkung steuern könnte beziehungsweise wie die beiden Fettzelltypen aus Stammzellen entstehen. Zusätzlich zur Auszeichnung kann sich Schulz über ein Preisgeld in Höhe von 60.000 Euro freuen.

Hector Wissenschaftspreis *Lernen und Erfahren*

Das menschliche Gehirn verändert sich ein Leben lang. Wie es sich entwickelt, kommt auch darauf an, welche frühkindlichen Erfahrungen der Mensch gemacht hat und welche Sinnesfunktionen ihm zur Verfügung stehen. So passt sich das Gehirn von Gehörlosen und/oder Blinden beispielsweise auf ganz eigene Weise den entsprechenden Rahmenbedingungen an.

Brigitte Röder von der Universität Hamburg erforscht dieses Thema offenbar besonders erfolgreich. Jedenfalls würdigt die Hector Stiftung jetzt ihre Arbeit wie auch ihre Vorbildfunktion für Nachwuchswissenschaftler mit dem gleichnamigen Wissenschaftspreis, der mit 150.000 Euro dotiert ist. Als *Hector Fellow* hat Röder nun die Möglichkeit, interdisziplinäre Projekte mit jungen Wissenschaftlern zu initiieren.

JM

F · S · T[®]

FINE SCIENCE TOOLS

ADVANCING THE FIELD OF RESEARCH

- Scissors
- Forceps
- Rongeurs
- Hemostats
- Bone Instruments
- Probes & Hooks
- Retractors
- Animal Identification
- Surgical & Laboratory Equipment
- Feeding Needles
- Needles & Needle Holders
- Scalpels & Knives
- Instrument Care & Sterilization
- Spatulae & Spoons
- Pins & Holders
- Wound Closure
- Surgical Plates
- Magnifiers
- Clamps
- And Much More



FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

VISIT US AT FINESCIENCE.DE OR CALL +49 (0) 6221 90 50 50

ZUM ARTIKEL
 „MASSENHAFTER SCHWUND?“ VON KARIN HOLLRICHER
 (LJ 12/2017: 16-17)

„Manche Dinge sind selbstevident“

Wer braucht heute noch Insektenschwamm und Insektenentferner für's Auto?

Fotografiert im Haus der Geschichte von Ullrich Wüllner



Sehr geehrte Redaktion,

auch ich habe die Diskussion um das *PLoS-ONE*-Paper mit großem Interesse verfolgt. Sie haben im letzten *Laborjournal* (12/2017) mit der gebotenen Sorgfalt und der uns Wissenschaftlern eigenen Kritikfreudigkeit viele Mängel an dieser Studie aufgezeigt.

Vermutlich sind die den sonst üblichen Kriterien genügenden Untersuchungen der Biomassen technisch und methodisch derzeit nicht oder nicht in dem erforderlichen Umfang machbar, manche Dinge sind aber „self evident“ (eine tote Maus ist eine tote Maus!) und im Fall der Fluginsekten scheint es ebenso zu sein. Im Anhang finden Sie ein Foto, das ich der aktuellen Ausstellung im Haus der Geschichte in Bonn entnommen habe: ein Insekten-(Glas)-Reinigungsmittel und einen Insektenschwamm für PKWs.

Wieso Haus der Geschichte? – Jeder, der in den sechziger oder siebziger Jahren geboren wurde und als Auto- oder Motorradfahrer unterwegs war, weiß noch, wie intensiv man die Scheiben reinigen musste.

Aber wann haben Sie das letzte Mal einen Insektenschwamm benutzt, um Ihre Wind-

schutzscheibe zu reinigen? Wie lange ist es her – Jahre oder Jahrzehnte? Eine Frage, die ich jetzt in den letzten Wochen und Monaten im Bekanntenkreis öfter gestellt habe und die Antwort war unisono dieselbe. Erstaunen malte sich auf den Gesichtern der Betroffenen und nein, es ist vielleicht zehn Jahre her, dass man zuletzt die Windschutzscheibe eines Fahrzeuges oder das Visier eines Motorradhelms von Insektenresten reinigen musste – sie gibt es nämlich nicht mehr!

Tatsächlich bin ich der Überzeugung, dass wir einen Punkt erreicht haben, der über die Notwendigkeit von Studien hinaus eine koordinierte Handlungsaktivität der bewussten Wissenschaftler in Deutschland erforderlich macht: Wir alle wissen, wie flexibel, belastbar und multinodal biologische Systeme sind. Wie sie wirklich funktionieren, verstehen wir zwar nur in Ansätzen, aber alle wissen wir, wenn wir die Belastbarkeit eines biologischen Systems austesten, erreichen wir einen Punkt ohne Umkehrmöglichkeit. Wenn der Kopf der Maus abgetrennt ist, gibt es keine Macht der Welt, kein Mittel für Geld und Zauberei, welche dieses Tier wieder zum Leben erwecken. Das komplexe System, in dem wir uns in un-

serer Umwelt bewegen, unterliegt natürlich den gleichen Bedingungen.

Wenn wir die Lebensgrundlage der Insektenvielfalt endgültig zerstört haben, wird der Mensch sterben. Die diffuse Diskussion über mögliche Krebsauslöser in Glyphosat *et cetera* geht im Kern natürlich auch an diesem Problem vorbei und reflektiert in erster Linie die Hybris der Menschen.

Es ist meine tiefe Überzeugung, dass es eine Pflicht der deutschen WissenschaftlerInnen ist, diese komplizierte Situation der Öffentlichkeit deutlich zu machen. Und dies auf eine Art und Weise, die jenseits schnippischer Kommentare, wie sie Grünen-Politikerinnen für ihr etwas fragwürdiges Bekenntnis für alle Bienen Deutschlands geerntet haben, deutlich macht, dass der Verlust der Biodiversität unumkehrbar in den Abgrund führt – eben auch für den Menschen.

Dazu leistet Ihr im Grundsatz berechtigter Artikel leider keinen Beitrag.

Mit herzlichen Grüßen,
 Ullrich Wüllner (DZNE und Uniklinik Bonn)

Sehr geehrte Redaktion,

ich war etwas erstaunt, dass Sie statt eigener Recherche [zur *Insektenstudie*] nur das Unstatistiker-Statement und einen Kommentar zum kritisierten Paper zu Rate zogen. Frau Hollrichers Kritik scheint mir zudem eine dem *Laborjournal* untypische Ansicht zu zeigen, dass irgendeine Art von publiziertem Ergebnis für immer der Weisheit letzter Schluss sei. Ich sende Ihnen daher hiermit die folgende Glosse als Leserzuschrift zu ...

Sanierung der Staatskasse durch Verhinderung nicht-existierender Insektenrückgangs

Ein Fünf-Stufen-Plan würde den nach Frau Hollricher sowieso zweifelhaften Rückgang der Insektenbiomasse („wenn sich der Insek-

tenschwund insgesamt bestätigen sollte“) (LJ 12/2017) beseitigen und die Staatskasse der Bundesrepublik Deutschland sanieren. Frau Hollricher müsste nach den Stufen 1,3 und 4 nur noch Stufen 2 und 5 unterstützen.

1. Stufe: Ablehnung der Ergebnisse von Hallmann et al. 2017

Begründung: Hallmann *et al.* haben vor 29 Jahren kurzsichtigerweise nicht daran gedacht, ein flächendeckendes Erfassungssystem der Insektenbiomasse aufzubauen, sondern nur punktuell gefangen. Trotzdem, und obwohl in einem Jahr besonders oft gefangen wurde, haben sie alle Fangjahre berücksichtigt, nicht nur die Gebiete, in denen mehrfach gefangen wurde. Statt Arten- und Individuenzahl haben die Autoren nur die Biomasse von Insekten ermittelt. Zwar schreiben sie selbst ausdrücklich nur von Biomasse, nicht von Artenzahl, zwar ist Biomasse kein komplett ungewöhnliches Maß der Charakterisierung

von Ökosystemen und auch können zwar Arten- und Individuenzahlen in der Studie immer noch ermittelt werden (auch wenn dies noch Jahre dauern dürfte) – doch dies darf keine Entschuldigung der Kurzsichtigkeit von Hallmann *et al.* sein.

2. Ablehnung der Forschungsergebnisse von Darwin und Humboldt

Begründung: Beide Forscher haben nicht flächendeckend geforscht, sondern lediglich punktuell einige Teile der Erde bereist. Trotzdem, und obwohl in bestimmten Jahren besonders viel gesammelt wurde, haben sie ihre Ergebnisse publiziert. Außerdem haben sie seinerzeit kurzsichtigerweise nur Belegstücke gesammelt, statt daran zu denken, DNA-Proben zu konservieren. Zwar sind die Art- und eventuell DNA-Bestimmung der gesammelten Stücke immer noch möglich, doch dies darf keine Entschuldigung der Kurzsichtigkeit von Darwin und Humboldt sein.

2a. Einschub: Es ist im Übrigen gesondert zu diskutieren, ob alle gegenwärtigen Veröffentlichungen der Molekularbiologie und Krebsforschung abzulehnen sind, weil deren Autoren „kurzsichtigerweise“ nicht die quantenmechanische Basis ihrer Befunde herausarbeiten. Zwar wissen wir nicht, ob Quantenmechanik hier wichtig sein wird, doch dies darf keine Entschuldigung der Kurzsichtigkeit sein.

3. Konsultation öffentlichkeitswirksamer Laien statt eigener Recherche oder gar Berücksichtigung tatsächlicher Werte

Begründung: *Peer-reviewed* Kritik und eigene Recherche sollten minimiert werden, wenn drei Statistiker konsultiert werden können, die zwar fachliche Laien sind, dafür aber das Ohr der Öffentlichkeit haben. Zwar ist der Einwand der drei Statistiker, dass lediglich eine dreißig prozentige Abnahme zu verzeichnen sein könnte, komplett falsch (<https://tinyurl.com/y7g8etbz> für Details; auch Abbildung 4 in Hallmann *et al.*), aber das sollte unsere Kritik nicht weiter kümmern. Zwar ist auch der Einwand falsch, dass der Startwert eines Trends wichtig sei, wenn die Nullhypothese lautet, dass die Biomasse nicht abnimmt, aber auch das darf uns nicht weiter kümmern. Zwar sind bei al-

len exponentiellen Abnahmekurven die späten Abnahmeraten sehr klein oder nicht vorhanden, doch das sollte uns nicht stören – wir sollten uns wie Frau Hollricher trotz jahrelangem, massivem Einbruch der Biomasse an einer winzigen, vermutlich nicht einmal signifikanten Anstiegsrate der Biomasse in späten Jahren klammern.

4. Streichung der Jahre mit unbequemen Daten

Begründung: Nicht ins Weltbild passende Jahre sind zu streichen, um Panikmache zu verhindern.

Zwar würde die Streichung der Anfangsjahre 1989/90 der Studie Wissenschaftsbetrug darstellen, doch darf uns das nicht irritieren. Wichtiger ist, dass die Strategie der Streichung bestimmter Jahre in Zukunft erhalten bleibt, denn wir könnten sie noch brauchen. Zum Beispiel hat das angeblich so wichtige Anfangsjahr die gleiche Wahrscheinlichkeit noch höher zu sein (statt niedriger, wie von den Statistikern und Hollricher favorisiert). Streichen wäre dann nützlich, damit Frau Hollricher keine grundsätzlichen Zweifel an der Abnahme haben und keine „spontan erschreckende[n] (Prozent-)Zahlen“ abwiegeln müsste.

5. Statt 1989 und 1990 Streichung der Jahre 2002 und 2013

Begründung: Das Jahr 1989 aus dem Kalender zu streichen, ist für uns Deutsche nicht tragbar. Ich plädiere daher für eine Streichung zweier anderer Jahre aus dem Kalender, und zwar 2002 und 2013. Die beiden dann nicht existenten Hochwasser der Elbe würden Milliarden zurück in die Staatskasse spülen, denn Hochwasserschäden entfielen ja rückwirkend. Ein dann vielleicht sogar statistisch signifikant werdender Rückgang der Elbhochwasser in den letzten Jahren würde Panikmache vermeiden, wodurch wiederum Milliarden der Staatskasse zufließen würden, denn sie wären gar nicht erst für Hochwasserschutz ausgegeben worden. Diese komfortable Perspektive sollten wir uns erhalten. Sollten trotz unserer Kritik an der Hallmann *et al.* Studie die Insektenzahlen weiter abnehmen, könnten mit diesen Geldern immer noch HandbestäuberInnen von Nutzpflanzen finanziert werden, wodurch dann auch noch die Arbeitslosenquote erheblich gesenkt würde.

Mit freundlichen Grüßen,
Klaus Reinhardt
(Angewandte Zoologie, TU Dresden)

LOWEST DEAD VOLUME RESERVOIR ON THE MARKET!

Save Money On Your Reagents

SureFlo™ anti-sealing array ensures the lowest possible dead volume.

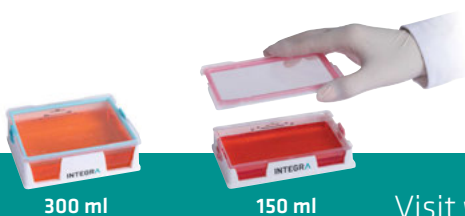
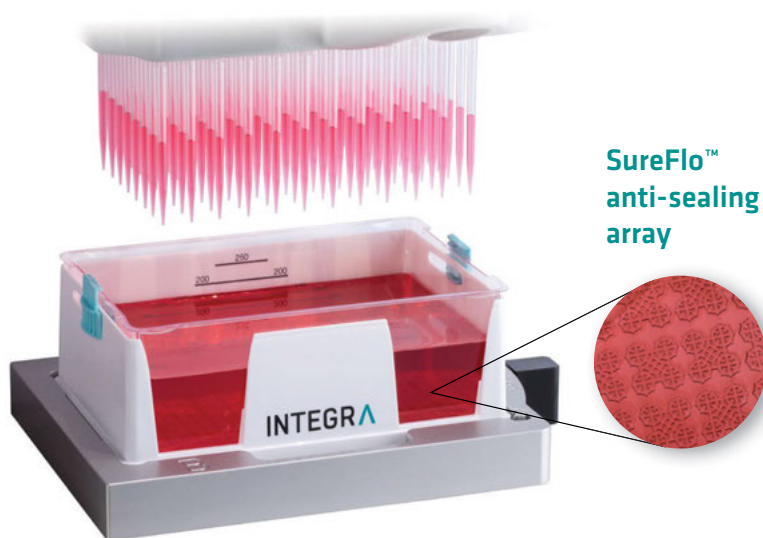
Eliminate Pipette Head Contamination

SureFlo™ array allows pipette tips to sit firmly on the bottom without creating a vacuum. This eliminates the “popping” of fluid into the pipetting head!

Store it

Latching lid prevents spillage and evaporation even when refrigerated!

INTEGRA



Visit www.Integra-biosciences.com for your free trial pack!



Ist Diagnostik Glückssache?

Werden diagnostische Tests und die Arbeit diagnostischer Labore nicht genügend geprüft? Die Erfahrungen der Patientin Kira Merk und die wissenschaftliche Literatur lassen das annehmen.

Sie war mitten im Studium – Psychologie und Politik –, als es ihr zunehmend schlechter ging. Die Ärzte rätselten, hauten mit dem Hämmerchen auf ihr Knie, besehen die Gelenke und schickten ihr Blut an Diagnostiklabore. Die lieferten erst nur leichte, dann größere Auffälligkeiten. Aber insgesamt waren die Resultate, abhängig von Arzt und Labor, widersprüchlich. Mal war sie kerngesund, mal schwer krank. Kira Merk, so wollen wir sie hier nennen, erzählt: „Ein Arzt sagte voller Überzeugung das Gegenteil dessen, was sein Kollege sagte. Darauf hingewiesen, meinte er, ich müsse mich schon entscheiden, wem von beiden ich glauben wolle.“

Erst mal glaubte sie keinem und beendete ihr Studium mit Bestnote. Sie hatte sich während ihrer Ausbildung auch mit Testtheorie und Testkonstruktion beschäftigt und fühlte sich daher gut gerüstet, diesem Problem der widersprüchlichen Resultate und Diagnosen auf den Grund zu gehen. Und das mit jeder Konsequenz. „Denn ich dachte, es sei was Ernstes.“ Das war es dann auch: Kira Merk hat unter anderem eine lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung.

In Deutschland leiden etwa 38 von 100.000 Menschen an systemischem Lupus erythematoses (SLE) – die Krankheit, die auch bei Merk diagnostiziert wurde. Vor fünfzig Jahren starb noch fast jeder Patient innerhalb von zehn Jahren nach der Diagnose dieser seltenen Erkrankung, heute überleben immerhin 92 Prozent diesen Zeitraum. Dank einer Therapie, die man aber nur bei korrekter Diagnose einleiten kann.

Einmal positiv, einmal negativ

Die Krankheit ist nicht einfach zu erkennen, was nicht nur an ihrer ziemlich variablen Symptomatik liegt, sondern auch daran, dass die im Handel befindlichen diagnostischen *In-vitro*-Tests wie auch die Labore, die sie anwenden, von sehr unterschiedlicher Qualität sind.

Das bekam auch Merk während ihrer mehrjährigen Suche nach der richtigen Diagnose zu spüren. Heute sagt sie: „Meiner Erfahrung nach kennen viele Ärzte dieses Problem, erklären es in der Regel aber den Patienten nicht. Das schadet den Patienten, denn meist vertrauen sie ja ihren Ärzten. Kaum ein

Patient kennt sich mit den Tests aus. Ich habe jahrelang recherchiert und Dokumente gesammelt, um die Zusammenhänge zu verstehen. Das kann man doch keinem Patienten zumuten. Die Aufklärung über Sinn und Aussage eines diagnostischen Tests und dessen Resultats liegt natürlich in der Verantwortung des Arztes.“

Vor zwei Jahren überredete sie ihren Arzt dazu, eine ihrer Serum-Proben zu teilen und an mehrere Labore zu senden, um die Ergebnisse dann miteinander vergleichen zu können. Die Laborärzte sollten in ihrem Serum nach Antikörpern gegen Bestandteile des Zellkerns suchen. Solche Autoantikörper sind typisch für SLE, sind aber nicht immer bei allen Patienten in den gleichen Mengen vorhanden.

Das eine Labor machte einen indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT), auch *Immunfluorescence Assay* (IFA) oder manchmal – irreführenderweise – auch kurz ANA (Anti-Nukleäre Antigene) genannt. Das ist ein auf menschlichen Hep2-Zellen oder Varianten davon basierender mikroskopischer Test, bei dem Autoantikörper mit markierten Anti-IgG-Antikörpern sichtbar gemacht werden. Mit diesem Test las-

sen sich viele Arten von Autoantikörpern nachweisen, denn die Kerne der Zellen enthalten 100 bis 150 potentielle Antigene. Der Test war eindeutig positiv. Außerdem machte man ELISA-Tests mit unterschiedlichen Sets definierter nukleärer Antigene, beispielsweise Doppelstrang-DNS (dsDNS) und Nukleosomen. Diese Tests waren alle negativ.

Das zweite Labor machte keinen IIFT, fand aber stark erhöhte Werte für Autoantikörper gegen Nukleosomen. Ein als „ANA Screening“ bezeichnete Test blieb negativ, dagegen war ein so genannter ENA-Test positiv. ENA steht für Extrahierbare Nukleäre Antigene, er enthält also *per definitionem* nur einen Teil der Antigene eines ANA-Tests. Prinzipiell kann ein ENA-Test daher nicht positiv sein, wenn das ANA-Screening negativ ist.

In einem dritten Labor waren ANA und Nukleosomen-Autoantikörper hoch positiv. Dieses Labor hatte zuvor auch schon dsDNS-Autoantikörper gefunden.

Merk stellte Fragen: „Erstens: Warum ist dieselbe Probe zum Beispiel für Nukleosomen-Antikörper mal negativ, mal positiv getestet? Zweitens: Warum gibt ein Test, der mehr Antigene prüft, also hier das ANA-Screening, ein negatives Ergebnis, während der Test mit einer kleineren Auswahl derselben Antigene positiv ist? Sind das Messfehler? Oder ist der Test minderwertig?“

Die Qualität eines Tests ergibt sich aus:

1. der Sensitivität, die die Anzahl der korrekt positiv getesteten Personen in der Gruppe aller Erkrankten beschreibt. Anders ausgedrückt: Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit, bei tatsächlich erkrankten Personen ein positives Testresultat zu erhalten. In der Literatur wird dies auch als „diagnostische Sensitivität“ beschrieben. Sie ist nicht zu verwechseln mit der „analytischen Sensitivität“, die beschreibt, welche Minimalmenge des gesuchten Moleküls ein Test nachweisen kann.

2. der Spezifität, die die korrekt erkannten Gesunden in der Gruppe aller Gesunden beschreibt.

Tolle Tests? Nicht wirklich.

Die Sensitivität eines ANA-IIFT liege bei über 95 Prozent, schreibt das *American College of Rheumatology* (ACR) in seinem „Position Statement“ zur Diagnostik von SLE. Daher gilt er als „Goldstandard“ und soll bei Verdacht auf eine rheumatische Autoimmunerkrankung grundsätzlich als erster Test durchgeführt werden. Allerdings erfordert er „...substantielle technische Expertise, und obwohl er als Goldstandard gilt, ist er nur so gut wie das Labor, das ihn macht“, wie 34 Experten in den „*International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred*

to as anti-nuclear antibodies“ schreiben (*Ann. Rheum. Dis.* 73: 17-23). In Kurzform: Das Laborpersonal muss den Test beherrschen.

Entgegen aller Empfehlungen führte jedoch längst nicht jedes beauftragte Labor mit Kira Merks Serumproben mikroskopische IFTs

1“ für jedes der enthaltenen zwölf Antigene die Sensitivität an. Diese pendelt zwischen 78 und 100 Prozent. Ein toller Test, oder? Nicht unbedingt. Die Sensitivität wurde hier nämlich im Vergleich mit einem anderen Test definiert. Das heißt: Die Sensitivität des „ANA Profil



Kein Einzelfall, dass ein Test positiv ausfällt, und der andere negativ.

Foto: Fotolia / Marco2811

durch, sondern machte nur ELISAs oder Blots. Diese Testmethoden erfordern vielleicht weniger Expertise, sind aber auf jeden Fall schneller, billiger und automatisierbar. Die Hersteller nennen sie ANA-Profil, ANA-Screen, ENA oder ähnlich. Darin enthalten sind, einzeln oder kombiniert, verschiedene nukleäre Antigene aus unterschiedlichsten Quellen – etwa von Mensch, Kalb, Kaninchen, Lachshoden oder aus gentechnischer Herstellung. In den Gebrauchsanweisungen werden diese nicht immer genannt. Aus der Literatur geht hervor, dass die Tests von sehr unterschiedlicher Qualität sind. „Diese alternativen Plattformen unterscheiden sich in ihren Antigen-Profilen wie auch in ihrer Sensitivität und Spezifität, was zu Verunsicherung hinsichtlich der Standardisierung und Interpretation von inkongruenten Resultaten führt“, konstatieren die Forscher in den *International Recommendations*. Trotzdem werden solche Tests keinerlei richtiger Validierung unterzogen. Warum eigentlich nicht?

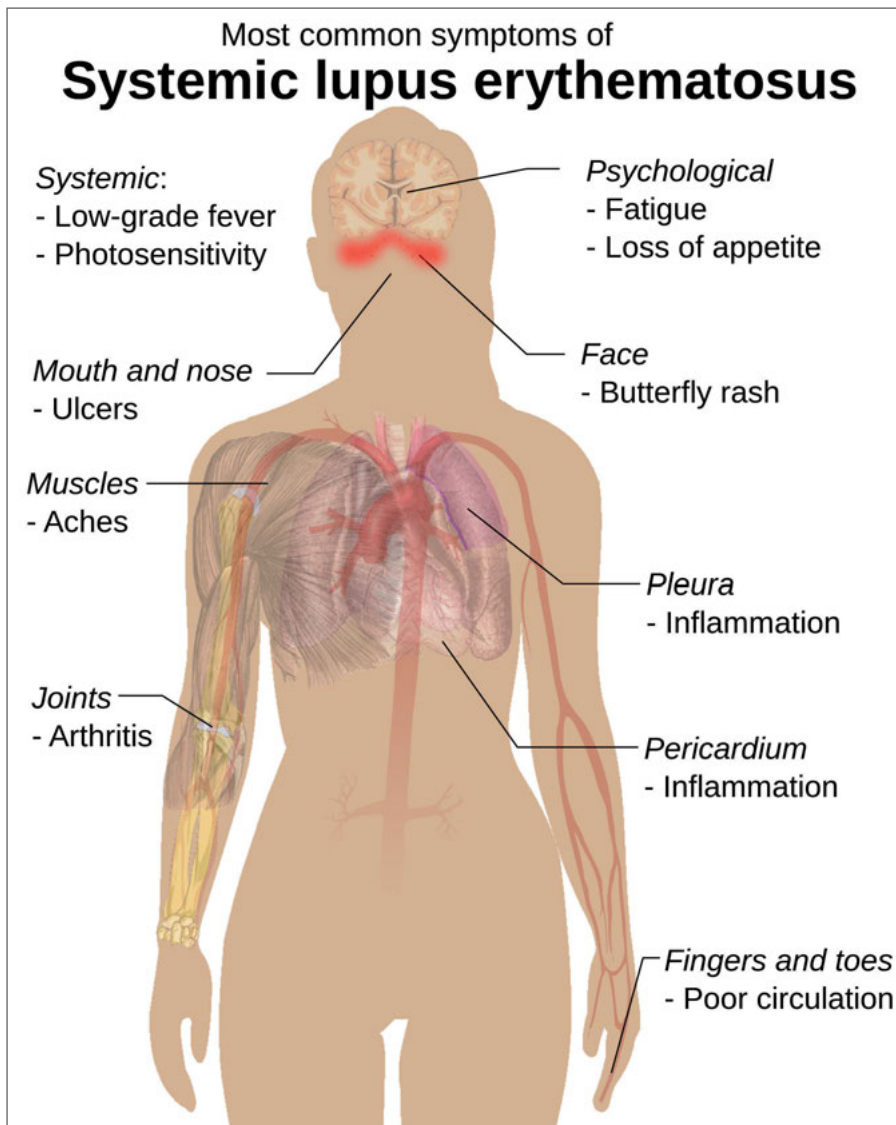
Die größten Anbieter solcher Tests in Deutschland sind die Euroimmun AG (Lübeck) und Orgentec Diagnostika GmbH (Mainz). Beide verkaufen zwar IFTs als erstes Werkzeug der Wahl in der Diagnostik, aber sie führen auch eine ganze Reihe von ELISAs und Blots. In deren Gebrauchsanweisungen finden sich interessante Details. Euroimmun, 2017 von Perkin Elmer gekauft, gibt in seinem Test „ANA-Profil

1“-Tests ist dann 100 Prozent für eines der Antigene, wenn er in allen Proben, die mit dem Vergleichstest positiv waren, ebenfalls positiv ist. Diese Zahl belegt aber nur die analytische Sensitivität des Tests. Und wenn diese nicht 100 Prozent beträgt, dann ist der „ANA Profil 1“ schlechter als der Vergleichstest, entspricht somit nicht dem Stand der Technik.

Die 1988 gegründete Orgentec bietet drei ANA-ELISA-Tests an, die an jeweils 63 SLE-Patienten getestet wurden. Die Sensitivitäten der Tests sind mit 96 bis 99 Prozent angegeben. Angesichts der Literaturwerte kommt allerdings Skepsis auf. Auf Anfrage erklärt Orgentec: „Zur Validierung unserer Tests verwenden wir Serumproben von Patienten mit sicher diagnostizierten Autoimmunerkrankheiten (SLE, Sjögren, MCTD, Myositis, Sklerodermie, CREST-Syndrom) und definiertem positiven Antikörper-Befund. Das Vergleichskollektiv bilden gesunde Blutspender.“

In beiden genannten Fällen waren die Proben also sehr gut vorsortiert, daher ist die Trefferquote hoch. Die Tests funktionieren also echt prima. Aber können sie auch wirklich alle SLE-Kranken identifizieren? Wenn nicht, müssten die Sensitivitäten bei nicht vorsortierter Studienauswahl nach unten korrigiert werden.

Wegen der Serumprevalenz ist das sogar ziemlich wahrscheinlich. Diese gibt an, wie viele Erkrankte tatsächlich nukleäre Autoantikörper haben. Je nach Antigen, Testform, Her-



Die häufigsten Symptome des Systemischen Lupus erythematoses

Illustration: Mikael Haggström

ANA-Tests in Auftrag gegeben worden. „In der ANA-Immunfluoreszenz war ich positiv, in einem nur als ‚ANA‘ bezeichneten zweiten Test dagegen negativ. Erst durch hartnäckige Recherche fand ich heraus, dass der negative Test ein ELISA war.“

Laxe Begriffe

Mit dem Begriff ANA geht man offensichtlich lax um, und das führt zu Problemen bei der Diagnostik. Schließlich ist ANA der Oberbegriff für Anti-nukleäre Antigene – und nicht die Beschreibung einer Testart. Zu Recht moniert Merk daher, dass man öfter so tut, als könne man ANA-IIFT und ANA-ELISA synonym verwenden. Merk: „Der Oberbegriff ‚Alle Obstsorten‘ ist ja auch nicht synonym mit ‚Birnen‘. Ein Kunde würde das nicht tolerieren, aber Patienten verkauft man die Testresultate eben so unpräzise definiert.“

Im Übrigen muss man, um einen ELISA herzustellen, die Antigene ja irgendwie extrahieren. Also müsste man korrekterweise bei einem ELISA wie auch bei Blots immer von ENA – extrahierbaren nukleären Antigenen – sprechen.

Angesichts dessen würden die Verfasser der *Recommendations* die Terminologie „ANA“ und „ENA“ gerne ganz aus der Welt schaffen. „Antizelluläre Antikörper und spezifische Antikörper“ seien die passenderen Begriffe, weil ANA und ENA erstens technisch nicht mehr korrekt verwendet würden – und weil sie zweitens nicht das gesamte Spektrum relevanter Autoantikörper beschrieben. Tatsächlich weiß man nämlich nicht, welche der gesamten im Zellkern enthaltenen Moleküle konkret als Antigene fungieren. Merk: „Es gibt sicher noch unbekannte oder möglicherweise nicht richtig gespaltene ANA in Patientenserum.“ Und die entsprechenden Autoantikörper verpasst man mit den nur zwei Handvoll Antigene umfassenden ELISAs und Blots.

Die wissenschaftliche Kritik ist ganz im Sinne von Kira Merk. „Es ist irreführend und wider das Patientenwohl, einen ENA-ELISA im Laborbericht als ANA zu verkaufen, obwohl nur einzelne extrahierbare Antigene enthalten sind. Und es darf nicht sein, dass Patienten falsch informiert werden. Ebenso nicht, dass widersprüchliche Ergebnisse ohne weitere objektive Nachprüfung zu womöglich fehlerhaften Dia-

steller und Studie schwanken die Prävalenzwerte in den Studien zwischen 10 und 90 Prozent. Wirklich!

Dieses Problem, mit dem sich die klinische Diagnostik herumschlägt, kann man am Beispiel Kira Merks sehr schön nachvollziehen. Sie hat SLE, ist aber in vielen ANA-ELISAs negativ. Sie hat jede Menge der für diese Erkrankung typischen Anti-Nukleosomen-Antikörper, aber ihr Immunsystem reagiert meist nicht auf Tests mit dsDNS-Antigenen – obwohl Nukleosomen ja auch DNS enthalten.

Man fragt sich also, was die im Handel befindlichen dsDNS-Tests eigentlich messen? Autoantikörper gegen dsDNS gelten zwar seit rund dreißig Jahren als wichtige Marker für SLE, sind aber heute durchaus umstritten. Ein positiver Anti-dsDNS-Test sei nicht diagnostisch für SLE, während ein negativer Test die Diagnose nicht ausschließe, schreiben Forscher von der University of Virginia in Charlottesville (USA) (*F1000Research* 4: 939). Wegen der geringen serologischen Prävalenz hinsichtlich der klinischen Korrelation mit SLE halten sie diesen Antikörper von „limitiertem Wert“.

Ein geradezu vernichtendes Urteil über die Sinnhaftigkeit von Autoantikörper-Tests fällt eine Gruppe von Rheumatologen auf dem 42. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vor vier Jahren. Ihrer Erkenntnis zufolge seien für die Überwachung des Krankheitsverlaufs und die diagnostische Begleitung von SLE-Patienten überhaupt nur zwei Biomarker „ein bisschen besser geeignet als eine Münze zu werfen“ (<https://tinyurl.com/yd2syl4z>).

Die Widersprüchlichkeiten in der Diagnostik rheumatischer Autoimmunerkrankungen sind also hinreichend dokumentiert. Sie seien eine große Belastung für diejenigen, die die Tests durchführen und die Resultate interpretieren, meinen die Verfasser der *International Recommendations*. Hilfreich wäre es schon, wenn die Labore – *Recommendation* Nr. 6 – ihre Methoden, die sie zum Nachweis von ANA nutzen, genau spezifizierten.

Man sollte meinen, das sei selbstverständlich. Ist es aber nicht, wie Merk feststellen musste. „Im Befund steht nicht immer die Methode.“ Einmal waren beispielsweise zwei

gnosen führen. Schlimmstenfalls werden Patienten in die Psychoecke gestellt, obwohl sie eine lebensbedrohliche Erkrankung haben.“

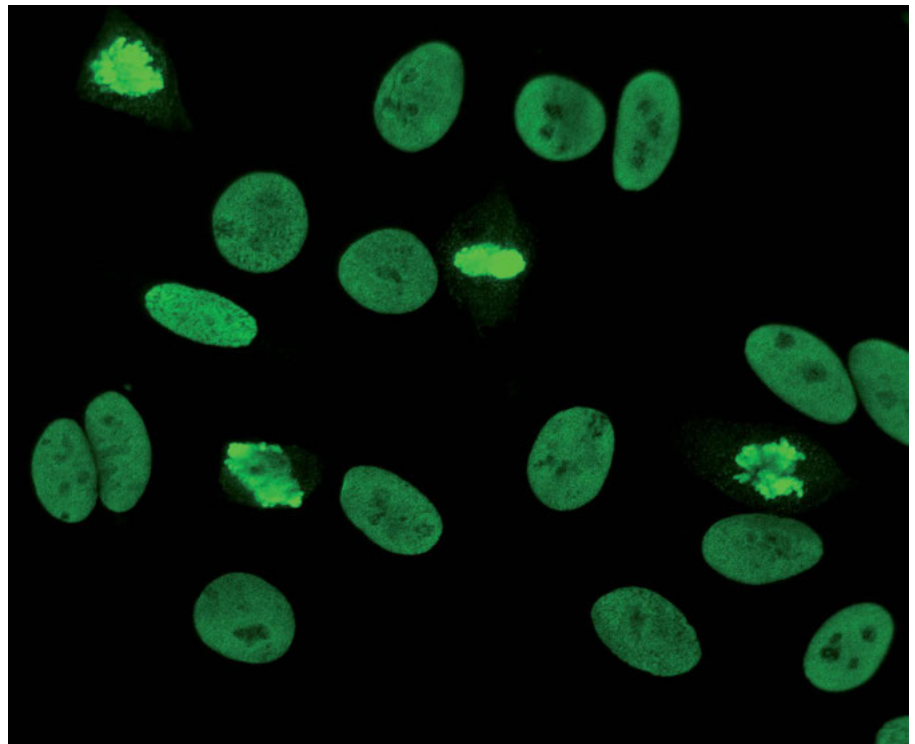
Pflichtvergessene Ärzte

Weil sich sonst niemand darum kümmerte, wandte die Patientin sich mit ihren medizinisch unmöglichen Testresultaten an Ämter und Prüfstellen (siehe folgenden Artikel „Diagnostika außer Kontrolle“, Seite 20). Das Resultat ihrer Bemühungen in aller Kürze: Offenbar kontrolliert niemand, ob ein Test wirklich misst, was er zu messen vorgibt, und ob die Testqualität für eine gewissenhafte Diagnostik am Patienten ausreichend ist. Merk: „Wenn wenigstens die Aufsichtsbehörden ihrer Aufsichtsfunktion zum Patientenwohl so gewissenhaft wie möglich nachkommen würden, wäre schon viel gewonnen. Das habe ich aber nirgendwo erlebt.“

Kritisiert werden übrigens nicht nur die Autoantikörpertests, sondern auch andere *In-vitro*-Diagnostika. Schon 2012 hatten Krefelder Labormediziner berichtet, dass etliche kommerzielle Kits zum Nachweis des *Bordetella pertussis*-Toxins erheblich schlechter waren als der hauseigene ELISA (*J. Clin. Microbiol.* 48, 4459).

Auch der immunologische Nachweis des Lyme-Borreliose-Erregers ist verbesserungsfähig. Die Sensitivität der Tests hängt sehr davon ab, wie lange ein Patient schon infiziert ist: Sie liegt bei lediglich 50 Prozent in frühen Stadien, 77 Prozent bei fortgeschrittener Neuroborreliose – und erst im sehr späten, chronischen Stadium liegt sie bei 97 Prozent (*BMC Infectious Diseases* 16, 140).

Über die Grenzen solcher diagnostischer Verfahren werden Patienten in der Regel nicht



Immunfluoreszenztest mit dsDNS an HEp-20-10-Zellen. Interphase-Zellkerne gleichmäßig gefärbt. Bei mitotischen Zellkernen sind die Bereiche mit kondensierten Chromosomen markiert.

Foto: Simon Caulton

aufgeklärt. Sicher, man kann sich online informieren. Bei Orgentec steht beispielsweise in der Gebrauchsanweisung: „Das Ergebnis ist eine diagnostische Hilfe. Eine endgültige klinische Diagnose sollte nicht auf dem Ergebnis eines einzelnen Tests beruhen, sie sollte durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung aller klinischen und labordiagnostischen Befunde erhoben werden.“

Nun gehört es aber zu den Pflichten des Laborarztes und des behandelnden Arztes, die

Patienten umfassend zu informieren. Der ärztliche Berufsauftrag verbietet es nämlich explizit, diagnostische oder therapeutische Methoden unter missbräuchlicher Ausnutzung des Vertrauens, der Unwissenheit, der Leichtgläubigkeit oder der Hilflosigkeit von Patientinnen und Patienten anzuwenden.

Wenn sich nur mal alle daran halten würden.

Karin Hollricher

Bead Ruptor Elite

The Most Powerful Bead Mill Homogenizer on the Market.

- Optimized tube motion with speeds up to 8 m/s
- Process up to 24 samples per cycle
- Process samples from 25 µL to 50 mL
- Widest range of accessories available

ANALYTICA 2018
Visit us at Booth 500 in Hall A3



Find more information at
www.omni-inc.com

Diagnostika außer Kontrolle

Wie steht es um die Leistungsfähigkeit diagnostischer Tests?
Und wer kümmert sich darum, wenn sie widersprüchliche Resultate liefern?

Als Patient nimmt man wohl an, dass die von den Laboren verwendeten Tests hinreichend gut sind, dass der Arzt aus den Resultaten eine Diagnose ableiten kann; insbesondere dann, wenn es um lebensbedrohliche Erkrankungen geht. Das scheint ein Irrtum zu sein. Zwar findet man in den Gebrauchsanweisungen der Tests Hinweise zu deren Grenzen und zur Interpretation der Resultate wie auch Zahlen zur Testqualität. Letztere sind manchmal aber irreführend. Womit sich folgende Fragen stellen: Wie werden *In-vitro*-Diagnostika (IVD) eigentlich überprüft? Und wie die Labore, die solche Tests verwenden?

Die Rechtsgrundlage für das Inverkehrbringen diagnostischer Tests ist derzeit die europäische Richtlinie 98/79/EG. Darin sind IVDs verschiedenen Risikoklassen zugeteilt. Nachweise von HIV, HTLV und Hepatitis-Erregern sowie Blutgruppenbestimmungen – Tests mit hohem Risikopotential – müssen Chargen- und Produkttestungen bei Dritten durchlaufen. Die meisten IVDs stellen nach Ansicht der EU indes „keine unmittelbaren Risiken für Patienten“ dar. Dazu gehören beispielsweise Nachweise

von Autoantikörpern, von etlichen – durchaus gefährlichen – Krankheitserregern, Tests zum Hormonstatus und zur *In-vitro*-Allergiediagnostik. Für solche Produkte müssen die Hersteller technische Dokumentationen abliefern, in denen es überwiegend um das Qualitätsmanagement in deren Unternehmen geht. Danach müssen die Produkte den zuständigen Landesbehörden angezeigt werden. Diese können – müssen aber nicht – die Angaben der Hersteller vor Ort prüfen. Es ist also nicht ausgeschlossen, dass ein Test ohne externe Überprüfung auf den Markt kommt

Amtlicherseits gehört zur Dokumentation auch eine Leistungsbewertung: „Die Produkte müssen so ausgelegt und hergestellt sein, dass sie nach dem allgemein anerkannten Stand der Technik für die nach Artikel 1 Absatz 2 Buchstabe b) vom Hersteller festgelegte Zweckbestimmung geeignet sind. Sie müssen – soweit zutreffend – die Leistungsparameter insbesondere im Hinblick auf die vom Hersteller angegebene analytische Sensitivität, diagnostische Sensitivität, analytische Spezifität, diagnostische Spezifität, Richtigkeit, Wieder-

holbarkeit, Reproduzierbarkeit, einschließlich der Beherrschung der bekannten Interferenzen und Nachweisgrenzen, erreichen.“ (Richtlinie 97/79/EG).

Seltsam unkonkrete Richtlinie

Wer bestimmt den Stand der Technik? Welche Resultate muss ein Test hinsichtlich Sensitivität und Spezifität liefern? Wie wird gemessen? Womit verglichen? Das alles ist nicht festgelegt. Autoren der Richtlinie zur *In-vitro*-Allergiediagnostik monieren beispielsweise: „Sowohl die Allergen-Zusammensetzungen wie auch die verwendeten Reagenzien und der technische Aufbau der Bestimmungsmethoden weichen erheblich voneinander ab, so dass ein quantitativer Vergleich von Ergebnissen, die mit unterschiedlichen Systemen gemessen wurden, kaum möglich ist.“ (*J. Lab. Med.* 34, (2010), Update 061/07).

Die Nachweise von Autoantikörpern, die zur Diagnose rheumatischer Erkrankungen eingesetzt werden, werden in der Literatur ähnlich kritisiert, beispielsweise in *Arthritis Research & Therapy* 19, 172: „Diese Diskrepanzen [in Studien, *Anm. der Red.*] beruhen auf einer großen Anzahl von Variablen, darunter technische Aspekte und Ausführung der Methoden.“ Aus den uns vorliegenden Gebrauchsanweisungen geht hervor, dass offensichtlich sehr unterschiedliche Studiendesigns akzeptiert werden, von denen viele zwar die *analytische* Sensitivität, nicht aber die *diagnostische* Sensitivität widerspiegeln. Die *analytische* Sensitivität beschreibt, welche Minimalmenge des gesuchten Moleküls ein Test nachweisen kann; die *diagnostische* Sensitivität gibt im Unterschied dazu die Wahrscheinlichkeit an, bei tatsächlich erkrankten Personen ein positives Testresultat zu erhalten.

IVDs unterliegen überdies der CE-Kennzeichnungspflicht. Für die risikoarmen IVDs ist das ganz einfach: Der Hersteller stellt sich selber eine Konformitätserklärung aus, worin er darstellt, dass sein verkauftes Produkt dem entspricht, was er in der technischen Dokumentation angemeldet hat. Eine dritte Partei ist nicht erforderlich. „Hauptsache, der Mist wird immer wieder nach dem gleichen Standard produziert“, resümiert eine leitende Labormedizinerin resigniert, die schon lange im Geschäft ist.

Die Richtlinie ist also seltsam unkonkret. Was das konkret für die Patienten bedeuten kann, haben wir am Beispiel der Patientin Kira Merk dargestellt [Siehe Seite 16-19, Name v. d.

Blut kann im Autoantikörpertest durchaus verschiedene Ergebnisse liefern.

Foto: Blood Tests London



Panel (Source: Charité Universitätsmedizin Berlin)	n	Anti-dsDNS NcX- ELISA positive	Anti-dsDNS RIA positive	Anti-dsDNS ELISA positive	IIFT (Crithidia lucilliae) positive
SLE	209*	125	108	88	57
Sensitivity	209	59.8%	51.7%	42.1%	27.4%

Ausschnitt aus der Gebrauchsanweisung eines aktuellen Anti-dsDNA-ELISAs:

Der IIFT mit den Geißeltierchen *Crithidia lucilliae* als Antigenquelle hat 27 Prozent Sensitivität (Spalte rechts). Das ist bei weitem nicht Stand der Technik. Trotzdem wird der Test in der Diagnostik verwendet bezahlt.

Red. geändert]. Seit Jahren kämpft sie mit widersprüchlichen Resultaten von Tests auf Systemischen Lupus erythematoses (SLE). Ihr Arzt schrieb dazu: „Wiederholt waren im Serum von Frau Merk widersprüchliche Werte gemessen worden, die so nicht stimmen können.“ Auf ihre bohrenden Fragen an behandelnde Ärzte, Laborärzte, Hersteller und Ämter erntete sie Widerstand. Sogar Unterlassungsforderungen gingen bei ihr ein. Merk unterschrieb sie nicht.

Ihr Arzt jedoch knickte unter dem Druck ein und kündigte das Arzt-Patientenverhältnis, obwohl die Ergebnisse einer Biopsie noch nicht eingetroffen waren und gewisse Blutwerte seitens des beauftragten Labors unterschlagen wurden. „Bereits zuvor hatte er angege-

ben, in seiner Klinik unter Druck geraten zu sein“, berichtet Merk. „Dieser Arzt hätte mich in einer solchen Situation nicht alleine lassen dürfen. Das war verantwortungslos. Der Hartmannbund hat ihm bestätigt, dass die Weiterversorgung gesichert sein muss. Zudem sendete dieser Arzt über Jahre weiter Serum an Labore, von denen er mir gegenüber angab, dass sie bei vielen Patienten fehlerhafte Werte erzielen. Offenbar binden manche Labore die Praxen eng an sich. Nur mein Serum hat er in ein anderes Labor gesendet.“

Schließlich wandte Merk sich mit der Bitte um Auskunft und Überprüfung unter anderem an die für diagnostische Tests zuständigen Prüf- und Überwachungsstellen – als da wä-

ren: das Landesamt für Mess- und Eichwesen Berlin-Brandenburg (zuständig für die Inspektion von Laboren), die Senatsverwaltung für Gesundheit (Fachaufsicht in Berlin), die Deutsche Akkreditierungsstelle DAkkS (zuständig für die Akkreditierung von Laboren und Ringversuchsanbietern) und das Bundesministerium für Gesundheit.

Resultat: „Keine der Behörden ist ihrer Aufsichtsfunktion im Sinne des Patientenwohls wirklich umfassend nachgekommen“, so Merk.

Und was passierte mit dem Serum, das in den Laboren widersprüchliche Ergebnisse erzielt hatte? Zwei Berliner Labore, das Parkkliniklabor und das Labor 28, schickten es lediglich dem Testhersteller zu Wiederholungs-



ACHEMA

2018 11 – 15 June Frankfurt / Main

BE INFORMED. BE INSPIRED. BE THERE.

- › World Forum and Leading Show for the Process Industries
- › 3,800 Exhibitors from 50 Countries
- › 170,000 Attendees from 100 Countries

LaboratoryTechniques@ACHEMA

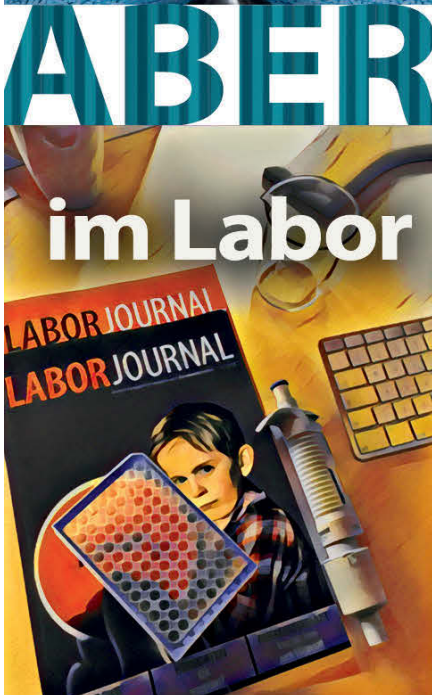
THE LAB IS WHERE IT ALL STARTS.

#labtechniques

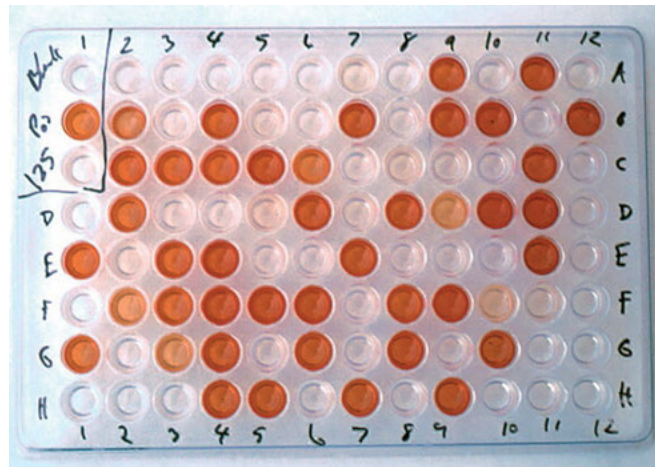




www.achema.de



**Kostenlos in Uni, MPI,
Helmholtz bestellen:
laborjournal.de**



Manche ELISAs sind so schlecht, dass man auch gleich eine Münze werfen kann.

Foto: University of California Riverside

messungen. „Ich habe den Eindruck, dass dies das übliche Prozedere ist“, kommentiert Merk. „Ist das etwa ein Service, der zwischen Testherstellern und Laboren für solch einen Fall vereinbart ist?“

Wenn nun wenigstens die Wiederholungsmessungen die ursprünglichen Laborresultate in allen Fällen bestätigt hätten. Haben sie aber nicht. Dennoch konnte das Landesamt für Mess- und Eichwesen anscheinend keine Fehler auf Seiten des Labors feststellen. Dabei hatten Merk und ihr Arzt dies schriftlich dokumentiert. Wörtlich schrieb ihr Arzt an das Qualitätsmanagement der Schlossparkklinik: „Wie ich bereits ausgeführt habe, kommen falsch-negative Ergebnisse nicht nur bei Frau Merk, sondern bei sehr vielen Patienten vor, die dadurch in Gefahr schweben, Fehldiagnosen und keine angemessene Behandlung zu erhalten.“

Sie habe trotz mehrfacher schriftlicher Nachfragen, ob und wie die Fehlerbehebung in den Laboren überprüft worden ist, keine Antwort bekommen, erzählt Merk. Woraus sie schließt: „Scheinbar spielt es aus Sicht der Verantwortlichen keine Rolle, ob Befunde fehlerhaft an Patienten gehen. Die Krankenkassen bezahlen ja dafür.“

Für die Aufsicht in Berlin ist die Senatsverwaltung für Gesundheit zuständig, doch die behandelte den Fall anscheinend auch eher nachlässig. Bei der Akteneinsicht jedenfalls fand Merk dort weder eine Gebrauchsanweisung noch andere Hinweise für eine, wie sie sagt, „auch nur ansatzweise erfolgte objektive Prüfung“. Man habe lediglich die Angaben eines Labors aus einem Schreiben an die DAKS übernommen, das über das Bundesgesundheitsministerium dorthin gelangt war, und sich damit zufrieden gegeben. Darin, sowie in einem Schreiben an die Patientin, wurde es so dargestellt, als ob dem Testhersteller zufolge der besagte Test für Anti-Nukleosomen-Antikörper eine 97-prozentige Sensitivität habe. Es gäbe deshalb keine Veranlassung, an der Gestaltung des Befundes eine Änderung vorzunehmen.

Merk wies mehrfach darauf hin, dass die Angabe so nicht stimmen könne, denn einen Test mit solchen Werten gäbe es für den Nachweis dieser Antikörper im Serum gar nicht. Der Laborarzt behauptete jedoch unverdrossen, das stünde in der Gebrauchsanweisung. Der betreffende Hersteller Euroimmun hat tatsächlich mehrere Nukleosomen-Tests im Angebot und über den nach seinen Angaben besten Test schreibt er: „Die Prävalenz der Antikörper gegen Nukleosomen mit 295 Patienten mit SLE betrug 58 Prozent“. So ist es übrigens auch auf einem 2002 vorgestellten Poster dokumentiert. Wie kommt das Labor also zu der Zahl von 97 Prozent?

Besserung in Sicht?

Eine Erklärung wäre, dass die zitierte Sensitivität des verwendeten Tests – ein Immunoblot – aus einem Vergleich mit einem empfindlicheren ELISA stammt. „Wenn der Immunoblot nur 97 Prozent der 58 Prozent positiv Getesteten aus dem ELISA-Test erkennt, dann hat der Blot folglich nur eine etwa 56-prozentige Sensitivität – ist also nicht viel besser als eine Münze zu werfen. Für die Krankenkassen wäre das aber billiger“, sagt Merk.

Nach Paragraph 4 des Medizinproduktegesetzes (MPG) ist es verboten, Medizinprodukte in den Verkehr zu bringen, wenn „... fälschlich der Eindruck erweckt wird, dass ein Erfolg mit Sicherheit erwartet werden kann ...“ oder „... zur Täuschung über die in den Grundlegenden Anforderungen nach Paragraph 7 festgelegten Produkteigenschaften geeignete Bezeichnungen, Angaben oder Aufmachungen verwendet werden, die für die Bewertung des Medizinproduktes mitbestimmend sind.“ Nach Paragraph 40 des MPG könnte das ein Straftatbestand sein, der mit Geldstrafe oder Haft geahndet wird.

Das Bundesministerium für Gesundheit schrieb Kira Merk: „Wir haben nach den grundgesetzlichen Vorgaben keinerlei Zuständigkeiten bei der Überwachung von Gesundheitseinrichtungen. Diese liegen bei den Ländern.“

Ringversuche

In regelmäßigen Abständen müssen akkreditierte Diagnostiklabore an Ringversuchen oder auch Eignungsprüfungen teilnehmen. Dabei soll ein Ringversuch-Anbieter Patientenproben zum Test in anderen Laboren zur Verfügung stellen.

Der Anbieter vergleicht deren Ergebnisse mit den eigenen. Die Versuche sollen dazu dienen, die Qualität der Labore wie auch der Tests zur Sicherheit des Patienten zu überprüfen. Wenn ein Labor ein anderes Ergebnis erhält als in der Vorgabe, muss man klären, warum das so ist. Hat das

Labor nicht sauber gearbeitet? Ist vielleicht der verwendete Test weniger sensitiv oder sensitiver als derjenige, den der Ringversuch-Anbieter verwendet hat?

Am Ende des Versuchs wird – so berichten Menschen, die es wissen müssen – immer heftig diskutiert, wie ein abweichendes Ergebnis zustande kommen konnte. Das ist wichtig, denn fällt man durch, kann einem die Akkreditierung entzogen werden.

Testhersteller dürfen nicht als Ringversuch-Anbieter agieren, das Personal von Herstellern und Ringversuch-Teilnehmern darf nicht identisch oder irgendwie miteinander verstrickt sein.

Allerdings hat die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAKKS) mit der Akkreditierung des Instituts für Qualitätssicherung (IfQ) in Lübeck ihre eigenen wie auch die Vorgaben der EU unterlaufen. Denn das IfQ ist, wie es selber auf seiner Webseite erklärt, eine „Einrichtung der Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG“. Euroimmun wiederum empfiehlt eine Teilnahme an Ringversuchen, die das IfQ organisiert. Auf diese Weise kann man erreichen, dass in die Vergleiche nur eine Sorte Tests eingehen – nämlich die eigenen. Einen Vergleich mit anderen Tests kann man somit vermeiden. Wenn das kein Interessenskonflikt ist...

Zuständigkeiten haben wir aber im Rahmen der Fachaufsicht über den Teil ‚Gesundheit‘ der DAKKS.“

Die DAKKS begnügte sich im Hinblick auf die Beschwerde damit, darauf hinzuweisen, dass die Vergleichbarkeit der Laborergebnisse durch externe Qualitätskontrollen gegeben sei – und zwar durch Ringversuche. Was es mit diesen auf sich hat, ist wieder ein eigenes Thema – und wird im Kasten oben angerissen.

Merk: „Das die Ergebnisse so konträr ausgefallen waren, dass sie zweifelsfrei nicht gleichzeitig stimmen können, wurde dabei außer Acht gelassen. Ein Patientenbefund ist also aus Sicht der Verantwortlichen in den Behörden anscheinend immer dann richtig, wenn ein Labor an einem Ringversuch teilnimmt – auch wenn er die Realität im Körper des Patienten letztlich fehlerhaft abbildet. Auch die Labore, die gegenteilig gemessen haben, nehmen an Ringversuchen teil.“

Die jetzige Regelung zur Kontrolle von IVDs wurde inzwischen geändert und tritt im Mai 2022 in Kraft. Künftig fordert sie für schätzungsweise 80 Prozent aller IVDs – statt den jetzigen 20 Prozent – Belege dafür, dass die Sicherheit und die Leistung der Produkte für die jeweilige Risikoklasse des Produkts angemessen sind. Dass in Zukunft IVDs, die nicht der höchsten Risikoklasse angehören, nach Evidenz-basierten Standards geprüft werden, glaubt man in der Branche aber nicht.

Wie also werden die Prüfungen aussehen? Derzeit weiß man es noch nicht.

Karin Hollricher



CORIO™

Kältethermostate: der flexible Einstieg in die Welt des Kühlens und Heizens

Die neuen CORIO Kältethermostate mit einem Temperaturbereich von -40 °C bis +150 °C sind für interne und externe Anwendungen einsetzbar. Das neu entwickelte Design schafft mehr Platz im Bad für Ihre Applikationen.

Überzeugen Sie sich vom flexiblen Einstieg in die Welt des Kühlens und Heizens und fragen Sie uns nach CORIO.





Besuchen Sie uns auf der Analytica: Halle B2 Stand 304

50

YEARS
1967 – 2017

JULABO GmbH
Gerhard-Juchheim-Strasse 1
77960 Seelbach / Germany
Tel. +49 (0) 7823 51-0

Auf Wolke 4.0

Labor 4.0 – ein Wandel, in dessen Zentrum die Automatisierung und Digitalisierung der Labore steht. Damit Prozesse noch fehlerfreier ablaufen, reproduzierbarer werden und effizienter funktionieren. Doch das Team um Andreas Traube vom Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung (IPA) in Stuttgart konzentriert sich auf einen ganz besonderen Aspekt des Labors 4.0 – das Labor in der Cloud.

Laborjournal: Herr Traube, wie stellen Sie sich das Labor der Zukunft vor?

Andreas Traube » Meine Vorstellung darüber hat sich über die Jahre deutlich geschärft. Als ich am Institut als Maschinenbauer angefangen habe, war ich fasziniert von Robotern, sodass ich die Automatisierung zunächst für die einzig richtige Methode hielt. Doch in der Produktionstechnik habe ich gelernt, dass in der klassischen Produktion nach wie vor Menschen im Einsatz sein müssen. Die Digitalisierung bringt dennoch vollkommen neue Aspekte. Die perfekte Lösung besteht vermutlich in der richtigen Balance, in welcher Menschen im Labor arbeiten und dabei mit digitalen Werkzeugen interagieren und durch Automatisierung unterstützt werden.

Aber kein vollauf automatisiertes Labor?

Traube » Nein. Die Vorstellung, dass eines Tages Labore völlig automatisiert und menschenfrei arbeiten, ist aus meiner Sicht heute nicht mehr die richtige.

Und wie sieht es dann aus?

Traube » Labore sind im Grunde wissensproduzierende Datenfabriken, auf deren Ergebnissen Entscheidungen getroffen werden. Dementsprechend ist es wichtig, dass die Einrichtungen effizient, kontrolliert und ökonomisch laufen – was durch technische Hilfs-

mittel extrem unterstützt werden kann. Am Ende könnte das eine Mischung aus Software-Lösungen sein, die mit den Labormitarbeitern interagieren, aber auch Roboter und Maschinen, die bei Routineprozessen oder schwierigen Handgriffen helfen können.

Was bedeutet das für die Labormitarbeiter?

Traube » In Zukunft werden wir trotzdem hochqualifiziertes Personal brauchen, das sich weniger durch Routinearbeiten besetzen lassen sollte, sondern die Aufgaben erledigt, für die der Mensch unersetzlich ist – zum Beispiel, was Kreativität, Intuition und Erfahrung angeht. Das sind Punkte, die zumindest heute noch von keiner Maschine erfüllt werden können. Insofern glaube ich, dass sich die Arbeit stark verändern wird – sie wird aber nicht abgeschafft.

Gilt das auch für die klassischen Berufe der Technischen Assistenten?

Traube » Ja, auch die wird es nach wie vor geben. Doch die Routine wird zurückgedrängt – und dadurch die persönliche Weiterbildung und Flexibilität enorm wichtig. Denn es gibt gerade in Forschungslaboren immer mal wieder Prozesse, die so flexibel durchgeführt werden müssen, dass sich eine Automatisierung oder Roboteranlage nicht lohnt. Beispielsweise eine Zellkultur, die nur einmal eingesetzt wird. Auch wir am Institut arbeiten noch viel von Hand. Die Lösung besteht darin, den Menschen bei der Arbeit zu unterstützen, nicht zu ersetzen.

Ihr Forschungsvorhaben „Applikationszentrum Labor 4.0 – Das Labor in der Cloud“ hat kürzlich eine Förderung über eine halbe Million Euro zugesagt bekommen. Wie sieht das Prinzip eines Cloud-Labors aus?

Traube » Die Idee ist, dass Labordienstleistungen nicht mehr in jedem einzelnen Unternehmen vor Ort bewerkstelligt werden müssen. Nehmen wir zum Beispiel zellbasierte Assays. Viele Substanzen müssen vor Zulassung auf Basis solcher Assays getestet werden. Aktuell muss das jedes Unternehmen aber noch selber stemmen – was selbstverständlich hohe Kosten in Form von Infrastruktur und Personal bedeutet.



Andreas Traube
Foto: Fraunhofer IPA

Das Cloud-Labor könnte diese Untersuchungen kostengünstig als Service anbieten. Kunden würden ihre Proben an ein logischerweise real existierendes Labor schicken, wo entsprechende Tests durchgeführt würden. Die fertigen Ergebnisse sowie weitere Informationen wären dann über eine Internetplattform verfügbar.

Das erinnert stark an die gängige Praxis von Sequenzierungen.

Traube » Genau, das funktioniert heute schon sehr ähnlich. Beim Sequenzieren ist dieser Ablauf vor allem vorteilhaft, weil die zugrundeliegende Infrastruktur sehr teuer ist und die Prozesse mehr oder weniger immer gleich ablaufen. Zellbasierte Assays hingegen müssen im Gegensatz sehr viel flexibler und in einer größeren Stückzahl erfolgen.

Welche weiteren Perspektiven hat das Cloud-Labor?

Traube » Im Zeitalter der Industrie 4.0 profitieren auch die *Life Sciences* von den allmählich voranschreitenden technologischen Entwicklungen. Zum Beispiel vernetzen sich Maschinen immer mehr. Spinnen wir diese Vision weiter, so können wir bald über Maschinenlern-Algorithmen einem Laborautomaten bestimmte Fähigkeiten beibringen. Ähnlich wie Laborpersonal, das lernt, mit gewissen Situationen umzugehen. Der Unterschied zwischen Gerät und Mensch ist aber, dass die Maschine die Information an andere baugleiche Maschinen einfach weitergeben kann. Dadurch entwickeln sich die Fähigkeiten der Laborgeräte enorm. Aktuell ist es leider sehr schwierig, Gerätschaften im Labor zu etablieren – und einen zum Laufen gebrachten Prozess möchte man am liebsten nie wieder ändern. Das

Zur Person

Andreas Traube beendete vor zwölf Jahren erfolgreich sein Maschinenbau-Studium in Stuttgart und arbeitet seit 2005 am Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung (IPA) in Stuttgart. Traube entwickelte zusammen mit seinem Team ein miniaturisiertes qPCR-Assay und eine Anlage, die vollautomatisch Hautmodelle produziert. Seit 2012 ist Traube Leiter der Abteilung für Laborautomatisierung und Bioproduktionstechnik, in der insgesamt 22 Wissenschaftler forschen.

wird sich zukünftig ein wenig entspannen und die Etablierung der Maschinen wird deutlich schneller gehen.

Wie geht es nun in Ihrem Forschungsvorhaben „Labor in der Cloud“ weiter?

Traube » In diesem Projekt versuchen wir mithilfe von Kollegen um den Biologen Christian Reis vom Mannheimer Uniklinikum näher an die Klinik zu rücken. Dort werden wir onkologische Proben einsammeln und mit diesen über ein Cloud-Labor Chemosensitivitäts-Assays durchführen. Dies ist jedoch nur einer von mehreren „Use cases“, mit denen wir im Rahmen des Projektes zeigen möchten, dass technisch vieles möglich ist, aber auch noch viel getan werden muss.

Wozu die Chemosensitivitäts-Assays?

Traube » Krebspatienten mit Durchschnittswerten werden oft mit bestimmten Medikamenten-Cocktails versorgt, ohne dass im Vorfeld geschaut wurde, ob dieser überhaupt der richtige ist. Wir möchten die Patientenproben im Cloud-Labor testen und am Ende die Information über die optimal an den Patienten angepasste Therapie an die Klinik zurückschicken.

Wie lange dauert so ein Test?

Traube » Standard sind heute sieben bis acht Tage. Aber man versucht natürlich, den Prozess so kurz wie möglich zu halten. Da es durch die enorme Entwicklung in den Life Sciences vielleicht bald machbar ist, ein solches Assay auf Basis von Zellen durchzuführen, die nicht mehr anwachsen müssen, könnte der Test eventuell sogar direkt im Krankenhaus ablaufen.

»Die Arbeit wird sich stark verändern – aber nicht abgeschafft.«

Damit würden wir uns von der Idee eines Cloud-Labors aber wieder entfernen, oder?

Traube » In diesem Fall bräuchten wir vermutlich kein Cloud-Labor mehr, richtig. Aber bevor dieser eintritt, könnte die Probenanalyse von einem Labor in der Cloud profitieren. Doch das sind alles Entwicklungen, die wir abwarten müssen. Wir stellen uns nicht gegen eine Alternativlösung zum Cloud-Labor. Am Ende wird es vermutlich ein Mix sein: Analysen, die zeitlich kurzfristig bewerkstelligt werden können und keine kostenintensive Infrastruktur benötigen, werden vermutlich vor Ort stattfinden, während komplexe Assays zentralisiert ablaufen.

Also nur ein Cloud-Labor, wo es auch sinnvoll ist.

Traube » Exakt. Es wird nicht alles über das Cloud-Labor laufen, da braucht man keine Angst zu haben.

Stichwort Angst: Welche Risiken birgt das Cloud-Labor?

Traube » Dadurch, dass Informationen übers Internet verschoben werden, ist Datensicherheit sicherlich ganz wesentlich – gerade in Bezug auf Patientendaten. Leider gibt es heute noch keine Antwort, wie diese Sicherheit eines Tages gewährleistet sein wird. Denn im Moment gibt es zwar eine Kaskade von Sicherheitsmechanismen, diese werden aber leider immer wieder geknackt.

Ein anderes Risiko ist, dass die bereitgestellten Daten der verschiedenen Cloud-Labore gegebenenfalls ganz unterschiedlich gefiltert und bereitgestellt werden. Da muss man aufpassen, dass es nicht zu Fehlinterpretationen und letztlich Fehlentscheidungen kommt.

Wie geht das Fraunhofer IPA mit der Datensicherheit um?

Traube » Wir haben die Cloud-Plattform „Virtual Fort Knox“ entwickelt, die mit so hohen Sicherheitsmechanismen ausgestattet ist, dass wir für die Nutzer eine Datensicherheit gewährleisten können. Doch die Herausforderung ist, diese Plattform an die Life-Science-Anwendungen anzupassen. Dafür stehen wir auch im regen Dialog mit der Industrie.

Das Labor 4.0 hat in der Vergangenheit ziemlich an Fahrt aufgenommen. Wie geht es weiter? Was kommt in Zukunft?

Traube » Aus meiner Sicht befinden wir uns eigentlich noch an der Startlinie. Denn es geht letztlich darum, technische Möglichkeiten, die wir teils in der Industrie schon haben, ins Labor zu bringen. Und da ist noch ein weiter Weg zu gehen – was Datendurchlässigkeit angeht, Etablierung von Standards und Technologien wie künstliche Intelligenz sowie Maschinenlernen, aber auch das *Internet of Things*.

Für einen Ingenieur wie mich, der die *Life Sciences* unterstützen möchte, beginnt eine sehr spannende Zeit. Gerade in der Pharmaindustrie erleben wir einen interessanten Wandel: Denn es kommen immer mehr biologische Wirkstoffe hinzu und das Schlagwort „Personalisierte Medizin“ greift um sich. Es ist an der Zeit, dass sich Labore, die sich in den letzten fünf Jahren kaum weiterentwickelt haben, massiv verändern und sich tatsächlich an die technischen Möglichkeiten, die wir heute haben, anpassen – und wir werden noch Jahre damit zu tun haben, bis diese Methoden vollständig etabliert sind.

Juliet Merz



Highlights
2018:
Live Labs und
Digitale Trans-
formation

The World's No. 1

Auf der weltweit größten Labormesse finden Sie alle Produkte und Lösungen für Ihr Industrie- und Forschungslabor.

Die wissenschaftlich hochkarätige *analytica conference*, Weltneuheiten, Produktpremieren, einzigartige Live Labs, Sonderschauen, Foren und Fokustage warten auf Sie!

10.–13. April 2018 | *analytica*
10.–12. April 2018 | *analytica conference*

26. Internationale Leitmesse für Labortechnik,
Analytik, Biotechnologie und *analytica conference*

www.analytica.de



analytica



Aus dem Tagebuch einer Jungforscherin (15)

Beim Arbeitsamt

Kurz vor neun Uhr morgens. Ich trage dicke Handschuhe, einen langen Wollmantel und schiebe mich langsam mit einer Schlange Menschen aus dem U-Bahnschacht an die Oberfläche. Draußen angekommen beginne ich sofort, vor Kälte zu bibbern. Mein Mantel hilft mir kaum.

Umgeben von einer Traube Menschen trotte ich auf die Straße. Die meisten Leute laufen nach Norden, in Richtung des Campus und des Geschäftsbezirks. Eine kleinere Gruppe wartet an der Ampel, um nach Westen abzubiegen. Ich bin eine davon, aber ich gehöre hier eigentlich nicht hin.

Wir alle wissen, was heute unser Ziel ist. Das weiß-rote Schild, das uns den Weg weist, hätte man genauso gut auf unsere Stirn tätowieren können. Einige verlorene Seelen scannen nervös die Umgebung, als seien sie miserabel ausgebildete Geheimagenten. Die Schmach hängt schwer wie eine dunkle Wolke über den Köpfen, über diesen Leben, über dieser unsicheren Zukunft.

Ich glaube, ein Gefühl der Scham in der Luft zu spüren, als seien es ehemalige Drogenabhängige, die der Versuchung von ein wenig Methadon nicht widerstehen können. Ein Gefühl, von dem man wohl beschlichen wird, wenn man seine Partnerin in den letzten Monaten ihrer Schwangerschaft betrügt. Eine Schande, als würde man eine dieser rot beleuchteten Filmkabinen in einem schmierigen Viertel betreten. Ein Gefühl der Schande, von dem ich nicht einmal weiß, ob es nur in meiner eigenen Vorstellung existiert. Ein Gefühl der Schmach, das *ich* in ihrer Situation sicherlich verspüren würde.

Einige von ihnen tragen Freizeitkleidung, manche praktische Outdoorjacken. Wissenschaftler wie ich, nehme ich an. Viele von ihnen tragen Aktenkoffer und sind angezogen, als würden sie in einer halben Stunde in ihr erstes Meeting gehen – obwohl wir alle wissen, dass das nicht passieren wird. Einige Männer in Anzügen grüßen sich betont fröhlich, als wollten sie damit bedeuten: „Wir gehören doch beide nicht hierhin.“ Aber wenn alle nicht hierhin gehören, wer tut es dann?

Vor ein paar Jahrzehnten sah dieser Pilgerzug zur Arbeitsagentur noch anders aus: Arbeiter, die Probleme hatten, eine Anstellung zu finden. Heute sind hier viele Akademiker, auch viele meiner Wissenschaftler-Kollegen, die den Pfad nach *Santiago de Beneficios* beschreiten. Der Arbeitsmarkt hat sich grundlegend geändert, doch bleiben die Hochschulen gebärfreudig und erzeugen eine immer größer werdende Flut an Absolventen – und viele, viele Doktoren.

Vielleicht sollten wir kollektiv nach einer akademischen Geburtenkontrolle rufen? Tun wir aber nicht. Die Politiker in unserer Wissenschaftsgesellschaft warnen vor dem drohenden Fachkräftemangel, ohne Fachrichtungen oder andere Details zu nennen. Die Hochschulen selbst profitieren von dem endlosen Angebot an Doktoranden; eine Flut von billigen und willigen Arbeitskräften.

Und wir selbst? Schon in frühen Jahren wird uns eingehämmert, welch hohen Wert die Bildung hat; etwas zu wissen, ist mehr wert, als etwas zu tun. Und so haben wir auf jeden Zimmerer fünf Manager und acht Marketingexperten für jede Reinigungskraft. Finanzielle Sicherheit ist keine automatische Beigabe des Dokortitels mehr, das wissen wir. Aber es würde zu sehr schmerzen, das zuzugeben.

Vor fünfzehn Jahren glaubte ich, dass wir Wissenschaftler nach dem Studium den Klimawandel aufhalten, Krebs bekämpfen und den Hunger aus der Welt vertreiben werden. Aber wenn wir dann endlich einen Beitrag leisten könnten und unsere Gehirne bereit wären, der Gesellschaft zu dienen, sind viele von uns überflüssig. Wir können keine Lampe anschrauben und unsere Hirne will auch niemand. Aber ich habe Hoffnung. Ich werde es schaffen. Ich muss es schaffen!

Ich gehe die Stufen zur Arbeitsagentur hinauf, ziehe eine Nummer und warte vor einer der Türen. Ich nehme ein Bonbon aus meinem Rucksack und lasse es auf meiner Zunge schmelzen.

Nach einer halben Stunde werde ich hereingerufen. Ich reiche einer blonden Dame mittleren Alters meinen Lebenslauf.

„Was kann ich für Sie tun?“, fragt sie mich freundlich, als sie das Dokument überfliegt.

„Nur die obligatorische Anmeldung. Mein Vertrag läuft in drei Monaten aus“, entgegne ich ebenso freundlich.

„Das scheint Sie ja nicht sonderlich zu stören“, stellt sie fest.

„Der Vertrag wird sicherlich verlängert.“

„Meinen Sie?“, erkundigt sie sich und lässt ihre Augen nicht mehr von meinem Gesicht.

„Wir haben uns um Drittmittel beworben. Ich bin optimistisch.“

Sie lächelt müde, ein Hauch von Mitgefühl zieht über ihr Gesicht. Sie schiebt einen Flyer über den Tisch. „Das ist ein Bewerbungstraining, das wir

anbieten. Melden Sie sich schon jetzt an. Und hier ist ein Fragebogen zu Ihren Fähigkeiten, den Sie gleich heute ausfüllen können. Im Juli beginnt ein neues Training für Lebenswissenschaftler. Es ist ein fünfmonatiges Vollzeitprogramm speziell für diejenigen, die in die Industrie wechseln möchten. Viele Teilnehmende finden bereits vor dem Ende des Kurses eine Anstellung.“

Für einen kurzen Moment denke ich, dass ich im falschen Film gelandet bin. „Aber wir brauchen das alles doch gar nicht. Mein Vertrag wird verlängert.“ Die Dame reicht mir ihre Karte. „Es ist besser, Sie fangen gleich damit an. Rufen Sie mich einfach an, wenn Sie es dann doch nicht brauchen. Okay?“

„Okay“, antworte ich kleinlaut. Und plötzlich fühle ich mich, als gehörte ich doch hier hin. Ich bin eine von ihnen. Und schäme mich.

Karin Bodewits, Autorin von

„You must be very intelligent – The PhD delusion.“ (Springer 2017)

»Ich habe Hoffnung.
Ich werde es schaffen!«



Erlebnisse einer TA

Einstein, bitte notieren!

Im Zeitalter moderner Technik hat man ja das Gefühl, man ist schon „Old School“, wenn man noch im Besitz einer Kaffeemaschine mit Filtereinsatz ist, in die gemahlene Kaffeebohnen gefüllt werden. Es scheint, als müsse alles digitalisiert werden. „Handmade“ ist out.

Da schnürt sich das kleine TA-Herz schon manchmal etwas zusammen und schaut verängstigt unter der untersten Rippe durch, um nachzusehen, ob man nicht auch bald digitalisiert wird und überflüssig ist. Es gibt ja jetzt schon genügend blinkende Maschinchen, die uns die Arbeit „erleichtern“ sollen.

Aber nicht nur im Labor, auch privat wird man langsam von digitalen Freunden unterwandert, die – wenn man den Herstellern Glauben schenken darf – unser Leben vereinfachen. Die Rede ist von Internet-basierten und intelligenten persönlichen Assistenten, die mittels Sprachsteuerung die im Raum gesprochenen Worte digitalisieren und in die Tat umsetzen.

Ich bin mir zwar nicht ganz sicher, inwieweit so ein kleiner Intelligenzbolzen mein Privatleben erleichtern soll, aber im Labor fallen mir da so einige Dinge ein...

Wir reisen ins Jahr 2028. Von dem seit nunmehr über 15 Jahren erfolgreich getesteten Assistenten gibt es nun endlich auch eine Laborvariante: Einstein.

Etwas zu genau protokolliert

Einstein stand mitten im Labor und war voller Tatendrang. Wir musterten ihn eingängig und beschlossen, ihm eine Chance zu geben. Schließlich fielen uns eine Menge Dinge ein, die er für uns übernehmen konnte. Auch wenn mir nicht so ganz wohl bei der Sache war. Nicht, dass er sich zu gut anstellte...

Ich wuselte durch das Labor wie immer. Ich pipettierte wild umher und gab Einstein immer wieder Befehle: „Bitte

notiere folgende Zellzahlen ... Bitte vermerke die Kontrollen in folgender Reihenfolge ... Bitte erinnere mich in 25 Minuten daran, ein Foto vom Gel zu machen ...“

Einstein gehorchte brav, gab mir permanent Feedback und erinnerte mich punktgenau an alles, was ich ihm diktiert hatte. Ich brauchte nicht mal das Rezept für den Puffer mitzunehmen, Einstein wusste alles. Als ich den Puffer fertig angesetzt hatte und ihn bat, diesen Punkt von der Liste zu streichen, beschwerte er sich, dass ich ihm noch nicht den pH-Wert durchgegeben hätte. So langsam gefiel mir der neue Laborkollege...

Am Nachmittag kam der Chef ins Labor und erkundigte sich nach den PCR-Ergebnissen. Die Ergebnisse der verschiedenen PCRs lagen in Form von Gel-Fotos auf meinem Schreibtisch verteilt. Da Einstein ja alles wusste, waren die Fotos nur mit Nummer 1 bis 7 beschriftet.

Mein Chef nahm das erste Foto, schaute irritiert und fragte: Ist das die HPRT-PCR? Ich fragte bei Einstein nach – und er versicherte, dass Foto Nummer 4 die HPRT-PCR sei, und zählte auch gleich die Reihenfolge der Kontrollen auf. Ich war stolz auf unsere Teamarbeit.

„Und welche PCR ist das?“ Mein Chef reichte mir ein Foto rüber. Ich bat Einstein um die genauen Daten. Die kamen dann auch, allerdings für meinen Geschmack etwas zu genau: „Auf Gel Nummer 5 ist die CD19-PCR zu sehen. Im Anschluss an die acht Proben kommen die Positivkontrolle, dann die Negativkontrolle und zum Schluss die Wasserkontrolle. Hoffentlich hat die PCR funktioniert, die cDNA hat kaum ausgereicht ... Mist, der Puffer ist auch schon knapp ... Na ja, 18µl werden schon reichen. Der Chef wird schon nicht nachfragen ...“

Vielleicht doch zu viel künstliche Intelligenz im Labor?

Annette Tietz



Fernstudium Chemie

für Chemielaborant/-innen und CTAs

Dein Weg zum Bachelor!

Das Fernstudium Bachelor Chemie ist für Chemielaborant/-innen, CTAs und PTAs der optimale Start für mehr Erfolg im Beruf. Und das Schöne ist: Ihre Ausbildung und Berufstätigkeit fließen in das Studium direkt mit ein, denn diese werden mit 30 ECTS-Punkten anerkannt. Am besten gleich informieren!

Neue Studiengruppen

starten u. a. in:

- Hannover
- Wuppertal
- München
- Nürnberg
- Basel

Jetzt informieren!

Oder nutzen Sie unser neues – ortsunabhängiges – Angebot: die Online-Studiengruppe.

Part of **SPRINGER NATURE**

springer-campus.de



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (9)

Von Mäusen, Makaken und Menschen

Richtig übel wird es, wenn sich mangelnde Qualität in präklinischen Studien bis zu verheerenden Ergebnissen in Tests am Menschen hochschaukelt – findet unser Narr. Und referiert einen aktuellen Fall.

Tuberkulose tötet weit über eine Million Menschen pro Jahr weltweit; problematisch ist vor allem die Situation im südlichen Afrika sowie in Osteuropa und Zentralasien. Ein sicher wirksamer Impfschutz gegen Tuberkulose (TB) fehlt, allerdings wird in Ländern mit hoher Inzidenz eine Lebendimpfung mit dem abgeschwächten Mykobakterien-Impfstamm *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) durchgeführt. BCG schützt aber kaum gegen Lungen-TB, in jedem Fall ist der Impfschutz hochgradig va-

»Am Anfang stand, wie es sich für eine spektakuläre Story gehört, eine Top-Publikation.«

riabel und unvorhersehbar. Weltweit sucht man daher seit Jahren nach einer verbesserten TB-Impfung.

Moment, der Narr interessiert sich für TB? Ehrlich gesagt, erst seit das *British Medical Journal* vor ein paar Wochen eine Untersuchung veröffentlicht hat (*BMJ* 360: j5845), in der schwerwiegende Vorwürfe gegen Forscher und deren Universität erhoben werden: Interessenskonflikte, Tierexperimente von fraglicher Qualität, selektive Verwendung von Daten, Täuschung der Förderer und Ethikkommissionen bis hin zur Gefährdung von Studienteilnehmern. Es gab auch einen *Whistleblower* – er musste seine Koffer packen.

Das Ganze spielt in Oxford, an einem der angesehensten virologischen Institute der Erde, die Studie selbst wurde an Säuglingen

der ärmsten Bevölkerungsschichten Südafrikas durchgeführt. Eine explosive Mischung, die ich hier näher beleuchten möchte, da wir viel daraus lernen können: Über die ethische Dimension präklinischer Forschung und die verheerenden Folgen; darüber, welche Qualitätsmängel Tierexperimente und deren selektive Veröffentlichung haben können; über die wichtige Rolle systematischer Reviews von präklinischer Forschung; und letztlich auch über das Versagen von Kommissionen und Behörden, informierte Entscheidungen zu klinischen Studien zu treffen.

Am Anfang stand, wie es sich für eine spektakuläre Story gehört, eine Top-Publikation: Eine Phase-I-Studie, publiziert in *Nature Medicine*. Die Autoren vom *Jenner Institute* in Oxford berichteten darin, dass man die unbefriedigende Wirkung der herkömmlichen BCG-Vakzine auf das Immunsystem deutlich steigern kann. Und zwar durch eine gleichzeitige Impfung („Booster-Impfung“) mit einem anderen Antigen des Tuberkulose-Bakteriums namens Ag85A, exprimiert von einem modifizierten *Vaccinia-Virus* (dann MVA85a genannt). Dies war ein Durchbruch, und eine effizientere Tuberkuloseimpfung schien in greifbarer Nähe.

Man führte Tierexperimente in verschiedensten Spezies durch, von der Maus über das Rind bis zum Makaken als Primaten-Modell. Die Ergebnisse, soweit veröffentlicht, befeuerten die Hoffnung auf eine neue Ära der TB-Prophylaxe noch weiter.

Schließlich schloss die Universität Oxford einen Vertrag mit einer Biotech-Firma zur weiteren Entwicklung und Vermarktung. Die Universität wie auch die Mitglieder des Forscherteams wurden *Shareholder*. Fördergeber von *Wellcome Trust* bis *Bill and Melinda Gates Foundation* zeigten sich spendabel, es flossen insgesamt Fördermittel von über 40 Millionen Pfund.

Nun war noch die Sicherheit und Effizienz im Menschen zu zeigen, und man wählte logischerweise eine Weltregion mit hoher TB-Inzidenz. Diese fand man in Südafrika. Am

Ende lief die Studie folglich an 2.900 Säuglingen aus einer Region, in der zwei bis drei Prozent der Kinder eine klinisch manifeste Tuberkulose entwickeln. Und sie wurde mit sämtlichen Genehmigungen und nach allen Regeln der Kunst durchgeführt: Genehmigung durch alle Behörden inklusive Ethik, randomisiert, kontrolliert, verblindet. Aber: Sie verlief negativ! MVA85a reduzierte die TB-Rate der geimpften Kinder *nicht*.

Nun sind negative (besser eigentlich: *neutrale*) klinische Studien leider keine Seltenheit. Aber hier war die Enttäuschung besonders groß – und hatte dramatische Folgen. War doch die Ausgangslage aus den Tierversuchen (vier Spezies, inklusive Primaten!) scheinbar so vielversprechend wie selten zuvor. Die *Bill and Melinda Gates Foundation*, der weltweit größte Förderer der Erforschung von Infektionskrankheiten in Entwicklungsländern, fasste darauf-

»Es gab auch einen Whistleblower – er musste seine Koffer packen.«

hin den Entschluss, sich aus dieser Form der translationalen Forschung ganz zurückzuziehen! Denn Tierexperimente sind ja offensichtlich nicht prädiktiv für den Menschen!

Aber stimmt das wirklich? Ein methodisch hochwertiger systematischer Review der tierexperimentellen Evidenz, auf der die Studie in Südafrika basierte, kam tatsächlich zu einem verheerenden Urteil. Die Qualität der diversen Studien war niedrig (keine Randomisierung, Verblindung,...), die Fallzahlen zu niedrig. Die Meta-Analyse fand keinen Hinweis auf eine Wirksamkeit von MVA85a im Tier. Schlimmer noch: Bei den Primaten sah es sogar so aus, als könnte die *Booster-Impfung* schädlich sein.

Von mangelnder Übertragbarkeit von Tier auf Mensch kann also keine Rede sein: Keine Wirkung beim Tier, keine beim Menschen! Die

Autoren der Meta-Analyse stellten deshalb die naheliegende Frage, wieso es überhaupt zu der Studie an den Säuglingen kommen konnte – und diese einem Risiko bei unklarem Nutzen ausgesetzt wurden.

Was wir allerdings erst jetzt durch die Recherche des *BMJ* wissen, ist, dass bereits von Anfang an Zweifel an den Tierstudien bestanden. Ganz offensichtlich wurden negative Befunde unterdrückt, die eine höhere Sterblichkeit der Affen mit *Booster*-Impfung gezeigt hat-



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des Center for Transforming Biomedical Research am Berlin Institute of Health. Für seine Kolumne schlüpft er in die Rolle eines „Wissenschaftsnarren“ – um mit Lust und Laune dem Forschungsbetrieb so manche Nase zu drehen.

ten. Einem aufmerksamen Virologen, der in räumlicher Nähe und auf ähnlichem Gebiet forschte, war dies auch frühzeitig aufgefallen. Er hatte dies der Universität gemeldet, woraufhin es mehrere Untersuchungskommissionen gab. Probleme fanden diese jedoch keine.

Wer allerdings Probleme bekam, war der *Whistleblower*. Ihm wurde von der Universität mitgeteilt, dass er in den Räumlichkeiten des Instituts in Zukunft keine Forschung mehr durchführen dürfe. Die Recherche des *BMJ* zeigt diese leider nicht ganz untypischen Vorgänge minutiös auf. Und belegt auch, dass sowohl der Ethikkommission als auch den Genehmigungsbehörden in Südafrika selektiv nur die positiven Studienergebnisse aus den Tierexperimenten vorgelegt wurden.

Hieraus ergeben sich natürlich drängende Fragen. Passiert so etwas häufiger? Wie hoch ist die Qualität der präklinischen Forschung in anderen Feldern? Wie wird die Qualität gesichert? Wie häufig werden negative oder neutrale Daten nicht publiziert, oder gar verschwiegen? Die vorliegende Literatur, die sich in letzter Zeit diesen Fragen angenommen hat, weist auf große Probleme hin. Es werden fast nur positive präklinische Studienergebnisse veröffentlicht, die mittleren Gruppengrößen liegen in aller Regel unter Zehn, und Maßnahmen zur Verhinderung von Bias – beispielsweise Verblindung und Randomisierung – werden ebenfalls häufig keine angegeben. Wie gut ist also die präklinische Evidenz, bevor Studien am Menschen durchgeführt werden? Und wird auf Ebene der Genehmigungsverfahren (Ethik, FDA/EMA) sichergestellt, dass *alle* verfügbare Evidenz in den Entscheidungsprozess einfließt?

Auf Letzteres gibt es bereits eine belastbare Antwort, das Manuskript hierzu ist in der Begutachtung. Die Gruppe von Daniel Strech von der Medizinischen Hochschule Hannover hat eine große Zahl von Ethik-Anträgen zu klinischen Phase-I- oder -II-Studien an drei deutschen Universitäten systematisch durchforstet. Das Team suchte danach, ob die Anträge In-

formationen zur präklinischen Evidenz der beantragten Studien am Menschen beinhalten.

Das Ergebnis war ernüchternd. Die überwiegende Anzahl dieser Anträge zitiert überhaupt keine publizierten Studien zur präklinischen Wirksamkeit des Studienmedikaments. Dort, wo man sich auf präklinische Daten bezieht, fehlt fast immer der Hinweis auf Maßnahmen zur Verhinderung von Bias sowie Fallzahl-Abschätzungen. Außerdem werden praktisch exklusiv positive Resultate angeführt, auch wenn in der Literatur neutrale oder negative existieren. Wie können solche Gremien dann eine informierte Nutzen/Risiko-Abschätzung durchführen?

Der im *British Medical Journal* aufgedeckte Fall aus Oxford ist hoffentlich extrem. Allerdings müssen wir befürchten, dass auch anderswo klinische Studien auf wackeliger präklinischer Evidenz durchgeführt werden. Ich ver-

»Wie konnten Säuglinge bei derart unklarem Nutzen diesem Risiko ausgesetzt werden?«

mute, dass ein nicht unwesentlicher Grund für die Schwierigkeiten in der Übertragung von tierexperimentellen Ergebnissen auf den Menschen darin liegt, dass die präklinische Evidenz selektiv berichtet wird und qualitativ auf tönernen Füßen steht. Ethikkommissionen und regulatorische Behörden sollten daher sicherstellen, dass ihnen die Totalität der Evidenz bei der Entscheidungsfindung vorliegt – und zwar in hoher Qualität und in einer beurteilbaren Form. Manch eine klinische Studie, die enttäuschend verlief, wäre dann vermutlich gar nicht durchgeführt worden – und die Studienteilnehmer wären nicht unnötigen Risiken ausgesetzt gewesen.

(Die hier zitierte Literatur findet sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>)

Frisch erforscht

» Menschen zu Studienzwecken gezielt mit **Malaria** anzustecken: Das klingt aus ethischer Sicht abenteuerlich, wird aber bereits seit sechzig Jahren immer wieder gemacht. Forscher des Instituts für Tropenmedizin der Universität Tübingen, des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung und der US-Biotechfirma Sanaria haben nun einen Weg gefunden, solche Experimente an Freiwilligen unter besonders gut kontrollierten Bedingungen durchzuführen. Nach Abschluss der Studie wurden die Probanden mit einem Malariamedikament behandelt und die Plasmodium-Infektion beendet. Die Tropenmediziner hoffen, mit ihrem Verfahren neue Einblicke in die Entstehung der Immunität gegen Malaria zu gewinnen (*Am. J. Trop. Med. Hyg.* 98: 508–15).

» Ein verbreiteter Trick der Blumenhändler könnte Folgen für die heimische Artenvielfalt haben. Viele Floristen pfriemeln Salal (*Gaultheria shallon*) in ihre Sträuße, um das Gebinde fülliger aussehen zu lassen. Das Dekor-Grünzeug wird aus Nordamerika importiert – gelegentlich zusammen mit wirbellosen Passagieren, wie Senckenberg-Forscher aus Görlitz nun berichten. Sie fanden amerikanische Schnecken im Bindegrün schwedischer Blumenläden, darunter stattliche Gastropoden wie **Ariolimax columbianus**, die bei uns eher nicht willkommen sind (*Folia Malacologica* 25: 267–71).

» Hand aufs Herz, wann haben Sie zuletzt die Gummidichtungen an Wasch- und Geschirrspülmaschine saubergemacht? Können Sie sich vorstellen, was dort wächst und gedeiht? Mikrobiologen der Hochschule Rhein-Waal in Kleve um **Dirk Bockmühl** haben nachgesehen: In etwa 96 Prozent der untersuchten Spülmaschinen und in 76 Prozent der Waschmaschinen fanden sie Hinweise auf Beta-Laktamase-bildende (*Penicillin-resistente*) Mikroorganismen (*J. Appl. Microbiol.* 123: 1396–406). Direkt gesundheitsgefährdend sei das nicht unbedingt. „Allerdings ist es sinnvoll, Wasch- und Spülmaschinen regelmäßig zu reinigen und nicht ausschließlich Niedrigtemperaturprogramme zu nutzen“, rät Bockmühl.

Hans Zauner

Dresden

Alles im FLUCS

Sidney Brenner hatte den Fadenwurm *C. elegans* in den 1970er Jahren als Modelltierchen in die Entwicklungsbiologie eingeführt – unter anderem, weil man dessen Zelllinien so schön unter dem Mikroskop verfolgen kann. Schon bald juckte es die Wurmforscher jedoch in den Fingern, nicht nur passiv zuzusehen, wie Zellen sich teilen und differenzieren. Könnte man nicht auch aktiv ins Geschehen eingreifen?

Mit einem Laserstrahl, in Gegenrichtung durch die Optik des Mikroskops gejagt, schossen schon die Pioniere der Fadenwurmforschung gezielt einzelne Zellen ab. Sie konnten so herausfinden, welche Signale zwischen Nachbarzellen ausgetauscht werden, und welche Funktionen nach dem Laser-induzierten Tod einzelner Stammzellen verloren gehen.

Eine subtilere Möglichkeit, die Entwicklung des frühen Fadenwurm-Embryos zu beeinflussen, beschreiben Dresdner Max-Planck-Forscher jetzt in *Nature Cell Biology* (doi:10.1038/s41556-017-0032-9). Auch ihr Kniff beruht darauf, mit einem Lichtstrahl einzelne Zellen im Embryo ins Visier zu nehmen – allerdings ohne sie dabei kaputt zu schießen. Mit ihrer FLUCS-Methode ("Focused-Light-induced-Cytoplasmic-Streaming") gelang es den Zellbiologen um **Moritz Kreysing**, kontrollierte Materialströmungen im Inneren der Zelle in Gang zu setzen, wohl verursacht durch temperaturbedingte lokale Ausdehnung.

Proteine, die zum Beispiel für die Polarisierung der Zellen wichtig sind, werden auf diese Art verfrachtet, insbesondere die PAR-Proteine. Kann man die Lokalisation dieser Proteine gezielt beeinflussen, so sollte sich die Körperachse des sich entwickelnden Embryos umkehren. Und tatsächlich gelang genau dies nicht nur im Experiment am lebenden Wurm. Vielmehr stimmen die Ergebnisse auch gut mit einer theoretischen Beschreibung dessen überein, was im Inneren der Wurmzelle passiert, wenn sie mit FLUCS traktiert wird.

Bonn

Manche mögen's heiß

Feuer und Rauch treiben die meisten Tiere in die Flucht. Aber nicht den australischen Feuer-Prachtkäfer *Merimna atrata*: Er fliegt auf Waldbrände – ganz wörtlich verstanden. In frisch verbranntes Holz von Eukalyptusbäumen legen Feuerkäfer-Weibchen bevorzugt ihre Eier ab. Aber wie merken die Käfer, dass es einen Waldbrand in der Nähe gibt?

Bisher dachten manche Biologen, dass ein paariges Infrarot-sensitives Organ die Insekten zum Brandort leitet. Bonner Zoologen zeigen nun mit Verhaltensexperimenten im Labor, dass diese Hypothese gleich zwei Haken hat (*PLoS ONE*; doi:10.1371/journal.pone.0192865).

Zwar haben Feuerkäfer tatsächlich ein einzigartiges Infrarotorgan am Hinterleib, mit dem sie in Bezug auf eine Wärmequelle navigieren können. Allerdings glaubt **Helmut Schmitz**, Letztautor des *PLoS-ONE*-Papers, nicht, dass diese Hitzefühler geeignet sind, Waldbrände in großer Entfernung aufzuspüren. Dazu sind die Sensoren einfach zu unempfindlich, meint der Zoologe. Als die Bonner in ihrem Labor mit australischen Feuerkäfern, einer Infrarotlampe und Alufolie (zum Abdecken der wärmeempfindlichen Organe) experimentierten, machten sie zudem eine verblüffende Entdeckung: Die Käfer reagierten auf Wärmereize genau entgegen der Erwartung – zumindest wenn man annimmt, dass die Sensoren im Käferhintern dem Aufspüren von Bränden dienen. Die Versuchskäfer wandten sich von der Wärmequelle ab, anstatt sie anzusteuern.

Die Infrarotsensoren von *M. atrata* dienen also sicher nicht zur Fernerkundung von Feuersbrünsten, schließen die Bonner Zoologen. Vielmehr helfen sie den Käfern womöglich, allzu heißes Holz zu vermeiden, wenn sie den frisch abgebrannten, teils noch kokelnden Ästen zu nahe kommen. Denn feuerfest ist der Feuerkäfer nicht. Wie aber findet er dann den Waldbrand? „Wir nehmen an, dass er sich anhand von Gerüchen orientiert, die bei den Bränden entstehen“, spekuliert Schmitz.

Hans Zauner



Feuerkäfer mit Infrarot-Organen (rote Pfeile)
Foto: Helmut Schmitz



Schöne Biologie Standard- probleme

Warum haben wir die Vielfalt der kleinen, regulatorischen RNAs erst so spät entdeckt? Gewiss gibt es eine Reihe von Gründen dafür. Einen gehörigen Teil Mitschuld tragen aber sicherlich ihre „großen Vettern“ mRNA, tRNA, rRNA und Co. Das heißt natürlich: Nicht die Moleküle selbst sind mitschuldig, als vielmehr die Forscher, die sich damals mit ihnen beschäftigten. Und auch denen kann man selbstverständlich keine Absicht unterstellen. „Schuld“ ist also vielleicht das falsche Wort...

Wie auch immer – was jedenfalls damals passierte, war folgendes: Man entwickelte, optimierte und *standardisierte* die RNA-Gelelektrophorese derart, dass man diese großen RNAs möglichst fein auftrennen konnte. Doch was bedeutete dies für die vielen bis dato unentdeckten kleinen RNAs? Sicherlich trieben sie immer wieder zusammen mit den großen RNAs im gleichen Extrakt umher. Auf *Standardgel* aufgetragen schwammen sie jedoch sofort vor der Lauffront vorweg – und oft genug am anderen Ende des Gels vom Forscher unbemerkt wieder heraus. Oder Letzterer stoppte das Gel tatsächlich vorher – und interpretierte die Signale der kleinen RNAs „ganz unten“ lediglich als unwichtige Bruch- oder Schnittstücke der auch so empfindlichen großen RNAs.

Das Problem war also die *Standardmethode*. Zu dieser wird eine Methode immer dann, wenn man sie stets für das gleiche Problem oder den gleichen Zweck in allen möglichen Zusammenhängen einsetzen kann – wie eben RNA-Extrakte aus unterschiedlichster Herkunft auftrennen und analysieren. So gesehen ist eine verlässliche Standardmethode also eigentlich was Schönes. Doch aus unserem RNA-Beispiel wird ebenso klar: Immer kann es spezielle „Randgruppen“ geben, zu denen die Methode eben doch nicht passt – und die einem deswegen damit stets durch die Lappen gehen.

Das ist vor den kleinen RNAs nach dem gleichen Muster schon öfter anderswo

passiert – und passiert weiterhin bis heute. Jüngstes Beispiel ist eine große Gruppe von Viren, die weltweit im Oberflächenwasser unserer Meere massenweise jede Menge verschiedene Bakterien killen – und trotzdem bis vor kurzem völlig unentdeckt blieben. Verständlich, dass deren Entdecker diese schließlich *Autolykiviridae* taufte – nach dem Meisterdieb *Autolykos* aus der griechischen Mythologie, der aufgrund seiner Gerissenheit nur schwer zu fangen war (*Nature* 554: 118-22).

Klar, die *Autolykiviridae* haben einige ungewöhnliche Eigenschaften: Im Vergleich zu den meisten anderen Bakterien-mordenden, doppelsträngigen DNA-Viren haben sie keinen Schwanz sowie ein deutlich kleineres Genom mit großteils ziemlich eigenen Genen. Doch warum sie so lange flüchtig blieben liegt eher daran, dass sie gleich mehrfach unter den *Standardmethoden* der Virusjäger hindurchtauchen konnten. So gaben die *Autolykiviridae* etwa ihre DNA nur frei, wenn das Extraktionsmedium unüblicherweise Protease enthielt, oder sie schwammen wegen ihrer Kapsid-Lipiddoppelschicht in Dichtegradienten ganz woanders als dort, wo Viren „mit Schwanz“ *standardmäßig* isoliert werden. Weiterhin vertrugen sie die Chloroform-Behandlung nicht gut, mit der Viruspräparationen *standardmäßig* von kontaminierenden Bakterien befreit werden – ihre eigene Infektivität war damit für anschließende *Standard-Lysetests* dahin. Und überhaupt brauchten sie in solchen Lysetests viel länger als ihre Schwanz-bewehrten Verwandten, um sichtbare Löcher im Bakterienrasen zu erzeugen – und damit auch länger, als Virus-Forscher *standardmäßig* dafür inkubieren.

Wofür die Autoren der Studie direkt im Paper plädieren, dürfte damit klar sein: Änderung der *Standardmethoden*! Denn wer weiß, welche Virenvialt bislang noch unter deren Radar hindurchfliegen konnte.

Ralf Neumann

FiltriX

Zur Reinigung
von Zell- und Zellkern-
suspensionen



- Lichte Maschenweite von 10 µm bis 150 µm
- Schräg gestellte Filtergaze garantiert schnellen und vollständigen Auslauf
- Variante 1 passend für unterschiedliche Probenröhrchen
- Variante 2 aufsteckbar auf Spritzen
- Packungsgröße für unsterile Filter 70 Stück
- Sterile Filter einzeln in Folie verpackt
- Wir garantieren für diesen Einzelartikel sehr attraktive Preise

Cytecs GmbH
 Im Derdel 8
 48161 Münster
 Fon +49 2534 97736-0
 Fax +49 2534 97736-29

Knochenjob für Darmbakterien

ERLANGEN: Darmbakterien produzieren aus Ballaststoffen kurzkettige Fettsäuren, die neben unserem Immunsystem auch den Knochenstoffwechsel positiv beeinflussen. Dies könnte neue Ansätze für die Behandlung chronisch-entzündlicher Knochenkrankungen liefern.

Keine Frage – morgendliches Vollkorn-Müsli ist gesund, solange es nicht zu viel Zucker enthält. Die Ballaststoffe im Getreide regen die Verdauung an und schützen vor Zivilisationskrankheiten wie Diabetes und hohem Cholesterin. Das Kalzium in der Milch ist wichtig für den Knochenaufbau.

Weniger bekannt ist dagegen, dass die Ballaststoffe indirekt auch einen positiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel ausüben.

de Arthritis und Spondylitis ankylosans, besser bekannt als Morbus Bechterew. Im Gegensatz zu langkettigen Fettsäuren haben kurzkettige Fettsäuren einen positiven Einfluss auf arthritische Erkrankungen. „Langkettige Fettsäuren stimulieren die Bildung von TH17-Helferzellen, die an der Entstehung chronischer Entzündungen beteiligt sind – während kurzkettige Fettsäuren die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen begünstigen, was Ent-

stehung von Arthritis verantwortlich ist“, schließt Zaiss aus den unterschiedlichen Forschungsergebnissen.

Mit seinem Team wählte er deshalb einen anderen Ansatz (*Nat. Comm.* 9: 55): Die Forscher gaben den Versuchstieren kurzkettige Fettsäuren direkt ins Trinkwasser und konnten daraufhin im Blutserum der Mäuse eine erhöhte Fettsäure-Konzentration nachweisen. Außerdem war im Blut ein molekularer Marker für den Knochenabbau reduziert. Und auch knochenabbauende Osteoklasten waren weniger vorhanden als bei den Kontrollmäusen, während Marker für den Knochenaufbau erhöht waren. Eine Computertomographie bestätigte die Zunahme der Knochenmasse.

Interessanterweise nahm bei den Mäusen, die kurzkettige Fettsäuren erhalten hatten, auch die Anzahl an regulatorischen T-Zellen zu, die Immunreaktionen regulieren und Entzündungen unterdrücken. „Wir haben in mehreren Arbeiten zeigen können, dass regulatorische T-Zellen die Differenzierung von Osteoklasten unterdrücken können und dass Mäuse mit genetisch erhöhter Anzahl an regulatorischen T-Zellen eine höhere Knochendichte aufweisen“, erläutert Zaiss.

Eine ballaststoffreiche Ernährung mit dreißig Prozent Hafer über acht Wochen erhöhte ebenfalls die Konzentration von kurzkettigen Fettsäuren im Blutserum und zeigte die gleichen Effekte wie die direkte Gabe der Fettsäuren. Das Gewicht der Versuchstiere änderte sich durch die ballaststoffreiche Ernährungsweise dagegen nicht.

Fettsäuren machen Mäuse fit

Ein positiver Einfluss der Fettsäuren auf den Knochenstoffwechsel gesunder Mäuse war damit bewiesen. Aber wie sah es bei kranken Mäusen aus? Um dies zu untersuchen, nutzten die Forscher zwei Mausmodelle für rheumatoide Arthritis, denen sie wieder Fettsäuren mit dem Trinkwasser verabreichten. Auch hier verringerte sich die Entzündung in den betroffenen Pfoten der Tiere – und die Osteoklastenzahl und Osteoklasten-spezifische Genexpression sanken, während die Knochenmasse zunahm. Ähnlich wirkte eine ballaststoffreiche Ernährung.

Eine weitere Erkrankung des Knochenstoffwechsels ist die Osteoporose, eine Form des Knochenschwunds, der durch einen Mangel an Östrogen ausgelöst wird und bei Frauen



Knochenschutz via ballaststoffreicher Kost? Unsere Darmbakterien machen's offenbar möglich.

Foto: Deutsche Gesellschaft für Ernährung

„Die Verbindung zwischen Ballaststoffen und Knochenstoffwechsel sind die Darmbakterien und die von ihnen produzierten kurzkettigen Fettsäuren“, erklärt Mario Zaiss, Gruppenleiter am Fachbereich Rheumatologie und Immunologie des Universitätsklinikums Erlangen.

Bestimmte Darmbakterien verstoffwechseln für den Menschen unverdauliche Ballaststoffe und produzieren daraus kurzkettige Fettsäuren wie die C3- und C4-Körper Propionat und Butyrat. Diese Fettsäuren sind auch dafür bekannt, dass sie das Immunsystem positiv beeinflussen. „Zu den Fettsäuren bin ich über meine Arbeit mit Darmparasiten gekommen“, fährt Zaiss fort, der früher mit Fadenwürmern gearbeitet hat. „Wir konnten zeigen, dass Darmparasiten die Zusammensetzung des Darmmikrobioms verändern – und somit auch die ausgeschiedenen Fettsäuren. Dieser Aspekt hilft den Parasiten, das Immunsystem ihres Wirts zu beeinflussen. Die immunologischen Mechanismen, welche durch kurzkettige Fettsäuren induziert werden, schienen uns förderlich für Anwendungen bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen.“

Zu diesen zählen Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis wie rheumatoi-

zündungen entgegenwirkt“, fasst der Immunologe zusammen.

Ebenso gab es bereits Hinweise, dass bestimmte Darmbakterien mit der Entstehung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen in Verbindung stehen und dass eine vegetarische sowie damit ballaststoffreiche Ernährung die Symptome einer rheumatoiden Arthritis verbessern kann. Es schien also attraktiv, die Knochendichte über eine Manipulation des Darmmikrobioms zu beeinflussen, wie es über Prä- und Probiotika relativ einfach möglich ist.

Probiotika gegen Arthritis?

Experimente mit Mäusen hatten jedoch bis dahin widersprüchliche Ergebnisse geliefert: Das Darmmikrobiom scheint zwar insgesamt die Entstehung von Arthritis zu verhindern, doch einzelne Bakterienstämme können diese sehr wohl fördern. So spielt im Anfangsstadium einer rheumatoiden Arthritis vermutlich eine vermehrte Darmbesiedlung mit dem Bakterium *Prevotella copri* eine Rolle. „Insgesamt scheint es aber unwahrscheinlich, dass eine einzelne Bakterienart für die

häufig nach den Wechseljahren auftritt. Diesen Zustand riefen die Forscher bei den Versuchstieren durch eine Entfernung der Eierstöcke hervor, da diese das meiste Östrogen bilden. Infolge des Hormonmangels kam es bei den Versuchstieren zu einer verstärkten Osteoklastenbildung, die sich jedoch durch die Gabe von kurzkettigen Fettsäuren verhindern ließ. Eine ballaststoffreiche Ernährung zeigte keinen Effekt. „Woran das liegt, können wir derzeit noch nicht beantworten“, gibt Zaiss zu. „Möglicherweise spielt die im Körper und in den Knochen erreichte Konzentration der kurzkettigen Fettsäuren eine Rolle.“

Gehemmte Osteoklasten

Übertrugen die Forscher ihren Versuchstieren Bakterien der Gattung *Prevotella*, stieg wie erwartet die Anzahl der Osteoklasten, während die Menge an kurzkettigen Fettsäuren im Blut und die Knochendichte abnahmen. „Für dieses Experiment verwendeten wir Mäuse mit einer normalen Darmflora, bei denen wir im Prinzip simulierten, was passieren würde, wenn wir mit probiotischen Nahrungsmitteln unser Mikrobiom verändern würden“, so der Forscher. Bei den Bakterien handelte es sich um einen zahlenmäßig erhöhten Stamm aus Patienten, die im Begriff waren, eine Arthritis zu entwickeln.

Wie genau wirken die kurzkettigen Fettsäuren? Die Erlanger konnten zeigen, dass diese in den Stoffwechsel der Osteoklasten-Vorläuferzellen eingreifen und deren Differenzierung verhindern. „Im Reagenzglas geschah das schon bei niedrigeren Fettsäure-Konzentrationen als im Knochenmark der Mäuse“, betont Zaiss. Insbesondere stimulieren die Fettsäuren

Hat kurzkettige Fettsäuren im Verdacht: Mario Zaiss

Foto: Univ. Erlangen



ren die Glykolyse in den Vorläuferzellen, in denen normalerweise hauptsächlich eine oxidative Phosphorylierung abläuft. Die verstärkte Glykolyse in den ersten 24 bis 48 Stunden der Differenzierung löste einen Zellstress in den Vorläuferzellen aus und verhinderte die korrekte Differenzierung. „Durch eine Hemmung der Glykolyse in diesem Zeitraum konnten wir die Differenzierung zu reifen Osteoklasten wiederherstellen“, hebt Zaiss die Bedeutung dieses Ergebnisses hervor.

Mediterrane Küche im Vorteil

Der Effekt auf die Osteoklasten war dabei unabhängig von den beiden Oberflächenrezeptoren für freie Fettsäuren (GPR41 und GPR43). Stattdessen unterdrückten die kurzkettigen Fettsäuren die zwei Komponenten TRAF6 und NFATc1 eines Signalwegs, der für die Differenzierung der Osteoklasten nötig ist. Dabei bindet der Ligand RANKL (*Receptor Activator of NF-κB Ligand*) an den Transmembranrezeptor RANK, der sich auf der Oberfläche von nicht vollständig entwickelten oder ausgereiften Osteoklasten befindet. Dadurch werden Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten erhöht und der Knochenabbau verstärkt. So wird auch der Verlust der Knochensubstanz im Rahmen der rheumatoiden Arthritis auf ein erhöhtes Level von RANKL zurückgeführt, denn der Ligand wird von aktivierten T-Zellen exprimiert – also bei Entzündungsprozessen.

Am Ende sind es also nicht die Darmmikroben selbst, die den Knochen stärken, sondern die von ihnen ausgeschiedenen Produkte. Dies könnte auch erklären, warum die mediterrane Küche vor chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen schützt, denn sie ist sehr ballaststoffreich und kann die Produktion kurzkettiger Fettsäuren ankurbeln. „Mich fasziniert an diesem Forschungsgebiet, wie einfach wir über die Nahrung viel bewirken können, auch ohne teure Medikamente“, schließt Zaiss. „Wir alle wissen das, aber es sollte wieder mehr ins öffentliche Bewusstsein gerückt werden.“

Larissa Tetsch

*[Schwizerdütsch]: Noch mehr Super-Preise

BIOCHEMIKALIEN
AUS DER SCHWEIZ



**NO MEH
SUPERPRIISÄ
IM BIOSYNTH
EU FACTORY
OUTLET**

BIOSYNTH[®]
CHEMISTRY & BIOLOGY

Bio- und Chemilumineszenz		
L-8280 - L-Luciferin, K salt	10mg	€58,00
C-7001 - Coelenterazine, native	1mg	€23,50
Enzymsubstrate		
B-7300 - X-beta-D-glucuronide CHX-salt	100mg	€39,10
I-6045 - Y-beta-D-glucoside	250mg	€43,00
Medienzusätze und Basis-Biochemikalien		
G-3340 - D-Glucose 6-phosphate, monosodium salt	1g	€42,00
T-1961 - Tetracycline hydrochloride	25g	€11,00
G-8100 - Guanidine thiocyanate	100g	€17,50

Aus dem Takt gebracht

LEIPZIG: Neurowissenschaftler schauen klassischen und Jazzpianisten ins Gehirn und finden Zeichen für hoch-spezialisiertes Lernen.

Es ist bekannt, dass erfahrene Musiker mit ihren Instrumenten anders umgehen, sie anders wahrnehmen als musikalisch angehauchte Laien. Klavierspieler zum Beispiel lernen in vielen Jahren des Übens und Praktizierens, wie sie ihre Finger setzen müssen, um Musikstücke flüssig spielen zu können. Ein und derselbe Akkord wird intuitiv mit unterschiedlichen Fingergriffen belegt – je nachdem, wo die Finger gerade herkommen und wohin sie als nächstes gleiten. Das Gehirn plant also zukünftige Handlungen auf der Basis von Erlerntem.

Nach der hierarchischen Handlungstheorie sind bei einer solchen Planung mehrere Schritte nötig. Daniela Sammler vom Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig erklärt das am Beispiel des Kaffee-trinkens. „Zunächst planen Sie, die Tasse zu greifen. Das ist das Ziel, also das ‚Was‘. Aber ebenso müssen Sie planen, ‚Wie‘ Sie das machen: am Henkel, von oben, von der Seite.“

Mit ihrer Forschungsgruppe untersucht die Neurowissenschaftlerin und Psychologin, wie Menschen Sprache und Musik verstehen. Welche unterschiedlichen und – vielleicht noch viel wichtiger – welche gemeinsamen Mechanismen greifen bei solchen Lernprozessen? Dafür schauen Sammler und Co. unter anderem professionellen Pianisten auf die Finger – und ins Gehirn. So wissen sie, dass es die Planungsstufen, etwas sperrig, „*Hierarchical core structure of action control*“ genannt, auch beim Klavierspielen gibt: Welche Tasten muss

der Pianist drücken, damit ein Abschlussakkord harmonisch klingt („Was“)? Welche drei seiner fünf Finger nimmt er dafür („Wie“)?

Das klingt einfach, ist es aber nicht. Denn solche Einzelentscheidungen sind eingebettet in eine komplexe Sequenz aus Handlungen, denn man spielt nur selten einen einzelnen Akkord. So erwartet ein Pianisten-Gehirn aufgrund seiner Erfahrung am Ende einer Melodie einen bestimmten Dreiklang. Auch Nicht-Musiker hören, wenn ein Ton schief klingt, aber: „Der Musiker nimmt eine solche Verletzung von Harmonieregeln nicht nur auditorisch wahr, sondern auch motorisch. Im Prinzip weiß die Hand, welche Bewegung jetzt folgen sollte und welche eben nicht“, sagt Sammler. Um diese Prozesse zu verstehen, muss man den Musiker gehörig aus dem Takt bringen und währenddessen mittels Elektroenzephalographie (EEG) seine Hirnaktivität überwachen.

Mit Mütze an den Tasten

Das bringt die Leipziger zu folgendem Versuchsaufbau: EEG-bemützte Probanden sitzen an einem Klavier, dessen Tasten beim Drücken keinen Ton von sich geben. „Es geht lediglich um die Motorik, denn mit Ton würden EEG-Hirnpotentiale auftauchen, die fürs Hören zuständig sind. Die würden handlungsspezifische Hirnpotentiale überlagern“, erklärt Sammler das Versuchsprozedere. Auf einem Bildschirm sehen Pianisten „stumme“ Bilder von Händen, die Akkorde greifen. Möglichst simultan – pro Akkord bleiben ihnen zwei Sekunden – müssen die Versuchsteilnehmer die Akkordfolge exakt nachspielen. Die Herausforderung: Die Forscher haben Stolpersteine eingebaut. Manchmal endet die Melodie in einem harmonischen Dreiklang, mal disharmonisch, mal mit korrektem oder falschem Fingersatz.

Wie die Pianisten auf diese „Fehler“ reagieren, können die Forscher dank *Event-related Potential* (ERP) live im Gehirn mitverfolgen. „Das Gehirn reagiert auf einen bestimmten Reiz mit immer demselben Muster“, so Sammler. „Sie hören einen Ton, wir sehen eine Schwingung im EEG.“ Die Probanden sitzen also anderthalb Stunden vor ihrem stummen Klavier und spielen immer wieder die gezeigten Akkordfolgen nach. Allerdings koordiniert das Gehirn nicht nur „Obacht! Diesen Akkord mit Fingersatzfehler nachspielen“, sondern gleichzeitig viele andere Dinge wie: „Atmen nicht vergessen“, „aufrecht sitzen“, „nächstes Bild anschauen“, und so weiter.



Während jedoch Hintergrundaktivitäten zufällige Kurven produzieren, sorgen die konstanten Versuchsbedingungen für spezifische Signale. Eine Mittelung addiert diese auf, während der Hintergrund als unspezifisches Rauschen herausgerechnet wird. Es bleibt eine Ereignis-korrelierte Antwort in Form einer zeit aufgelösten Spannungskurve. Die zeigt, wie schnell das Gehirn auf einen Reiz reagiert und nachfolgende Handlungen anpasst, also neue Befehle gen Finger schickt.

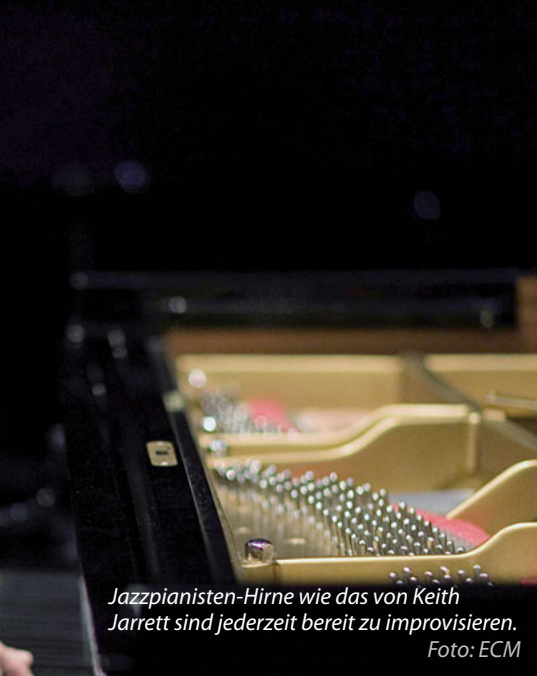
Bereits 2016 hatten die Leipziger Forscher um Erstautorin Roberta Bianco mit einem solchen Versuchsaufbau experimentiert. Die Biologin und studierte Musikerin hatte bei Sammler promoviert und ist inzwischen am *University College London* als Postdoktorandin tätig. Sie stellte fest, dass sich selbst das erfahrene Pianisten-Gehirn aus der Ruhe bringen lässt. Erlerntes spielt dabei eine wichtige Rolle, denn die Klavierspieler brauchten bei der Anpassung an einen unerwarteten Schlussakkord länger, wenn diesem vier Akkorde statt nur einer voran ging (*J. Cogn. Neurosci.* 28: 41-54): Je länger die Melodie, umso höher die Erwartungshaltung auf das, was als nächstes kommt. Eine mögliche Handlung wird also im Voraus geplant, bei Überraschungen muss zügig umdisponiert werden.

In ihrer neuen Studie versuchten Bianco *et al.* dieses Phänomen weiter aufzudröseln. Dafür rekrutierten sie nicht nur einfache Pianisten, sondern unterschieden zwischen klassischen und Jazzpianisten (*Neuroimage* 169: 383-94).

Warum das? Ob „soulig“, „funky“ oder „groovy“, der erst um 1900 entstandene Musikstil Jazz ist immer gut für schräge Töne und ausgefallene Beats. Ganz anders Klassik mit jahrhundertelanger Tradition, klaren Strukturen und fließendem Rhythmus. Da prallen Welten aufeinander. Doch beide Musikrichtungen folgen „grammatikalischen“ Regeln, leben von Melodien und Harmonien. Und ohne Fingerfertigkeit und jahrelanges Training bleibt es in beiden Genres beim Geklimper.



AG-Leiterin Daniela Sammler
Foto: MPI f. Kognitions- & Neurowissenschaften



*Jazzpianisten-Hirne wie das von Keith Jarrett sind jederzeit bereit zu improvisieren.
Foto: ECM*

Deshalb war eine mindestens sechsjährige Pianoausbildung Teilnahmevoraussetzung. Während die Jazzler zudem mehr als zwei Jahre Jazz-Erfahrung mitbrachten, mussten die Klassiker völlig jazzfrei sein. Beide Gruppen spielten für die EEG-Versuche exakt dieselben Akkordfolgen und sahen sich mit denselben Stolpersteinen konfrontiert. Das Ergebnis: Laut ERP-Kurven brauchten die „klassischen grauen Zellen“ länger als 550 Millisekunden, um auf eine unerwartete Disharmonie zu reagieren, während die „Jazz-Hirne“ bereits nach 370 Millisekunden mit der Korrektur ihres Handlungsplanes begannen. Gleichzeitig machten Letztere dabei mehr Fehler beim Greifen „falscher“ Schlussakkorde; den Klassik-Pianisten hingegen unterliefen bei der Fingersatz-Nachahmung weniger Patzer.

Sammler interpretiert die Resultate so: „Beide Pianistengruppen setzen unterschiedliche Schwerpunkte, worauf sie in der hierarchischen Handlungsplanung besonders achten.

Jazzpianisten achten eher auf das ‚Was‘, also darauf, Harmonien korrekt zu spielen und flexibel auf Harmonieverletzungen zu reagieren. Die klassischen Pianisten hingegen konzentrieren sich eher auf den Fingersatz, also das ‚Wie‘. Laut Sammler sei das nicht überraschend: „Ein Jazzpianist trainiert ständig, aus schrägen Harmonien etwas zu machen, schnell zu korrigieren und flexibel anzupassen.“ Sie wollen das Werk eines Komponisten nicht wiedergeben, sondern kreativ ihr eigenes Ding machen. Und wengleich die Jazzler bei der doch recht unspektakulären Wiederholung der immer gleichen Akkorde keinerlei Kreativität brauchten, blieb ihr Hirn in Habachtstellung. Jederzeit bereit zu improvisieren.

Auf der anderen Seite legten die klassischen Pianisten ihren Fokus auf die korrekte Fingerstellung. „Klassische Pianisten sind im Prinzip akkurate Übersetzer: Sie sehen Noten und spielen sie sofort. Sie interpretieren ausdrucksstark, wollen das Publikum emotional berühren“, sagt Sammler. Jetzt sei es ihnen gelungen, erstmals genau diese genrespezifischen Unterschiede auf neurobiologischer Ebene zu zeigen.

Auch für Sprache relevant

Die Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, wie das Gehirn trainiert und sich spezialisiert, sich in sensomotorischen Arealen sogar anatomisch und funktionell anpasst. Das gilt nicht nur für die Musik. „Wie lerne ich zum Beispiel eine Sprache, die im Satzbau anders ist als Deutsch?“, fragt Sammler und ergänzt: „Dass sich unser Gehirn so fein, so genau auf Anforderungen in unserer Umwelt einstellt, und bis zu welchem Spezialisierungsgrad das



*Erstautorin Roberta Bianco
Foto: MPI f. Kognitions- & Neurowissenschaften*

nachweisbar ist, das ist schon beeindruckend.“ Wengleich die Wissenschaftlerin betont, dass dies reine Grundlagenforschung sei, so kann sie sich doch einen Nutzen in Pädagogik und Lehre vorstellen, indem man das Prinzip umdreht: „Wie schaffe ich in einer Therapie eine definierte Umwelt, um bestimmte Änderungen im Gehirn hervorzurufen?“

Natürlich ist dafür noch viel Forschung nötig. Demnächst etwa widmen sich die Leipziger der exakten Ortung der aktiven Zentren im Hirn mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT). „Wenn man ein Programm stoppen muss, das eigentlich schon in den Fingern ist, den Ablauf korrigieren muss, dann läuft das in den posterioren Arealen ab. Dort sitzen die Motorplanungsareale.“ Und genau dort zeigen auch die EEG-Topographien die meiste Aktivität, aber eben nur grob. Die MRT soll das klarer machen. *Sigrid März*



Wir vermieten:

LABOR ab 30 m² ■ BÜRO ab 250 m² ■ LAGER ab 250 m²

T +49 7531 921 5434

campus-konstanz@investa.de

www.campus-konstanz.com

campus
KONSTANZ

investa
REAL ESTATE

Eine Immobilie von
Union Investment



Stichwort des Monats

CAR-T-Zell-Therapie

T-Zellen werden oft als Fußsoldaten der Immunabwehr begriffen – doch seit Kurzem haben sie deutlich an Geschütz gewonnen. Letztes Jahr hat die *Food and Drug Administration* (FDA) genetisch modifizierte CAR-T-Zellen zur Behandlung der akuten B-Zell-Leukämie (B-ALL) bei Kindern und jungen Erwachsenen zugelassen.

Die Methode gibt Grund zur Hoffnung, zukünftig auch viele andere Krebsarten behandeln zu können. Grundlage ist der artifizielle Rezeptor CAR (*Chimeric Antigen Receptor*), der spezifische Tumor-Antigene erkennen kann. Eingebaut in körpereigene T-Zellen ermöglicht er ihnen, Tumorzellen aufzuspüren, die dem Immunsystem normalerweise entgehen. Dem Patienten werden hierfür T-Zellen entnommen und der Rezeptor gelangt über virale Vektoren oder Elektroporation in die Zellen. Anschließend werden die entstandenen CAR-T-Zellen wieder in den Körper transfundiert und starten dort einen Angriff auf die Zielzellen.

Variable Rezeptor-Bausteine

Wie der Name sagt, setzt sich CAR aus verschiedenen Modulen zusammen. Zentral ist die Antigen-Bindungsstelle, die über die Transmembrandomäne mit intrazellulären Signalmolekülen verknüpft ist. Die extrazelluläre Bindungsstelle ist variabel, was die Therapie verschiedenster Krebsarten ermöglicht. Als Signalmolekül diente in der ersten Generation ausschließlich das T-Zell-aktivierende Molekül CD3-zeta. In zweiter und dritter Generation kamen die Co-Stimulatoren CD28 und/oder 4-1BB hinzu, um Proliferation, Überleben und Zytokinproduktion zu erhöhen. Die vierte Generation wurde zusätzlich mit anti-tumoralen Eigenschaften bestückt (TRUCKs), welche vor allem bei der Attacke solider Tumore helfen sollen. Diese machen es den CAR-T-Zellen durch ihr unwirtliches Tumormilieu deutlich schwerer, zu den Krebszellen vorzudringen.

An der Zulassungsstudie für die CAR-T-Zell-Therapie gegen B-ALL nahmen 75 Kin-

der und junge Erwachsene teil, bei denen zuvor keine andere Therapie angeschlagen hatte. Der generierte CAR erkannte in diesem Fall CD19, das auf allen B-Zellen exprimiert wird. Die Remissionsraten der Patienten, die in ihrem Krankheitsstadium nur noch wenige Monate überlebt hätten, waren extrem überzeugend: 81 Prozent erzielten eine komplette Remission, bei der Hälfte war sie nach einem Jahr noch erhalten (*N. Engl. J. Med.* 378: 439-48).

Da die Herstellung schwierig und die Nebenwirkungen immens sind, wird sich die Therapie bis auf Weiteres aber wohl auf Spezialzentren und Patienten beschränken, bei denen alle anderen Optionen ausgeschöpft sind. Aber das Feld soll wachsen: Mehr als 200 klinische Studien mit CAR-T-Zellen sind derzeit registriert.

Massive Nebenwirkungen

Ein ungelöstes Problem des vielversprechenden Therapieansatzes sind die teilweise sehr starken Nebenwirkungen. Nachdem die T-Zellen ihr Tumorantigen erkannt haben, schütten sie Massen an Zytokinen aus, um weitere Immunzellen anzulocken. Eine überbordende Entzündungsreaktion kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*) auslösen, das lebensbedrohlich werden kann. Das Resultat sind hohes Fieber, Blutdruckabfall bis hin zum Herzstillstand. In verschiedenen Studien zeigten sich zudem neurotoxische Symptome.

Darüber hinaus ist es für die T-Zellen nicht immer leicht, Krebszellen sauber von den körpereigenen zu unterscheiden, da sich die Oberflächenmoleküle zu einem großen Teil überschneiden. Somit werden auch körpereigene Zellen bekämpft. Im Fall des CAR-Antigens CD19 töten die Immunzellen nicht nur Tumorzellen sondern auch B-Lymphozyten ab, was zu einer B-Zell-Aplasie führt. Die Auswirkungen können jedoch durch Blutplasma-Transfusionen und Antikörper-Präparate in Schach gehalten werden. Vor allem bei soliden Tumoren sind die Schäden allerdings oft

nicht so leicht zu beheben: Schwere „On-Target Off-Tumor“-Reaktionen gab es beispielsweise beim Lungenkarzinom, in dem ErbB2 als Ziel angesteuert wurde.

Diese Probleme versuchen Forscher mit unterschiedlichen Strategien anzugehen. Beispielsweise werden den CAR-T-Zellen Selbstmord-Gene eingebaut, durch die überschießende T-Zellen abgeschaltet werden können. Durch die Expression mehrerer CAR auf einer Zelle können die Tumorzellen zudem spezifischer angegriffen werden.

Weitere Mitspieler

Aber warum sich nur auf T-Zellen beschränken? In den letzten Jahren gab es einige Untersuchungen mit dem Ansatz, den CAR auch in andere Immunzellen einzubauen und sich deren individuelle Eigenschaft zunutze zu machen. CAR-gammadelta-T-Zellen beispielsweise können den konventionellen T-Zellen Tumor-Antigene präsentieren und somit die Remission verlängern. CAR-NKT-Zellen haben hingegen die Möglichkeit, mit ihren endogenen Rezeptoren leichter ins Tumormilieu einzudringen und könnten so bessere Chancen gegen solide Tumore haben.

Am Weitesten untersucht sind die CAR-NK-Zellen, mit denen bereits mehrere klinische Studien gegen hämatologische und einen soliden Tumor laufen. NK-Zellen spielen von Haus aus eine wichtige Rolle in der Tumorabwehr, und diese Eigenschaft kann durch eine CAR-Expression noch verstärkt werden. Interessant ist die Möglichkeit, statt patienteneigenen Zellen die gut etablierte NK-92-Zelllinie für den CAR-Transfer nutzen zu können – dies erleichtert die Kultivierung der modifizierten Zellen enorm. Außerdem überleben transfundierte NK-Zellen deutlich kürzer im Körper, was eine langfristige Toxizität vermeiden könnte.

Möglich also, dass unsere Fußsoldaten bald Unterstützung bekommen.

Melanie Erzler



Kennen Sie den?

Der Schuppen-Reformer

Unbeirrbar ordnete er einige Grundlagen der Chemie völlig neu – und schlug so manchen Gegner mit derbem Spott aus dem Feld.

Ob im Umfeld eines aktuellen Drittliga-Fußballclubs, der zwischen 2007 und 2009 sogar noch eine Liga höher spielte, irgendjemand weiß, welcher berühmte Chemiker einst unweit der Geschäftsstelle des Vereins geboren wurde? Viele dürften es nicht sein.

Nachdem unser Gesuchter im gleichen Jahr, in dem Heinrich Heines „Wintermärchen“ erschien, sein Maturitätsexamen abgelegt hatte, zog es ihn umgehend knapp hundert Kilometer weiter nach Nordosten, um ein Medizinstudium zu beginnen. Dort fesselten ihn allerdings schon bald die Vorlesungen eines Materialhändler-Sohnes derart, dass er auf Chemie umschwenkte. Dummerweise konnte – oder wollte – der verehrte Lehrer ihm auf mehrfache Anfrage keinen Arbeitsplatz stellen, sodass unser Gesuchter schließlich eine Art Umweg nehmen musste: Nicht zuletzt weil ihm selbst das Geld ausging, absolvierte er das pharmazeutische Staatsexamen – und erwarb mithilfe des Vaters eine Apotheke.

Nur ein Jahr später durfte unser Gesuchter allerdings doch bei seinem auserkorenen Chemie-Professor promovieren. Umgehend hing er die Pharmazie wieder an den Nagel – und startete seinerseits eine beeindruckende Laufbahn als Chemiker.

Dies war zu seiner Zeit auf der akademischen Seite allerdings oft nicht einfach. Wie viele andere musste auch unser Gesuchter seine Habilitation selbst finanzieren. Immerhin konnte er sie 120 Kilometer südlich von seinem Geburtsort bei einem bekannten Chemie-Analytiker anfertigen.

Die Finanzierung gelang unserem Gesuchten letztlich mit einem damals nicht üblichen Dreh: Er verquickte seine Tätigkeiten mit der damals aufstrebenden chemischen Indus-

trie. Er wurde Teilhaber einer kleinen chemischen Fabrik und arbeitete von da an bis zu seinem Lebensende auch als Industriebereiter.

Forschen und unterrichten musste er als Privatdozent jedoch vorerst weiterhin in dem kleinen Schuppen seines eigenen Grundstücks, das er – mit Unterstützung seiner reichen Schwiegermutter – bereits zu Beginn seiner Habilitation erworben hatte. In seinem Universitäts-Laboratorium gestattete der gestrenge Chemie-Ordinarius den Privatdozenten dies nämlich nicht.

Über sechzig Postdoktoranden und Studenten sollte unser Gesuchter in seinem „Schuppen“ am Ende ausbilden – darunter derart viele, später durchaus bekannte russische Chemiker, dass die Kaiserlich-Russische Regierung es ihm schließlich mit dem Sankt Anna-Orden dankte.

Ungefähr zur gleichen Zeit begann auch die Laufbahn unseres Gesuchten als Herausgeber. Über Jahrzehnte führte er von da an nacheinander mehrere wichtige Chemie-Fachzeitschriften. Und hier fand er sich schließlich in seinem Element. Denn was ihn von all den vielen Dingen, bei denen er mitmischte, am meisten umtrieb, war die Entwicklung einer neuen Theorie der Chemie. Und die trieb er jetzt in vielen Artikeln unbeirrt voran.

Die Widerstände der „Praktiker“ waren natürlich groß. So schrieb einmal ein älterer Kollege, dass die neueren chemischen Theorien unseres Gesuchten „übermütige Spekulation“ seien, die „Hypothesen auf Hypothesen“ aufbauten. Worauf unser Gesuchter nur knapp antwortete: „Ohne klare Einsicht in ihre Theorie ist es nicht möglich, eine Wissenschaft zu studieren.“ Das war noch milde, denn ansonsten hatte sich unser Gesuchter schnell den Ruf erworben, seine vielen Gegner hemmungslos mit zynischen Kommentaren sowie derbem und verletzendem Spott zu überziehen.

Was nach Abzug aller folgenden Scharmützel jedoch an wissenschaftlicher Leistung

blieb, muss beeindrucken. So erkannte er unter anderem die Mehrfachbindung als allgemeines Prinzip, führte das Konzept der „Wertigkeit“ ein und begründete schließlich das System der Strukturformeln, wie es bis heute in der organischen Chemie üblich ist.

Im Alter von 58 Jahren zog er sich schließlich müde von seiner Professur an der Technischen Hochschule München zurück, wurde jedoch für das kommende Kalenderjahr noch zum Präsidenten der Deutschen Chemischen Gesellschaft gewählt. Viel Freude bereitete ihm diese Ehre allerdings nicht mehr.

Ganze 25 Jahre sollte unser Gesuchter von da ab noch leben, „chemisch“ aktiv wurde er in dieser Zeit jedoch nur noch sporadisch – in einem Forschungslabor zur Industriebereitungsberatung, das einer seiner Schüler betrieb.

Trotz seiner großen Leistungen zur chemischen Theorie – wie auch anderer praktischer Erfolge, die wir hier nicht beschrieben haben – ist sein Name heute allerdings vorwiegend wegen etwas völlig Anderem bekannt: Nahezu jeder, der auch nur vorübergehend in einem biologisch-chemisch orientierten Labor gearbeitet hat, hat „ihn“ schon einmal in der Hand gehabt. Was beweist, dass er doch auch ein großer Praktiker war. RN

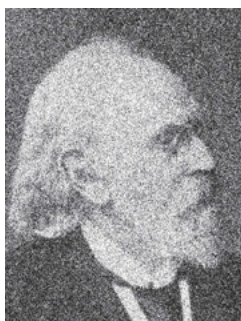
Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de
Wir verlosen mehrere Laborjournal-T-Shirts.

In LJ 12/2017 war **Yellapragada Subbarow** gesucht. Gewonnen haben **Laura Soppa** (Göttingen) und **Angelika Janke** (Freising).

Auflösung aus LJ 1-2/2018:

Die gesuchte „Kristall-Praktikerin“ ist die US-Chemikerin **Isabella Karle**, die erst kürzlich am 3. Oktober 2017 im Alter von fast 96 Jahren verstarb.



Publikationsanalyse 2012 – 2016: Zellbiologie

Feinarchitektur des Lebens

Zellbiologen gibt es inzwischen in vielen Disziplinen. Nicht zuletzt auch, weil vielerorts das Interesse an Stammzell-Differenzierung gewachsen ist. Andere Experten untersuchen mechanische und biophysikalische Eigenschaften von Zellen.

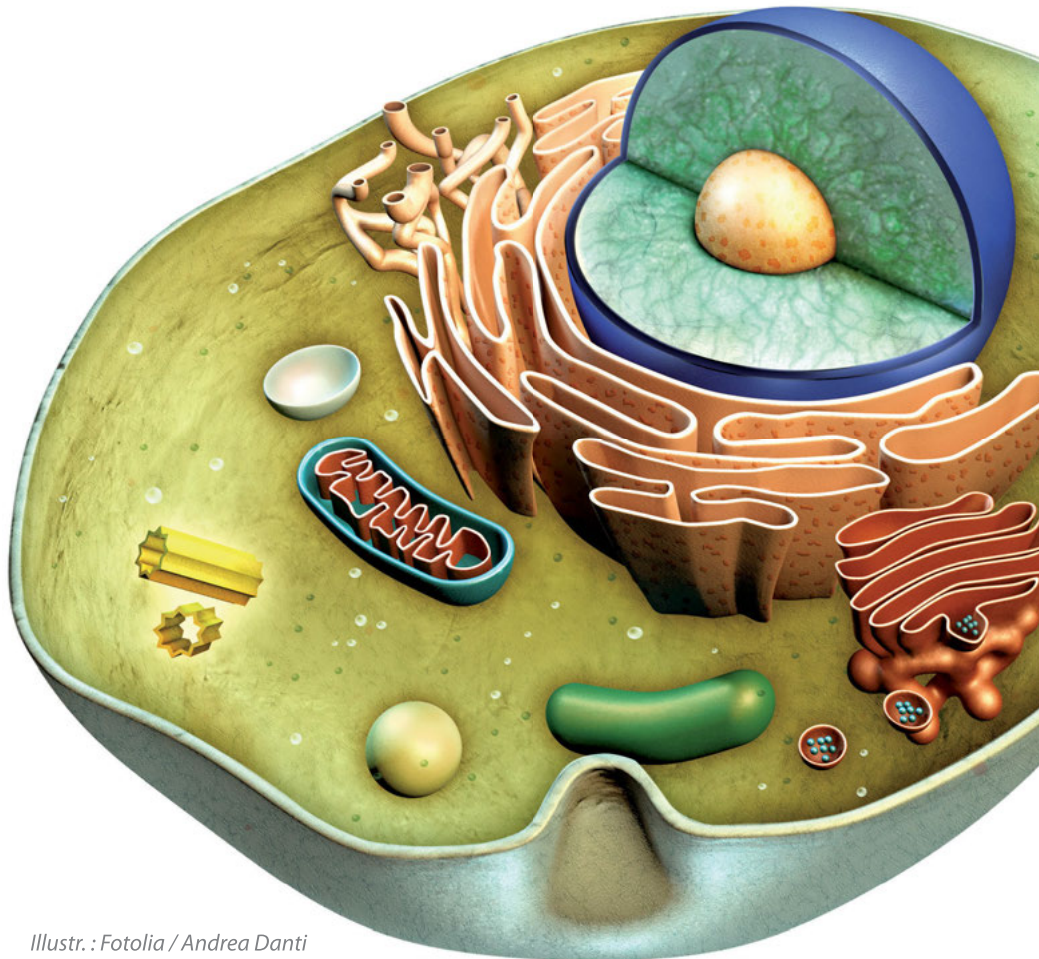
Angenommen, alle naturwissenschaftlichen Erkenntnisse wären ab morgen ausgelöscht aus den Aufzeichnungen und Erinnerungen der Menschen. Doch vorher gäbe Ihnen eine gute Fee die Möglichkeit, eine einzige Aussage über die Natur für die Welt danach festzuhalten. Richard Feynman erklärte einst, er würde dann folgenden Satz notieren: „Alle Dinge bestehen aus Atomen.“ Nun war Feynman Physiker. Vielleicht hätte sich ein Biologe analog dazu für folgenden Nachlass entschieden: „Alle Lebewesen bestehen aus Zellen.“

Zumindest hier auf der Erde gilt diese Aussage, doch auch andernorts im Universum dürfte Leben kaum vorstellbar sein, wenn es sich nicht von der Umwelt abgrenzt, um sich abgeschlossene „Reaktionsgefäße“ zu schaffen. Die Zelle ist die kleinste Einheit des Lebens. Fehlt sie – wie etwa bei einem Virus – dann fehlen auch grundlegende Eigenschaften des Lebens wie Stoffwechsel und Reproduktion. Wer das Leben verstehen will, der muss also auch etwas über die Funktion von Zellen wissen.

Weil die Zellbiologie überall in den Lebenswissenschaften Spuren hinterlässt, wird die Abgrenzung als Einzeldisziplin zu einer Herausforderung. Königskriterium waren wie bei den meisten unserer Publikationsanalysen die Journals, in denen ein Autor im Analysezeitraum veröffentlicht hat. Wir wollten diejenigen herausfischen, die einen signifikanten Anteil ihrer Publikationen in zellbiologischen Fachzeitschriften platziert hatten. Das allein reichte aber nicht, um einen Forscher eindeutig als Zellbiologen einzuordnen. Denken wir an eine Zeitschrift wie *Cell*, in der es auch mal um klar Molekularbiologisches oder Biochemisches wie etwa Protein-Protein-Interaktionen gehen kann.

Architektur-Studien

Reine Proteinforscher oder Molekularbiologen sollten folglich aus der Analyse der Zellbiologen draußen bleiben. Trotzdem bleiben die Grenzen zur Zellbiologie fließend. Denn wie bewertet man etwa, wenn jemand die Dynamik von Mikrotubuli erforscht? Hier geht es um Interaktionen von Proteinen, die sich zu Filamenten arrangieren; hier geht es aber auch



Illustr.: Fotolia / Andrea Danti

um die Architektur einer Zelle, um Strukturen, die sie stützen und ihr Bewegung ermöglichen. Auch bei den Protein- und Biochemieexperten mussten wir also genau hinschauen.

So stießen wir etwa auf Frank Jülicher, der den Bau der Flagellen untersucht, aber auch Zelladhäsion erforscht. Seine Dienstanzeige in Dresden – am Max-Planck-Institut für Physik komplexer Systeme – deutet erstmal gar nicht auf Zellbiologie hin. Seine Forschungsthemen hingegen sehr wohl. Und deshalb belegt er hier Rang 19 der meistzitierten Köpfe. Oder Anthony Hyman (13.) vom MPI für Molekulare Zellbiologie und Genetik, ebenfalls in Dresden. Hyman publiziert viele biochemische Artikel, klärt dabei aber Prozesse zur Organisation des Zellplasmas und der Zellpolarität auf und möchte wissen, wie Zellen ihre Kompartimente abgrenzen.

Auch einige Genetiker veröffentlichen gern in zellbiologischen Journals. Die Umsetzung der Erbinformation in RNA oder Proteine hat zwar etwas mit der Zelle zu tun, doch würden sich wohl die wenigsten Genetiker die Bezeichnung „Zellbiologe“ auf die Visitenkarte drucken. Die Molekulargenetik hat sich nun mal längst von der Zellbiologie emanzipiert und eine eigene Richtung etabliert, für die wir hier ein eigenes Ranking führen.

Stammzellen machen's möglich

Kompliziert wird es trotzdem bei den Wissenschaftlern, die Stammzell-Eigenschaften erforschen oder Pluripotenz induzieren. Hier verwischen die Grenzen zur Genetik. Martin Zenke (33.) von der RWTH Aachen zum Beispiel untersucht genetische Programme und

epigenetische Modifikationen, die für die Differenzierung von Stammzellen relevant sind. Sein Blick liegt dabei jedoch auf der Identität von Zellen samt den Einflüssen, die diese Identität ändern. Wir führen ihn deshalb als Zellbiologen.

Weil das Interesse an Stammzellen in vielen Disziplinen gestiegen ist, rutschten auf diese Weise einige Namen unter die Zellbiologen, die wir zuvor noch als fachfremd eingestuft hätten. Axel Schambach (7.) von der Medizinischen Hochschule Hannover zum Beispiel erforscht hämatopoetische Stammzellen und reprogrammiert ausdifferenzierte Zellen. Andreas Trumpp (16.) vom DKFZ in Heidelberg ist Krebsforscher. Doch auch er arbeitet nah an der Zelle und fragt sich, unter welchen Bedingungen Stammzellen einen malignen Entwicklungsweg einschlagen.

Auf Platz drei finden wir mit Mathias Heikenwälder einen weiteren Krebsforscher aus Heidelberg. Nun gibt es gerade in der Onkologie ebenfalls eine riesige Grauzone in Sachen Zellbiologie. Nicht berücksichtigt haben wir letztlich jene Tumorexperthen, die lediglich molekulare Profile von Krebszellen ermitteln oder Inhibitoren und Zytostatika in Zellkulturen testen. Bei diesen Studien steht schließlich die Diagnostik oder Therapie von Krebs im Mittelpunkt, und die dahinterstehenden Zellfunktionen sind zweitrangig.

Auch in der Neurobiologie interessiert man sich mehr und mehr für Stammzellen und Neurogenese, weshalb etwa Magdalena Götz (9.) vom Helmholtz Zentrum München in der aktuellen „Köpfe“-Liste auftaucht. Sie ist gleichzeitig ein Beispiel für die Schnittmenge zwischen Entwicklungs- und Zellbiologie. Ebenso stehen Jürgen Knoblich (20.) und Jiri Friml (5.) in beiden Rankings. Mit Friml vom *Institute of Science and Technology Austria* in Klosterneuburg schaffte es auf diese Weise auch ein Pflanzenforscher unter die meistzitierten Zellbiologen.

Weiterhin bestimmen mechanische Signale das Verhalten einer Zelle. Dazu gehört zum Beispiel, wie fest oder locker eine Zelle in der extrazellulären Matrix verankert ist. Stichworte wie Zelladhäsion und Mechanotransduktion tauchen daher regelmäßig im Zusammenhang mit der zellulären Biophysik auf. Joachim Spatz (8.) vom MPI für Medizinische Forschung in Heidelberg forscht auf diesem Gebiet. Oder Reinhard Fässler (28.), der am MPI für Biochemie in Martinsried mechanischen Signalen und den Interaktionen mit dem Zytoskelett auf der Spur ist.

Außerdem haben wir uns entschieden, auch ein paar Namen aus den Reihen der Strukturbiologen aufzunehmen. Wolfgang Baumeister (15.), ebenfalls am MPI für Biochemie tätig, ist Experte für Elektronenmikroskopie. Dabei macht er Aktin-Netzwerke und die Architektur von Organellen sichtbar, ist also klar am Aufbau der Zelle interessiert. Speziell für die Kryo-Elektronenmikroskopie zu Rate ziehen kann man Henning Stahlberg (36.) vom Biozentrum der Uni Basel. Wir bleiben in Basel und stoßen dort in einem Ableger-Institut der ETH Zürich auf Daniel Müller (43.), der Zellen mit dem Rasterkraftmikroskop abtastet und dabei Membranproteine und Zelladhäsion studiert.

Physiologische Zellbiologie

Ein Wiedersehen gibt es mit einer ganzen Reihe von Physiologen – auf Platz eins mal wieder Florian Lang von der Uni Tübingen. Der Nierenforscher hat im Analysezeitraum gut die Hälfte seiner Artikel in zellbiologischen Fachzeitschriften platziert, mit Themen wie Membrantransport oder dem kontrollierten Zelltod von Erythrozyten. Sieben weitere Autoren der Liste hatten zwischenzeitlich bei Lang gearbeitet, und insgesamt taucht Tübingen neunmal auf und ist damit wie zuletzt in der Physiologie die am stärksten vertretene Stadt unseres Rankings.

Am zweithäufigsten in Sachen „räumlicher Verteilung“ schneidet übrigens die Region um München ab, wo acht Forscher im Analysezeitraum tätig waren. Fünf von ihnen am MPI für Biochemie in Martinsried. Auch die Schweiz schlägt sich gut, denn Basel folgt auf

Platz drei mit sechs Zellforschern, die hier zu Hause sind. Und fünf Forscher der Liste haben irgendwann im Analysezeitraum in Heidelberg Zellen untersucht.

Man könnte noch viele weitere Beispiele für zellbiologische Forschung nennen, die von einzelnen „Köpfen“ der Liste repräsentiert werden: Transport durch Kompartimente, Mitochondrien oder Faltung und Abbau von Proteinen zum Beispiel. Immer wieder waren dabei Einzelfall-Entscheidungen zu treffen, bei denen ein genauer Blick auf die Publikationshistorie notwendig war, um den jeweiligen Forscher einzuordnen.

Abspalten und zurückfinden

Die Abgrenzungsprobleme spiegeln sich auch in den Listen der zellbiologischen Paper wider. So widmet sich der meistzitierte Artikel unter anderem der Entwicklung von Makrophagen aus Stammzellen des blutbildenden Systems. Ein immunologisches Thema also, hier aber mit einem starken Fokus auf Prozesse der Zelldifferenzierung. Arbeiten hingegen, die der Immunabwehr auf den Grund gehen, haben wir hier nicht berücksichtigt – diese Themen fallen klar in den Zuständigkeitsbereich der Immunologen. Darüber hinaus stehen Artikel zur Nervenentwicklung und Neurogenese sowie zur Kommunikation zwischen Zellen in der Liste – zum Beispiel Signale zwischen Endothel und glatter Muskulatur über mikroRNAs (5.).

Wahrscheinlich wird die Zellbiologie als elementare lebenswissenschaftliche Disziplin immer wieder neue Fachrichtungen hervorbringen – so wie sich die Immunologie sukzessive von ihr abgespalten hat. Und umgekehrt werden Wissenschaftler aus anderen Ecken immer wieder zur Zellbiologie zurückfinden – zum Beispiel, wenn sie sich plötzlich für induzierte pluripotente Stammzellen interessieren. Somit können wir wohl davon ausgehen, dass in vier Jahren wieder neue Namen in der „Köpfe“-Liste zur Zellbiologie stehen werden, die heute noch nicht als Zellforscher gelten.

Mario Rembold



Wir liefern Ihnen
Seren - Medien - Puffer - Zusätze
Konservierungsmedium
für Ihre Zellkulturen

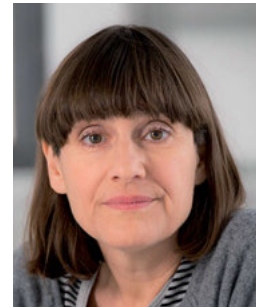
Besuchen Sie uns auf www.c-c-pro.com und kontaktieren Sie uns auf info@c-c-pro.com
Natürlich auch Tel. +700-22 77 63 66 oder Fax +700-22 77 63 29; wir beraten Sie gerne!

Zellbiologie

Die meistzitierten Originalartikel	Zitate
1. Schulz, C;...; Kierdorf, K; Prinz, M;...; Geissmann, F A Lineage of Myeloid Cells Independent of Myb and Hematopoietic Stem Cells. <i>SCIENCE</i> 336(6077): 86-90 (6 APR 2012)	827
2. Lancaster, MA; Renner, M;...; Wenzel, D;...; Penninger, JM;...; Knoblich, JA Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. <i>NATURE</i> 501(7467): 373-9 (19 SEP 2013)	683
3. Trappmann, B;...; Boehm, H; Li, BJ; Vogel, V; Spatz, JP;...; Huck, WTS Extracellular-matrix tethering regulates stem-cell fate. <i>NAT MATER</i> 11(7): 642-9 (JUL 2012)	596
4. Hashimoto, D;...; Greter, M;...; Merad, M Tissue-Resident Macrophages Self-Maintain Locally throughout Adult Life with Minimal Contribution from Circulating Monocytes. <i>IMMUNITY</i> 38(4): 792-804 (18 APR 2013)	560
5. Hergenreider, E;...; [+13 Koautoren, darunter 10 aus D] Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. <i>NAT CELL BIOL</i> 14(3): 249-56 (MAR 2012)	526
6. Spalding, KL;...; Huttner, HB;...; Frisen, J Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans. <i>CELL</i> 153(6): 1219-27 (6 JUN 2013)	493
7. Gubin, MM;...; Schuster, H; Caron, E;...; Aebersold, R; Rammensee, HG;...; Schreiber, RD Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. <i>NATURE</i> 515(7528): 577-81 (27 NOV 2014)	469
8. von Bruhl, ML;...; [+31 Koautoren, darunter 27 aus D] Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice <i>in vivo</i> . <i>J EXP MED</i> 209(4): 819-35 (9 APR 2012)	449
9. Guo, WJ;...; Tischler, V;...; Noske, A; Zurrer-Hardi, U;...; Weinberg, RA Slug and Sox9 Cooperatively Determine the Mammary Stem Cell State. <i>CELL</i> 148(5): 1015-28 (2 MAR 2012)	389
10. Marks, H;...; Hofemeister, H;...; Kranz, A; Stewart, AF; Stunnenberg, HG The Transcriptional and Epigenomic Foundations of Ground State Pluripotency. <i>CELL</i> 149(3): 590-604 (27 APR 2012)	384



Alt-Tübinger und Bald-Kanadier:
Florian Lang (li., 1.), Josef Penninger (re., 2.)



Viermal Stammzellen:
Axel Schambach (li., 7.), Magdalena Götz (re., 9.),...



Aus der biochemischen Ecke:
Ivan Dikić (li., 14.), Bernd Bukau (re., 38.)

Die meistzitierten Reviews et al.	Zitate
1. Galluzzi, L;...; Fulda, S;... Fulda, S;...; Hengartner, MO;...; Madeo, F;...; Simon, HU;...; Kroemer, G Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. <i>CELL DEATH DIFFER</i> 19(1): 107-20 (JAN 2012)	1.134
2. Jahn, R; Fasshauer, D Molecular machines governing exocytosis of synaptic vesicles. <i>NATURE</i> 490(7419): 201-7 (11 OCT 2012)	370
3. Geisler, S; Collier, J RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. <i>NAT REV MOL CELL BIOL</i> 14(11): 699-712 (NOV 2013)	343



Elektronenmikroskopiker:
Friedrich Förster (li., 21.), Henning Stahlberg (re., 36)

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2012 bis 2016 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 9. Februar 2018. Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2012 und 2016 bevorzugt in Fachblättern zur Zellbiologie oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht. **Wichtig:** Die Datenbanken sind nicht fehlerfrei. Deren „innere“ Fehler können wir in der Regel nicht erkennen. Listen: Mario Rembold

Publikationsanalyse 2012 – 2016 Von Mario Rembold



„Kranke“ Zellen und Gewebe-Entstehung:
Mathias Heikenwälder (li., 3.), Ralf Adams (re., 4.)



... Hans Schöler (li., 11.), Andreas Trumpp (re., 16.)



Zellphysik und Mechanobiologie:
Frank Jülicher (li., 19.), Viola Vogel (re., 30.)



Zellalterung:
Frank Madeo (li., 24.), Nils-Göran Larsson (re., 32.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

	Zitate	Artikel
1. Florian Lang, Physiol. Univ. Tübingen	8.724	411
2. Josef M. Penninger, Inst. f. Mol. Biotechn. IMBA Wien	3.652	102
3. Mathias Heikenwälder, DKFZ Heidelberg (bis 2015 Helmh. Zentr. & TU München)	3.219	87
4. Ralf H. Adams, Gewebepbiol. & Morphogen. MPI f. Mol. Biomed. Münster	2.619	75
5. Jiri Friml, Inst. Sci. & Technol. (IST Austria) Klosterneuburg	2.373	82
6. Thomas Braun, MPI f. Herz- & Lungenforsch. Bad Nauheim	2.345	83
7. Axel Schambach, Exp. Hämatol. MH Hannover	2.146	101
8. Joachim P. Spatz, MPI f. Med. Forsch. Heidelberg (bis 2015 MPI f. Intel. Sys. Stuttgart)	2.059	79
9. Magdalena Götz, Stammzellforsch. Helmholtz Zentr. & LMU München	2.030	49
10. Michael N. Hall, Biozentr. Univ. Basel	1.973	55
11. Hans R. Schöler, Zell- u. Entw.-biol. MPI f. Mol. Biomed. Münster	1.918	78
12. Rosi Bissinger, Physiol. Univ. Tübingen	1.912	67
13. Anthony A. Hyman, MPI f. Mol. Zellbiol. & Genet. Dresden	1.898	56
14. Ivan Dikić, Biochem. Univ. Frankfurt a.M.	1.890	44
15. Wolfgang Baumeister, Mol. Strukt.-biol. MPI f. Biochem. Martinsried	1.849	40
16. Andreas Trumpp, Stammzellen & Krebs DKFZ Heidelberg	1.664	52
17. Heinz Redl, Ludwig Boltzmann Inst. f. Exp. & Klin. Traumatol. Wien	1.587	111
18. Simone Fulda, Exp. Tumorforsch. Pädiatrie Univ.-klin. Frankfurt a.M.	1.575	94
19. Frank Jülicher, MPI f. Physik komplexer Syst. Dresden	1.560	66
20. Jürgen A. Knoblich, Inst. f. Mol. Biotechnol. IMBA Wien	1.536	26
21. Friedrich Förster, Mol. Strukt.-biol. MPI f. Biochem. Martinsried	1.472	28
22. Eckhard Mandelkow, Deutsch. Zentr. f. Neurodegen. Erkrank. DZNE Bonn	1.468	39
23. Majed Abed, Physiol. Univ. Tübingen	1.419	27
24. Frank Madeo, Mol. Biowiss. Univ. Graz	1.415	42
25. Kashif Jilani, Univ. Agric. Faisalabad (bis 2014 Physiol. Univ. Tübingen)	1.369	38
26. Syed M. Qadri, Univ. Hamilton (im Analysezeitraum Physiol. Univ. Tübingen)	1.355	32
27. Ina Poser, MPI f. Mol. Zellbiol. & Genet. Dresden	1.304	34
28. Reinhard Fässler, Molekularmed. MPI f. Biochem. Martinsried	1.280	47
29. Ivan Martin, Biomed. Univ. Basel	1.271	66
30. Viola Vogel, Angew. Mechanobiol. ETH Zürich	1.270	47
31. Marcos J. Arauzo-Bravo, Biodonostia Inst. San Sebastian (bis 2014 MPI Münster)	1.244	59
32. Nils-Göran Larsson, MPI f. Biol. d. Alterns Köln & Karolinska Inst. Stockholm	1.228	39
33. Martin Zenke, Biomed. Engin. RWTH Aachen	1.209	67
34. Kousi Alzoubi, Physiol. Univ. Tübingen	1.190	37
35. Axel Imhof, Biomed. Zentr. LMU München	1.179	44
36. Henning Stahlberg, Biozentr. Univ. Basel	1.179	49
37. Mike Heilemann, Einzelmolekül-Biophysik Univ. Frankfurt a.M.	1.175	58
38. Bernd Bukau, Zentr. f. Mol. Biol. (ZMBH) Univ. Heidelberg	1.173	35
39. Franz-Ulrich Hartl, Zell. Biochem. MPI f. Biochem. Martinsried	1.168	28
40. Oliver Borst, Kardiol. Univ.-klin. Tübingen	1.124	58
41. Ed C. Hurt, Biochem. Zentr. (BZH) Univ. Heidelberg	1.123	41
42. Jürgen M. Plitzko, Mol. Strukt.-biol. MPI f. Biochem. Martinsried	1.119	29
43. Daniel J. Müller, Biophysik ETH Zürich Basel	1.112	56
44. Ueli Suter, Mol. Gesundh.-wiss. ETH Zürich	1.095	30
45. Martin Eilers, Biochem. & Mol.-biol. Univ. Würzburg	1.090	37
46. Adrian Lupescu, Physiol. Univ. Tübingen	1.064	27
47. Klaus Schulze-Osthoff, Biochem. Univ. Tübingen (zuvor Univ.-klin. Düsseldorf)	1.061	45
48. Susan M. Gasser, Friedr. Miescher Inst. & Mol.-biol. Univ. Basel	1.015	31
49. Markus A. Rüegg, Biozentr. Univ. Basel	1.013	42
50. Jürgen Hescheler, Neurophysiol. Univ. Köln	995	100

Tricks und Tipps



Auch ohne Schlips

www.laborjournal.de



Methoden & mehr

Seltene Krankheiten

Eine Milliarde Allele

Die Rostocker CENTOGENE AG pflegt eine bemerkenswerte Datenbank zu den sogenannten Seltenen Erkrankungen. Jetzt verkündete sie den Durchbruch einer „Schallmauer“.

Am 28. Februar 2018 war der jährlich wiederkehrende Internationale Tag der Seltenen Erkrankungen (Rare Disease Day). Man schätzt, dass weltweit etwa 350 Millionen Menschen an den entsprechenden, meist durch Genmutationen verursachten Krankheiten leiden.

Knapp einen Monat zuvor gab die Rostocker Gentest-Firma CENTOGENE AG bekannt, dass sie diesbezüglich einen „Meilenstein“ er-

soziierten Phänotypen von Patienten aus 115 Nationen.

Weltweit kommen monatlich etwa 18.000 neu diagnostizierte Fälle hinzu, die die Rostocker stetig in die Datenbank mit aufnehmen. Kliniker können deren Genotyp- wie auch Phänotyp-basierte Module zur Abfrage nutzen – und die erhaltenen Daten und Resultate für ihre Zwecke exportieren.

„Während jede Seltene Krankheit nur einen kleinen Prozentsatz der Menschen betrifft, leiden insgesamt über 350 Millionen Menschen weltweit an Seltenen Krankheiten“, betont CENTOGENEs Gründer Arndt Rolfs, Professor für Neurologie am Uniklinikum Rostock. „Die Diagnose eines Patienten mit einer Selte-



Rare Disease Day 2017 mit CENTOGENE

Foto: CENTOGENE AG

reicht habe: In ihrer globalen Mutations-Datenbank CentoMD seien jetzt über eine Milliarde Allele erfasst, die spezifisch mit diesen Seltenen Erkrankungen zusammenhängen. Insgesamt stammen die Daten aus den Proben von mittlerweile über 200.000 klinisch diagnostizierten Patienten.

18.000 Neueinsteiger im Monat

Über die reine Sequenzinformation hinaus bietet CentoMD noch Daten zur genetischen Lokalisation der Mutationen, zu Proteinveränderungen, zu Arten von Variationen wie auch zu biochemischen Analysen. Weiterhin findet der Nutzer Angaben zu 3.300 Mutations-as-

nen Krankheit kann äußerst komplex und herausfordernd sein – insbesondere, da wir inzwischen genetische Variationen in Patientengenomen oftmals viel leichter entdecken können, als diese Variationen zu interpretieren.“

Dennoch wertet Rolfs das Erreichen von über einer Milliarde Allele in der Datenbank CentoMD als „gewaltigen Meilenstein“. „Mit diesen umfassenden Informationen werden Gesundheitsdienstleister und pharmazeutische Partner in die Lage versetzt, genaueste Diagnosen vorzunehmen – und letztlich dazu beitragen, die Lücke zwischen Diagnose und Therapie zu schließen.“

Ralf Neumann

Wirtschafts-Ticker

» Ares hieß der Kriegsgott des antiken Griechenlands. Durchaus passender Name also für eine Biotech-Firma, die gegen bakterielle Krankheitserreger in den Krieg ziehen will. Nur tut die Wiener **Ares Genetics GmbH** dies nicht mit Schwert und Schild, sondern mit Algorithmen. Vor einem Jahr wurde Ares als hundertprozentige Tochter der Holzgerlindener **Curetis GmbH** gegründet. Ziel des Unternehmens ist es, auf Basis der kürzlich von **Siemens** übernommenen Datenbank **GEAR** (für **Genetic Antibiotic Resistance and Susceptibility**) genetische Grundlagen der **Antibiotikaresistenz** zu erforschen – und dabei gleichsam Werkzeuge zur Erforschung neuer Antibiotika bereitzustellen. Frische Unterstützung erfährt Ares dabei von der Österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft mbH (FFG). Mit 1,6 Millionen Euro fördert diese ab jetzt das Projekt „**The Digital Microbe**“ der Wiener. Darin zielen sie via maschinellem Lernen darauf ab, neuartige Algorithmen zu entwickeln, um Antibiotikaresistenzen modellieren, diagnostizieren und voraussagen zu können. Auch Kriegsgötter brauchen eben manchmal neue Waffen.

» Und nochmal „digital“. Die Sankt Augustiner **BioSolveIT GmbH** entwickelt Software-Tools für die medizinische und chemische Informatik. Für ihr neues Werkzeug „**REAL Space Navigator**“ verbandelten sie sich mit dem ukrainischen Unternehmen **Enamine Ltd.**, welches die weltweit größte Sammlung neuartiger **Molekülbausteine** samt zugehöriger Screening-Bibliotheken beherbergt. Mit **BioSolveITs Navigator** lassen sich nun **Enamines** mehr als 640 Millionen Verbindungen für pharmazeutische Zwecke effizient durchsuchen, diese virtuell kombinieren – und die Ergebnisse konkret bei **Enamine** ordern.

» Die **ProBioGen AG** vermarktet ihren **künstlichen humanen Lymphknoten** („**huALN**“) weiter. Primär entwickelten die Berliner das 3D-Mikro-Organoid zur Testung von Substanzwirkungen auf das Immunsystem. Nach der **TissUse GmbH** im letzten Jahr dürfen es jetzt auch die **Israelis** von **TEVA Pharmaceutical Industries** für die Medikamentenentwicklung nutzen. RN



Illustr.: Fotolia / Gstudio Group

Überflüssiger Papierkram

Auf das papierlose Büro folgt das digitale Labor, die Zeit dafür scheint reif. Immer mehr Wissenschaftler steigen von der Kladde mit kariertem Papier auf elektronische Laborbücher um.

Mehr als ein Dutzend Firmen gibt es inzwischen, die mit neuer Software bei diesem Umstieg auf digitale Laborbücher helfen. Das Berliner Start-up Labfolder ist eine davon. Ihr Geschäftsführer Simon Bungers promovierte von 2006 bis 2010 am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen – und erinnert sich noch heute daran, wie mühsam es war, Versuchsdaten von ehemaligen Mitarbeitern aufzuspüren und deren Einträge im Laborbuch zu entziffern. Das sei nicht schneller gewesen, als den Versuch selbst neu zu konzipieren, erzählt er. Und viel habe man ja auch damals schon nicht mehr handschriftlich notiert, weil die Daten ja digital vorlagen. „Im elektronischen Laborbuch führen wir nun zusammen, was zusammengehört.“

Vor einigen Jahren habe Bungers von Wissenschaftlern noch gehört, dass sie sich eine Zukunft ohne papiernes Laborbuch nicht vorstellen könnten, weil es unschlagbar ein-

fach zu handhaben sei. Doch diese Stimmen seien verstummt, so sein Eindruck. Manche Abteilungs- und Institutsleiter haben Labfolder oder ein Konkurrenzprodukt sogar schon zur Pflicht für ihre Mitarbeiter gemacht. Die Kosten liegen bei einigen hundert bis einigen tausend Euro im Jahr. Für kleine Teams gibt es aber auch kostenlose Angebote.

Mogeln erschwert

Die Anbieter wollen mit elektronischen Laborbüchern nicht zuletzt auch die gute wissenschaftliche Praxis stärken, weil im digitalen Labor jederzeit klar ist, wer einen Datensatz erhoben und wer ihn analysiert hat. Mit digitalen Unterschriften lässt sich die Archivierung sogar beweissicher gestalten. Anwender, die jetzt umsteigen, versprechen sich hingegen mehr Effizienz: Sie können zum Beispiel Vorlagen für wiederkehrende Einträge erstel-

len oder einen gemeinsamen Kalender betreiben. Zudem können sie ihre Daten innerhalb des Laborbuch-Systems auch analysieren und mit Kollegen besprechen – und nicht zuletzt als Ergänzung zur Fachpublikation mit einer festen digitalen Adresse veröffentlichen.

Doch nicht jeder Anbieter hat alle diese Funktionen in seinem Portfolio. Firmen wie beispielsweise Labguru oder Hivebench verfolgen unterschiedliche Strategien. Manche bieten ein vollständiges System zum Labormanagement an – mit zahlreichen Formulare von der Versuchsplanung bis zur Nachbestellung von Reagenzien, in deren Logik man sich aber erst eindenken muss. Dieser Ansatz eignet sich eher für Firmen, die große Studien nach einem festgelegten Standard abarbeiten. Andere Anbieter, zu denen sich Labfolder zählt, versuchen im ersten Schritt, die papierne Kladde zu simulieren, um den Forschern einen möglichst intuitiven Zugang zu

ermöglichen. Das kann für kleine Teams in der Grundlagenforschung attraktiv sein. „Bei uns kann man schnell mal eine einfache Notiz ins digitale Laborbuch schreiben“, sagt Bungers. Und obwohl Englisch als Sprache der Wissenschaft gilt, bietet er das Laborbuch auch mit deutscher oder französischer Beschriftung an. „Der sechzigjährige Angestellte arbeitet damit vielleicht lieber“, vermutet er.

Für die Max-Planck-Gesellschaft sei die schlanke Core-Version ein Grund gewesen, im Herbst 2016 eine Labfolder-Lizenz für alle ihre Institute anzubieten, berichtet Juliane Schönfeldt, die das Projekt von der Max Planck Digital Library aus koordiniert. Bei Labfolder könne man Funktionen wie die Bestellung von Reagenzien hinzuwählen, wenn man sie brauche, berichtet sie. Aber man könne sie eben auch weglassen. „Das digitale Laborbuch ist nicht überladen und macht damit den Einstieg einfach“, sagt sie – und fügt hinzu, dass der modulare Aufbau die Weiterentwicklung des Produkts erleichtere. Etwa alle zwei Wochen gebe es ein Update.

Ausschlaggebend war für die Max-Planck-Gesellschaft jedoch, dass sie Labfolder auf eigenen Servern installieren konnte und nicht auf einen Cloud-Speicher des Anbieters angewiesen war. Die Wissenschaftler wünschen sich nun, dass auch die Labfolder-App ohne Cloud-Zugang auskommt, weil viele von ihnen im Labor mit einem Tablet arbeiten. Und sie berichten, dass es derzeit noch schwer sei, auf einen anderen Server umzuziehen – etwa von einem zentralen Server der Max Planck Digital Library zu einem des Instituts. Schönfeldt hofft daher, dass es bald ein Update mit besserem Im- und Export geben wird. „Man möchte sich ja nicht auf Lebenszeit an ein System binden.“

Gemeinsam an einem Datensatz

Ingo Przesdzing von der Abteilung Experimentelle Neurologie der Berliner Charité kann bestätigen, dass Labfolder auf solche Anregungen reagiert. Er war als Kunde von Anfang an dabei und hat – erst mit einer Gruppe von dreißig Freiwilligen, heute mit allen rund hundert Mitarbeitern der Abteilung – sich eng mit der Firma ausgetauscht. So sei die Übersicht der neuesten Einträge bei großen Gruppen mit vielen Mitarbeitern anfangs unübersichtlich gewesen, berichtet Przesdzing; doch heute könne man sie nach Namen, Versuchsnummern oder Schlagworten filtern. Und wenn man gemeinsam an einem Datensatz arbeite, könne man inzwischen die unterschiedlichen Bearbeitungsrechte der Mitarbeiter festlegen.

Diese Möglichkeit, Zuständigkeiten und Workflows zu definieren, nennt auch Sam Moré als Pluspunkt. Moré leitet die Firma DendroPharm, die Nanomaterialien für den Wirkstoff-

transport im Körper entwickelt; das Unternehmen verwaltet seine Laboranalytik über Labfolder. Hilfreich sei seiner Meinung nach etwa die Möglichkeit, Dokumente zur Freigabe an einen Vorgesetzten zu schicken.

Biologen und Mediziner vorn

Labfolder hat inzwischen etwa 17.000 Nutzer, davon sind 3.000 bis 4.000 zahlende Kunden. Innerhalb der Max-Planck-Gesellschaft sind es 1.200 aktive Forscher. Damit ist das Unternehmen zwar noch nicht profitabel, doch Simon Bungers sagt, man sei auf dem Weg dorthin. Den Investoren könne man gute Entwicklungszahlen vorlegen. Im vergangenen Jahr hat Labfolder als eines von sechs Unternehmen ein dreimonatiges Coaching im Merck Accelerator gewonnen, in dem der Pharmakonzern Startups fördert.

Die meisten Nutzer kommen aus den Fächern Biologie und Medizin – wie Bungers und sein Mitgründer Florian Hauer verraten. Aber obwohl die Lebenswissenschaften zahlenmäßig so stark vertreten sind, möchten die Gründer auch andere Disziplinen für sich gewinnen. Derzeit arbeite man an einem Zusatzmodul für Chemiker, das es erlaubt, Strukturformeln besser darzustellen und nach chemischen Gruppen zu suchen. Und für Physiker, die oft mit selbst geschriebener Analysesoftware arbeiten, wolle man die Schnittstellen zur Labfolder-Datenbank verbessern.

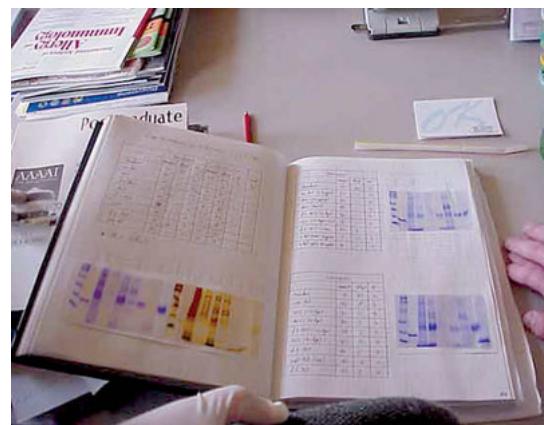
Als große Vision steht überdies das *Data Mining* auf dem Programm: „Langfristig wollen wir das Suchen in unstrukturierten Daten ermöglichen“, sagt der Geschäftsführer. Das digitale Laborbuch könnte dann ein Werkzeug sein, um im eigenen Archiv nach verborgenen Zusammenhängen zu suchen.

Dass die Konkurrenz gewachsen ist, mache ihm keine Sorgen, sagt Bungers. „Der Markt ist groß genug für mehrere Anbieter.“ Und der Bedarf wachse, denn immer mehr Förderorganisationen und Fachjournale stellen höhere Anforderungen an die Archivierung der Rohdaten. Die großen deutschen Forschungsorganisationen haben sich für einen offenen Zugang zu Rohdaten ausgesprochen, damit die Ergebnisse im Zweifelsfall nachvollzogen werden können – wie auch, damit andere Forschungsteams neue Erkenntnisse daraus ziehen können. Selbst der TÜV sei von Labfolder angehtan gewesen, erzählt Sam Moré von DendroPharm, als er das Qualitätsmanagement seines Unternehmens nach der Norm ISO 9001 zertifizierte.

Simon Bungers kann sich daher vorstellen, auch die Publikation von Daten und Methoden über Labfolder zu erleichtern. Erste Gespräche mit Verlagen habe er schon geführt. Bisher gebe es zwar noch keine Fachpubli-

kation, die auf Labfolder verweise, aber das könne ja noch kommen. Grundsätzlich sei es sogar möglich, innerhalb des Labfolder-Systems laborübergreifend über Daten und Interpretationen zu diskutieren. Doch diese Funktionalität auszubauen, steht noch nicht ganz oben auf seiner Prioritätenliste: „Vorerst versuchen wir uns als Datencenter für die Arbeit vor der Publikation zu etablieren.“

Mit dem Produkt von Labfolder sind Moré, Przesdzing und Schönfeldt zufrieden. Die Rückmeldungen aus den 15 beteiligten Max-Planck-Instituten seien sehr gut, sagt Schönfeldt. Und die Firma sei auch für spe-



Bald Vergangenheit? – Das gute, alte Laborbuch.

Foto: Univ. Salzburg

zielle Probleme der Forscher gut ansprechbar. Die durchschnittliche Reaktionszeit bei Nachfragen liege unter zwei Stunden, berichtet Bungers stolz. Zwei Mitarbeiter kümmern sich um die Nöte der Nutzer. Allerdings betont Ingo Przesdzing, dass es nicht damit getan sei, das digitale Laborbuch einfach auf alle Rechner aufzuspielen. „Man muss die Kollegen unterstützen, wenn es ein Erfolg werden soll“, rät er. Er hat das System Schritt für Schritt eingeführt und begleitende Schulungen angeboten.

Doch lieber ausdrucken?

Und die Zukunft? Der Traum vom papierlosen Büro hat sich in vielen Fällen nicht erfüllt. Nicht wenige Mitarbeiter drucken ihre E-Mails und Berichte lieber aus. Sollte das eine Warnung sein? Simon Bungers findet, dass der Eindruck täuscht. Zumindest bei Labfolder arbeite man nicht mehr mit Papier, sagt er. Alle Dokumente seien digitalisiert und durchsuchbar. „Wir haben nur noch einen kleinen Aktenschrank als Archiv.“

Alexander Mäder

FIRMENPORTRÄT: AYOXXA BIOSYSTEMS (KÖLN)

Sandwich auf Kugeln

Multiplex-Protein-Analyse: Die Kölner Biotechfirma Ayoxxa setzt bei der parallelen Quantifizierung zahlreicher Zytokine und Co. auf kleine Antikörper-bepackte Kunststoffkügelchen.

Die Gründungsgeschichte beginnt im südostasiatischen Stadtstaat Singapur. Dort, an der National University of Singapore (NUS), arbeitet Chemiker Dieter Trau als Privatdozent für Chemie- und Biomolekulartechnik. Gemeinsam mit seinem damaligen Postdoc Andreas Schmidt, der sich inzwischen als Biotech-Investor verdingt, entwickelte er die Idee des „Protein Multiplexing“ – also der gleichzeitigen Analyse vieler Zielmoleküle, mittels Mikrobeads. 2010 gründeten die beiden Ayoxxa, noch immer in Singapur.

Doch bald schon lockten diverse Fördermöglichkeiten in Deutschland, so dass Schmidt sich an seinem ehemaligen Studienort Köln nach Investoren umschaute. „Relativ früh ergaben sich öffentliche Förderungen durch den High-Tech-Gründerfonds und die Kreditanstalt für Wiederaufbau (KfW). Aber auch die NRW-Bank und das Londoner Venture Capital-Unternehmen Wellington Partners investierten“, erklärt Wolfgang Kintzel. Der Biologe leitet seit 2017 das Ayoxxa-Marketingteam, nach Stationen beim Kölner Transfektionsreagenzien-Anbieter Amaxa (2008 vom Schweizer Pharmagiganten Lonza gekauft) und der NRW-Bank.

Eine erste Finanzierungsrunde spülte 2012 immerhin 2,6 Millionen Euro in die Kasse. Und so baute CEO Schmidt nach und nach das Unternehmen am Kölner Biocampus auf. Bereits 2014 erhöhte sich Ayoxxas Kapital um weitere 11,3 Millionen Euro, und Kintzel verrät: „Wir bereiten eine weitere Finanzierungsrunde für 2018 vor, um uns am Markt zu behaupten, wie auch um Kooperationen mit Partnern aus Medizin und Pharma voranzutreiben.“

Beads suchen sich ihre Löcher selbst

Logische Folge davon, dass das Start-up im vergangenen Jahr die reine Entwicklungsphase verlassen hat und seitdem mit seinen Protein-Multiplexing-Kits auf den internationalen Markt drängt. Das Unternehmen ist erwachsen geworden, neben dem anfänglichen Einzelkämpfer Schmidt arbeiten inzwischen über dreißig Mitarbeiter in Köln, Singapur und den USA. Zudem löste im Oktober 2016 CEO Rodney Turner Interimsgeschäftsführer Schmidt ab. Nun heißt es also: Kommerzialisierung der Technologie.

Und die nennt sich IBEA, *In-situ* Encoded Bead-based Array. Dafür haben die Ayoxxa-Entwickler einen mikrostrukturierten – also mit vielen Löchern versehenen – Chip mit Probenkavitäten (Wells) konstruiert. „Die beladen wir mit Antikörper-konjugierten Polystyrol-Beads. In einem Reaktionswell können wir etwa 10.000 Beads positionieren“, erklärt Markus Zumbansen. Der promovierte Biochemiker hat in Köln studiert und danach ebenfalls bei Amaxa in der Forschung und Entwicklung (F&E) gearbeitet. Nach einer Zwischenstation im Bergischen Land beim Zellsortierungs-Unternehmen Miltenyi stieg er im Dezember 2012 bei Ayoxxa ein und überwacht sowohl F&E als auch Qualitätssicherung.

Polystyrol-Beads lassen sich besonders gut bearbeiten: Koppeln mit Antikörpern, Sedimentieren, Charakterisieren – das sind alles Standard-Prozeduren. „Die Vorteile der Beads kombinieren wir mit einem klassischen Sandwich-Immunoassay, also ELISA, der jedoch in der Regel auf einer Platte durchgeführt wird“, so Zumbansen.

Ein Teil der Ayoxxa-Belegschaft mit Wolfgang Kintzel (8. von rechts) und Markus Zumbansen (6. von rechts).
Foto: Sigrid März



Der Nutzer gibt also nur noch seine Probe in das Well – zum Beispiel Serum, Plasma oder andere Körperflüssigkeiten, aber auch Zellkultur-Überstände. Aus diesen Proben fischen die immobilisierten Antikörper ihr Zielmolekül heraus. Nach Inkubations- und Waschschrinen gesellt sich dann ein ebenfalls Antigen-spezifischer biotinylierter Sekundäntikörper hinzu, welcher zuletzt mithilfe eines Streptavidin-Fluorophor-Konjugats detektiert wird. Zur Auswertung macht der Experimentator nur noch ein Foto der angeregten Fluorophore – fertig: Das Fluoreszenzsignal pro Bead ist proportional zur Analyten-Konzentration in der Lösung.

Das klingt recht simpel, hat aber bis dahin nichts mit Multiplexanalyse zu tun. Wie kommen nun also Beads mit unterschiedlichen Antikörpern auf den Chip? Genau das ist der Clou: Die Polystyrol-Beads werden zufällig auf die Löcher im Chip verteilt, was die Positionierung natürlich ungemein erleichtert. „Das ist ein wichtiger Aspekt, denn wir bauen unseren Wafer mithilfe bildbasierter Technologie sequentiell auf“, sagt Zumbansen.

Konkret heißt das: Ein Well wird mit einer Lösung beladen, in welcher Antikörper-A-gekoppelte Beads schwimmen. Die platzieren sich – wie sie gerade wollen – in einem Teil der 10.000 Löcher. Dann wird gewaschen und ein Foto von dem Chip gemacht. So wissen die Forscher genau, wo die – sagen wir – 2.000 Beads der Familie A liegen. Dieser Prozess wird mit Antikörper-B-gekoppelten Beads wiederholt, und so weiter. Bei einem Fünfflex-Chip sitzen so am Ende mit fünf unterschiedlichen Antikörpern gekoppelte Beads in ihren Löchern, alles fotografisch festgehalten. Jeder Chip hat am Ende sein eigenes, personalisiertes und via Barcode gespeichertes Koordinatensystem. Wird er dann später ausgelesen, weiß die Software, in welchem Loch welcher Antikörper sitzt, und kann die Signale präzise zuordnen. Das macht ein Vertauschen der Positionen unmöglich, selbst wenn der Nutzer den Chip mehrfach dreht und wendet.

„Wir haben hier a) eine relativ hohe Dichte an Beads einer Familie – und b) durch die distinkte Positionierung keine Nebeneffekte, die wir hinterher wieder löschen müssen, weil Beads beispielsweise zu nahe beieinander liegen“, erläutert Kintzel die Vorteile der Technologie. Und sagt überzeugt: „Dadurch erreichen wir eine unglaublich hohe Präzision auf dem Chip, die selbst *gespottete* Technologien nicht erreichen.“ Bei letzterem Verfahren werden Bindepartner wie Antikörper oder DNA direkt auf eine Oberfläche aus Glas oder Kunststoff „gedruckt“.

„Außerdem arbeiten wir nicht wie beim ELISA mit einem Farb- oder Chemilumineszenz-Signal, welches durch eine Reagenzi-



en-Entwicklung entsteht, sondern mit stabiler und damit zeit-unabhängiger Fluoreszenz“, ergänzt Zumbansen. Dadurch würden Durchführung und Analyse des Assays entkoppelt – ein Pluspunkt für Kunden, für die sich die Anschaffung eines Plattenlesegeräts nicht lohnt. Sie stellen ihren Assay im Labor fertig, schicken die Chips per Post zu Ayoxxa und lassen sie dort auslesen.

Wer sich doch einen Ayoxxa-Reader ins Labor stellen möchte, muss je nach Version und Ausstattung 35.000 bis 80.000 Euro investieren. Mitte 2018, so Kintzel, komme die zweite Geräte-Generation auf den Markt: kleiner und in Automatisierungsabläufe integrierbar. Schon jetzt lassen sich die kleinen Chips durch flexibles Einklicken in einen Rahmen auf das Standard-Mikrotiterplattenformat bringen. „Wir haben unsere Platte so gestaltet, dass der Anwender sie beispielsweise mit vier 96- oder drei 32-Well-Chips belegen kann, oder nur mit einem oder zwei Chips“, so Kintzel. „Genauso gut kann er aber auch nur einzelne Wells nutzen, und den Rest später.“

Versionen für Maus und Mensch

Die einfache Nutzung bei gleichzeitiger hoher Komplexität und Präzision des Assays machen ihn interessant für die klinische Forschung, wo oftmals viele unterschiedliche Parameter großer Patientenkohorten analysiert werden müssen. Da kommt es gelegentlich, dass für die Analyse diverser Körperflüssigkeiten drei bis fünf Mikroliter Probenvolumen ausreichen. „So lassen sich auch beispielsweise Entzündungskinetiken individueller Mäuse aufnehmen, denn ich muss täglich nur ein sehr kleines Volumen an Blut entnehmen, um einen Verlauf der Zytokin-Level zu messen“, sagt Zumbansen. Das sei in Zeiten des 3R-Prinzips (*Reduce, Replace, Refine*) im Tierversuch ein enormer Vorteil. Denn die Zahl an Tieren lasse sich reduzieren, da ein- und dieselbe Maus mehrfach untersucht werden könne. Und weil daher auch Varianzen zwischen einzelnen Individuen wegfallen, erhöhe sich zudem die Datenqualität, so der Biochemiker.

So überrascht es nicht, dass Kintzel große Pharmafirmen wie auch medizinisch orientierte Biotech-Unternehmen als potenzielle Kunden nennt. Die Zytokin-Kits namens Lunaris beispielsweise gibt es jeweils in einer Version für Maus und Mensch. „Die Kits können sowohl in präklinischen Mausstudien als auch später unter vergleichbaren Bedingungen bei Patienten eingesetzt werden“, erläutert Zumbansen. „Damit bedienen wir den translationalen Aspekt.“

Auch Kooperationsprojekte stehen auf Ayoxxas Plan. 2015 beispielsweise startete gemeinsam mit dem Singapore Eye Research

Institute (SERI) eine Studie, in welcher verschiedene Augenerkrankungen unter die Lupe genommen werden. Bei Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR) oder altersbedingter Makuladegeneration (AMD) wachsen Blutgefäße in die Netzhaut, was früher oder später zur Erblindung führt. Das geht einher mit der Expression diverser angiogenetischer und inflammatorischer Moleküle wie VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), Angiopoietin, Interleukine oder Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). In der Studie werden Patienten kleinste Volumina an Glaskörperflüssigkeit oder Kammerwasser entnommen und mithilfe der Ayoxxa-Technologie auf Zytokine und Wachstumsfaktoren untersucht. So erhoffen sich die Forscher, Biomarker-Profile für unterschiedliche Stadien der Erkrankungen erstellen zu können.

„Da sich eine solche Krankheit oft über einen langen Zeitraum entwickelt, kann die Quantifizierung von Biomarkern prognostisch sein“, so Zumbansen – und führt weiter aus: „Wie schnell wird eine Krankheit fortschreiten? Wird ein bestimmter Wirkstoff wirken oder nicht?“ Denn bisher beschränke sich die Diagnostik hauptsächlich auf optische Methoden, bei denen die Retina und ihre Veränderungen beobachtet werden. „Ziel ist ein personalisiertes Therapie-Monitoring, welches in der Ophthalmologie bisher so nicht etabliert ist“, fasst Zumbansen zusammen.

Sigrid März

Günstig zu verkaufen!

- **GCMS-TQ8040 Shimadzu**
neuwertig Baujahr: 2015
- **ExionLC 100 Sciex + LC/MS/MS Sciex API 3200**
neuwertig Baujahr: 2015
- **Stickstoff-Membran-Generator cmc NGM-11S**
neuwertig Baujahr: 2015

wegen Todesfall abzugeben – Preis: VHS

Bitte senden Sie bei Interesse unter Chiffre 001 eine Mail an: info@top-ad-online.de

Gewebe aus dem Drucker

Mit neuartigem 3D-Bioprinting und einem besonderen Gewebedrucker setzt die Berliner Cellbricks GmbH Zellen zu synthetischen Mini-Organen zusammen.

Am Anfang war eine „Major Transition“: Die Entstehung von mehrzelligen Organismen (Metazoa) aus einzelligen Eukaryoten ermöglichte die Bildung von komplexen Geweben und Organen. Die Evolution hatte für einen Riesensatz gesorgt.

Da die menschliche Technologie mittlerweile des Öfteren die Komplexitätssprünge aus der Natur nachzuahmen pflegt, könnte jetzt das 3D-Bioprinting von Zellen eine „Major Transition“ in der Zellkultur herbeiführen – und vieles in der biologischen Forschung verändern. Gleichzeitig ergibt sich hieraus ein enormes Potenzial für die Biotechnologie. Und möglicherweise werden sogar Tierversuche vielfach überflüssig.

Das Berliner Start-up Cellbricks arbeitet aktiv an solchen Vorhaben. Das 2016 als GmbH gegründete Unternehmen gilt weltweit als ei-

ner der Pioniere des 3D-Druckens von biologischen Geweben sowie der Herstellung von synthetischen Mini-Organen, sogenannten Organoiden.

Ursprünglich als Spin-off aus dem Institut für Biotechnologie der TU Berlin hervorgegangen, hat das Cellbricks-Team seit der Gründung für ordentlich Furore in der Berliner Startup-Szene gesorgt. Auf dem ehemaligen AEG-Fabrikgelände im Stadtteil Wedding arbeitet Cellbricks an den 3D-Biodruckern der Zukunft.

Gründer und CEO Lutz Kloke hat mit seinem Team aus Molekularbiologen und Biotechnologen sowie in Zusammenarbeit mit der Stuttgarter Design- und Innovationsschmiede „Intuity“ einen 3D-Gewebedrucker entwickelt, der über eine besonders hohe Auflösung verfügt – und zudem verschiedene Zelltypen drucken kann. Dadurch lassen sich selbst feinste

Gefäßstrukturen modellieren und drucken, wie sie für Organe und Gewebe notwendig sind. Überdies ist das gedruckte Gewebe in der Lage, durch Zellteilung weiter zu wachsen und sich zu differenzieren.

Der Forscher und Unternehmer Kloke erläutert: „Aufgrund ihrer Geometrie sind weniger komplexe Gewebe wie etwa Knochen und Knorpel natürlich besser geeignet für Bioprinting als detaillierte und hochvernetzte Strukturen wie die Leber. Je anspruchsvoller die Funktion eines Gewebes ist, desto komplexer ist meist auch seine Architektur. Bioprinting eröffnet jetzt erstmals die Möglichkeit, auch hochdifferenzierte Organstrukturen möglichst physiologisch zu reproduzieren. Wir entwickeln unsere Technologie und die Biotinte beständig weiter und versuchen, uns dem Original so weit wie möglich zu nähern. Daher steigt

Das Team von Cellbricks (Sitzend: Gründer Lutz Kloke)

Foto: Philipp Arnoldt





Makroaufnahme eines gedruckten Miniorgans
Foto: Tobias Grix

kontinuierlich der Detailgrad und die Komplexität unserer gedruckten Modelle.“

Cellbricks' Gerät beruht im Grunde auf Schlüsseltechnologien, die ursprünglich in der Informationstechnologie, der Künstlichen Intelligenz und der Verfahrenstechnik entwickelt wurden: So zum Beispiel 3D-Tools und generative Algorithmen für die CAD-CAM-Biologie, Datenbanken für Modelle der Mini- und Multiorgane, *High-Resolution*-Biodruck-Technologie und verschiedene anwendungsspezifische Assays und Chips, die mit dem gedruckten Gewebe kombiniert werden können. Im Gegensatz zu anderen Biodruckern arbeitet der Cellbricks-Drucker nicht mit Spritzen, die ein zähflüssiges Material in mehreren Lagen in eine Form gießen, sondern mit Licht, das die eigens entwickelte und erprobte Biotinte Schicht für Schicht aushärten lässt.

Stipendien und Preise

In der Gründungsphase von Cellbricks wurde das junge Unternehmen durch ein EXIST-Gründerstipendium des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie gefördert. Das Ministerium stellte dann auch eine Anschubfinanzierung in Höhe von 600.000 Euro bereit. Seitdem hat Cellbricks bereits mehrere Preise für sein Projekt erhalten, so zum Beispiel den Gründerpreis der Berliner Volksbank 2016.

Zusammen mit Intuity hat Cellbricks die 3D-Bioprinting-Software „Bloodline“ entwickelt. Der Prototyp dieses neuartigen Programms ermöglicht die Modellierung einer funktionsfähigen Vaskularisierung – ein sehr wichtiger Schritt hin zur serienmäßigen Herstellung von funktionalen Organoiden. Dafür erhielten Intuity und Cellbricks im März 2017 einen Preis beim „Gründerwettbewerb – Digitale Innovationen“ vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie auf der CeBIT.

Die Weichen für eine erfolgreiche Weiterentwicklung von Cellbricks Produktportfolio sind somit gestellt. Doch auf genau welche Anwendungen zielt das 3D-Bioprinting überhaupt ab?

Im Grunde geht es um eine realistischere Abbildung von Zellverbänden und Geweben, als es durch traditionelle 2D-Kulturen möglich ist. In einer 3D-Kultur können physiologische Parameter wie Zell-Nischen sowie Interaktionen von Zellen mit anderen Zellen oder der extrazellulären Matrix nachgestellt werden. Obwohl den Zellen beim jetzigen Forschungsstand meistens noch ein helfendes Gerüst zur

Verfügung steht – beziehungsweise diese gezielt nach Plan gedruckt und „verklebt“ werden –, sind die Organoid-Forscher bereits jetzt überrascht, wie weit die reine Selbstorganisation von Zellen zur Bildung komplexer Strukturen führen kann.

Der nächste Schritt besteht darin, Organoide mit neuester Mikrofluidik- und Chip-Technologie zu verbinden, um ein „Organ-on-a-Chip“ zu kreieren. Dies würde dann die gezielte Beeinflussung und Messung von physiologischen Parametern ermöglichen, die ein optimales Gedeihen des Organoids garantieren.

Funktionelle Schnipsel

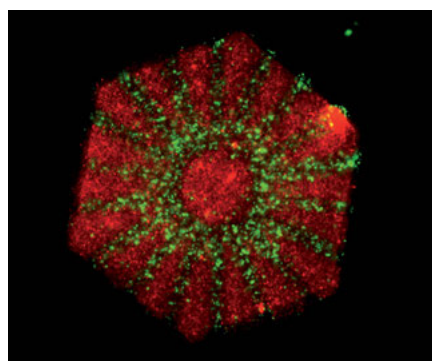
Cellbricks liefert das passende Biomaterial für solch eine zukünftige Organoid-Chip-Symbiose, wie Lutz Kloke umreißt: „Wir konzentrieren uns ausschließlich auf Bioprinting und den Druck von dreidimensionalen, physiologischen Geweben. Diese gedruckten Modelle eignen sich hervorragend für Organ-on-a-Chip-Technologien, da die Gewebe mit Hilfe des Druckers exakt an die Struktur der Mikrofluidik angepasst werden können. Bioprinting und Organ-on-a-Chip ergänzen sich also perfekt. Daher ist die Kombination beider Technologien aus meiner Sicht eine logische Konsequenz.“

Generell ist Cellbricks spezialisiert auf Bioprinting-Service und produziert biologische Strukturen für diverse Kunden. Der Fokus liegt auf der Fertigung von Miniorganen, physiologischen Gewebekulturen und Scaffolds. Die Anwender setzen die Drucke dann etwa für die Entwicklung regenerativer Therapien oder den Test neuer Wirkstoffe ein, wie Kloke erklärt.

Bei der Erstellung von komplexen Organoiden sind Bioingenieure wie Kloke und Co. auf die Grundlagenforschung aus der Entwicklungsbiologie angewiesen. Es ist schwierig zu bestimmen, wie sich die zukünftige Identität von verschiedenen (Stamm-)Zelltypen manipulieren und steuern lässt. Einerseits sind hierbei externe Faktoren wie etwa bestimmte Wachstumsfaktoren von Bedeutung. Andererseits ist ein tiefgreifendes Verständnis von Zelltyp-spezifischen Transkriptionsfaktoren unerlässlich, damit sich ein Organoid in die gewünschte Richtung differenziert.

Mikroskopische Fluoreszenzaufnahme eines gedruckten Leberlobulus

Foto: Tobias Grix



Soweit die Theorie hinter den Organoiden. Wozu werden sie nun gebraucht? Erstens ermöglichen sie es, besser zu verstehen, wie Organe entstehen, funktionieren und auf Störungen reagieren. Zweitens lassen sich durch die gezielte Züchtung von Organoiden Modelle für die unterschiedlichsten Krankheitsbilder erzeugen, die „biomimetisch“ sind, also lebendes Gewebe nachahmen.

Die Möglichkeiten, die sich hierdurch eröffnen, erscheinen nahezu endlos. Organoide, die beispielsweise Gehirnmateriale imitieren, können nicht nur dabei helfen, die Funktionsweise des zentralen Nervensystems zu entschlüsseln. Sie könnten auch nützlich sein, den Ursachen von neurodegenerativen Krankheiten nachzugehen und diese zu lindern oder gar zu beheben.

Kloke: „Definitiv wird Bioprinting dabei helfen, Organoide eines menschlichen Gehirns zu produzieren. Dabei handelt es sich jedoch um funktionelle Schnipsel und kein voll entwickeltes menschliches Hirn. Diese *In-vitro*-Modelle eignen sich dennoch sehr gut, um Therapien für neurologische Erkrankungen zu entwickeln – auch wenn die Funktionsweise eines kompletten Gehirns sich aufgrund des hohen Vernetzungsgrades und der Komplexität der Materie nur sehr schwer nachstellen lassen wird.“

Aber das Gehirn ist ja nicht alles. Auch Leber-, Nieren-, Pankreas, und Herzkrankheiten könnten ebenfalls unter quasi-physiologischen Bedingungen erforscht werden. Denn theoretisch lässt sich jedes menschliche Organ durch Organoide abbilden.

Natürlich geistert auch bereits die Vorstellung von komplett künstlich hergestellten Spenderorganen durch die Köpfe von hartgesottenen Futuristen. Doch davon ist das 3D-Bioprinting noch weit entfernt. Eine bescheidenere Herangehensweise besteht darin, die aktuelle Technologie weiterzuentwickeln, unsere Kenntnisse der Entwicklungsprozesse von Organen zu erweitern sowie existierende und zukünftige Wirkstoffe an realistischen Modellen der menschlichen Biologie zu testen.

Ein besonders begrüßenswerter Aspekt der Organoid-Forschung ist jedoch der mögliche Wegfall von Tierversuchen, die zurzeit noch notwendig sind, um neue Medikamente zu testen und zu verbessern. Organoide bieten potenziell nicht nur ein naturgetreueres Abbild der menschlichen Organfunktion, sondern könnten in Zukunft durch neuartige Verfahren zugleich eine kostengünstigere und effizientere Wirkstoffforschung erlauben als aufwendige Tierversuchsreihen.

Auch an solchen Verfahren ist Cellbricks bereits dran.

Claudio Florés Martínez

PRODUKTÜBERSICHT: GENOMAMPLIZIERUNGS-KITS

Kits, die aus wenig viel machen

Für die Sequenzierung einzelner Zellen muss man die spärlichen DNA-Mengen, die sie enthalten, zunächst vervielfältigen. Aber natürlich gibt es auch für diese DNA-Vermehrung entsprechende Kits.



Eine somatische, diploide Säugerzelle enthält zwei Kopien des Genoms, die zusammen nicht viel mehr als sechs Pikogramm, also sechs Billionstel Gramm, wiegen. Aber selbst diese winzige Menge reicht aus, um das komplette Genom einer einzelnen Zelle zu sequenzieren. Möglich machen dies Genomamplifizierungs-Kits (*Whole Genome Amplification*-, WGA-Kits). Mit verschiedenen Tricks erzeugen diese aus ein paar Pikogramm DNA mehrere hundert Nanogramm, die zur Herstellung von DNA-Bibliotheken für das *Next Generation Sequencing* (NGS) ausreichen.

Für die Vervielfältigung der Einzelzell-DNA bietet sich natürlich die PCR an. So verwundert es nicht, dass etwa die Hälfte der angebotenen WGA-Kits spezielle PCR-Techniken für die Amplifikation der DNA nutzt.

Millionen DNA-Fragmente

Ein Klassiker ist die schon etwas in die Jahre gekommene Linker-Adapter-PCR, die aber nach wie vor tadellos funktioniert. Der Trick besteht darin, die genomische DNA zunächst mit dem Restriktionsenzym *MseI* in Abermillionen, etwa 100 bis 2.000 Basenpaare lan-

ge Fragmente zu zerlegen, an deren Enden im nächsten Schritt Adapter ligiert werden. In der anschließenden PCR binden universelle Primer an die Adaptersequenz und dienen als Startpunkte für die Polymerase, die im letzten Schritt die Einzelfragmente amplifiziert.

Die zweite in WGA-Kits häufig anzutreffende PCR-Strategie ist die sogenannte PCR mit degenerierten Oligonukleotid-Primern oder kurz DOP-PCR, die ebenfalls schon einige Jährchen auf dem Buckel hat. DOP-PCR-Primer enthalten eine kurze Ankersequenz mit sechs Basen am 3'-Ende, ein Mittelteil aus sechs zufälligen Basen sowie einen weiteren Anker am 5'-Ende. Mit den Primern führt man zunächst ein paar PCR-Runden bei relativ niedriger Temperatur durch. Bei diesen laxen Bedingungen binden die 3'-Anker an zahllosen, über das gesamte Genom

verteilt-

ten Positionen an die genomische DNA. Die Polymerase verlängert die Primer und erzeugt hierdurch DNA-Fragmente mit den entsprechenden Primern an den 3'- und 5'-Enden, die schließlich in einer etwas „strenger“ PCR mit hoher Annealing-Temperatur amplifiziert werden. Die erhöhte Temperatur stellt sicher, dass nur exakt komplementäre DOP-Primer an ihre Pendants an den Fragment-Enden binden, wodurch die DNA-Fragmente sehr spezifisch amplifiziert werden.

Es geht auch ohne PCR

Gut die Hälfte der Hersteller bevorzugt statt der PCR isothermale Amplifikationsverfahren in ihren WGA-Kits. Zu diesen zählt zum Beispiel die *Multiple Displacement Amplification* (MDA), die Roger Lasken vom Craig Venter Institut in den USA zu Beginn des neuen Millenniums einführte. Auch die MDA basiert auf Primern mit Zufallssequenzen, im Gegensatz zur DOP-PCR sind sie jedoch wesentlich kürzer und bestehen aus Hexameren.

Wie bei der DOP-PCR binden auch die Hexamere an unzählige



Jede Vertiefung dieses Glasplättchens beherbergt eine einzige Zelle, die nur wenige Pikogramm genomischer DNA enthält. Mit dem richtigen Genomamplifizierungs-Kit werden daraus in jedem Well einige Mikrogramm DNA, die für das Next Generation Sequencing locker ausreichen.

Foto: UC San Diego Jacobs School of Engineering

gen, über das ganze Genom verteilten Positionen. Sie werden jedoch nicht von einer klassischen PCR-Polymerase verlängert, sondern durch die Polymerase des Bakteriophagen phi29. Diese trennt doppelsträngige DNA (*strand displacement*) und amplifiziert die Einzelstränge bei gleichbleibender Temperatur, also isothermal. Hinzu kommt, dass sie aufgrund ihrer 3'-5'-Exonuklease- sowie Proofreading-Aktivität äußerst exakt arbeitet.

Stößt die phi29-Polymerase bei der Verlängerung der hexameren MDA-Primer auf ein bereits elongiertes Fragment, verdrängt sie dieses von dem Template. Sie erzeugt auf diese Weise verzweigte DNA-Stücke, an die wiederum neue Primer binden, die als weitere Startstellen dienen. Letztendlich entstehen hierdurch ausreichend viele 50 bis 100 Kilobasenpaare lange DNA-Fragmente für die Konstruktion von NGS-Bibliotheken.

Lineare Amplifikation

Sowohl bei DOP-PCR als auch bei MDA ist die Gefahr groß, dass die Sequenz der genomischen DNA nicht gleichmäßig amplifiziert wird. Diese Schiefe (Bias) verstärkt sich durch die exponentielle Amplifikation zusätzlich, da immer neue Kopien von teilweise fehlerhaften Kopien erzeugt werden. Um dies zu verhindern, entwickelte die Gruppe des Einzelzell-Spezialisten Sunney Xie von der Harvard Universität in den USA, die sogenannte *Multiple Annealing and Looping-Based Amplification Cycles*-, kurz MALBAC-Technik. Diese hat den großen Vorteil, dass die genomische DNA nahezu linear amplifiziert wird.

Wie DOP-PCR und MDA basiert auch die MALBAC-Strategie auf speziellen Primern: MALBAC-Primer enthalten acht Zufallsnukleotide am 3'-Ende sowie eine feste Sequenz aus 27 Basen am 5'-Ende. Das MALBAC-Protokoll startet mit dem Aufschmelzen der genomischen DNA bei 94° C. Anschließend senkt man die Temperatur auf 15° C bis 20° C, wodurch die 3'-Enden der Primer an unterschiedlichen Stellen an die genomische DNA binden. Eine Polymerase mit Strangverdrängungs-Aktivität verlängert hierauf die Primer bei 65° C.

Dann folgt der erste Kniff der MALBAC-Technik: Statt die Polymerase endlos weiter werkeln zu lassen, schmilzt man die entstandenen Hybriden aus teilweise verlängerten Amplikons (Semi-Amplikons) und genomischer DNA erneut auf. Anschließend lässt man die Einzelstränge etwa ein Dutzend weitere Runden drehen, bei denen jeweils das Programm aus Abkühlen, Verlängern und Aufschmelzen abgespult wird.

Am Ende jeder Runde entstehen aus den halb fertigen Amplikons vollständige Amplikons mit homologen Primern an beiden En-

den. Das ist der zweite entscheidende Trick der MALBAC-Technik: Bei 58° C pappen die Enden zusammen, wodurch schleifenförmige DNA-Stücke (Loops) entstehen, die vor der weiteren Amplifikation geschützt sind.



Der Chemiker Sunney Xie von der Universität Harvard ist einer der kreativsten Entwickler neuer Genomamplifikations-Techniken.

Foto: Jon Chase/Harvard

Die ebenfalls noch enthaltenen halb fertigen Amplikons gehen zusammen mit dem Original-Template in die nächste Runde. Erst nach dieser linear verlaufenden Voramplifikation werden die entstandenen DNA-Loops mit einer konventionellen PCR amplifiziert, bei der die feste Sequenz aus 27 Basen als Primer fungiert.

WGA-Kit-Duell

Und mit welcher WGA-Technik erzielt man nun die besten Resultate? Das fragte sich auch Ehud Shapiros Gruppe vom Weizmann Institute of Science in Israel und ließ sieben gängige WGA-Kits gegeneinander antreten (*bioRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/186940>). In dem WGA-Duell mussten die Kits die genomische DNA einzelner humaner embryonaler Stammzellen amplifizieren. Die amplifizierte DNA setzten die Forscher für die Herstellung eines sogenannten *Amplicon Panels* ein, das DNA-Sequenzen gezielt für die anschließende NGS anreichert. Das Panel der Israelis enthielt etwas mehr als 3.000 Amplikons, die bei der NGS als *Reads* auftauchen sollten.

Der verwendete WGA-Kit musste die genomische DNA also möglichst gut abdecken (*Genomic Coverage*) und entsprechend gleichmäßig und exakt vervielfältigen. Bei fünf der getesteten WGA-Kits war dies auch weitgehend der Fall, bei zwei Kits war die Abdeckung

jedoch grottenschlecht. Der Grad der genomischen Abdeckung war aber nur eines von verschiedenen Kriterien, mit denen die Israelis die Güte der einzelnen Kits beurteilten. Weitere waren die Reproduzierbarkeit sowie die Fehlerrate. Auch hier fanden Shapiros Mitarbeiter signifikante Unterschiede. So beobachteten sie zum Beispiel bei den MDA-basierten Kits geringere Fehlerraten, was aber nicht wirklich überrascht. Das Team empfiehlt letztlich, WGA-Kits passend zur jeweils geplanten Einzelzell-Analyse auszuwählen sowie ihre Stärken und Schwächen hierbei zu berücksichtigen.

Amplifikation mit Transposon

Sunney Xies Gruppe bastelt derweil fleißig weiter an neuen WGA-Techniken, die einige der Schwächen kommerzieller WGA-Kits ausmerzen sollen. Im letzten Jahr veröffentlichte seine Mannschaft eine neue Transposon-basierte WGA-Methode, die sich *Linear Amplification via Transposon Insertion*, kurz LIANTI nennt (*Science*: 356, 189-94).

Wie der Name bereits andeutet, ist ein Transposon der Hauptakteur der LIANTI-Technik. Es besteht aus einem Haarnadel-förmigen T7-Promoter mit Bindestellen für das Enzym Transposase an beiden Enden der Schleife. Mischt man dieses LIANTI-Transposon mit der Transposase, so entsteht ein dimeres LIANTI-Transposom. Dieses zerlegt die genomische DNA in zahllose Fragmente und fügt gleichzeitig den T7-Promoter in beide Enden der DNA-Fragmente ein.

Die T7-RNA-Polymerase nutzt den T7-Promotor im nächsten Schritt als Startpunkt für das Umschreiben des DNA-Fragments in RNA. Bei diesem Prozess wird das Fragment gleichzeitig linear amplifiziert; letztendlich entstehen RNA-Fragmente mit linearisierten LIANTI-Transposons an den 3'-Enden. Die Enden hybridisieren mit sich selbst und bilden erneut eine Haarnadelschleife.

Der Rest ist dann molekularbiologische Routine: Die RNA-Fragmente mit den Transposon-Loops werden zunächst revers transkribiert. Nach einem RNase-Verdau synthetisiert man den noch fehlenden zweiten cDNA-Strang. Und zum Abschluss versieht man die Amplikons mit einem Barcode und setzt sie für die Herstellung der NGS-Bibliothek ein.

Noch ist die LIANTI-Technik, die wesentlich exakter ist als die bestehenden WGA-Methoden, nicht in WGA-Kits angekommen. Das dürfte aber nur eine Frage der Zeit sein. Und wer weiß, was der umtriebige Sunney Xie noch alles in der Pipeline hat.

Harald Zähringer

Genomamplifizierungs(WGA)-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	AMPLIFIZIERUNGS- TECHNIK	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Active Motif La Hulpe, Belgien www.activemotif.com Kontakt: Stefan Dillinger Tel. +49 941 9925 1135 dillinger@activemotif.com	GenoMatrixWhole Genome Amplification Kit	Amplifizierungsmethode basiert auf randomisierter Fragmentierung. Es entsteht eine Library, in der die Fragmente von bekannten universal-Primern flankiert werden. Diese Library kann anschließend mittels PCR weiter amplifiziert werden.	Amplifikation genomischer DNA Erhalt der original Sequenzverteilung des Ausgangsmaterials Hohe Ausbeute (500-fache Amplifikation) Einfache und schnelle Durchführung Vielseitig einsetzbar: Bias-freie Amplifikation genomischer DNA oder DNA aus ChIP-Reaktionen	385,- (50 Reaktionen)
Bioron Ludwigshafen www.bioron.net Kontakt: Andreas Kirsten Tel. +49 621 5720915 kirsten@bioron.net	RealLine One Step WGA Kit	Multiple Strand Displacement Amplifikation (MDA) und PCR-Amplifikation	Einstufenprotokoll Lange Fragmente (bis 9.000 bp) Speziell für GC-reiche Bereiche geeignet Anwendungen: NGS, SNP, qPCR, STR, RFLP, Arrays, Einzelzellanalytik	346,-
Biozol Diagnostica Vertrieb Eching www.biozol.de Kontakt: Tel. +49 89 3799 6666 info@biozol.de	TruePrime WGA Kit	Primer-freie MDA	Frei von Primer-Artefakten Unempfindlich gegenüber externer DNA-Kontaminationen Exzellente Abdeckung des Genoms Stark reduzierte Chimärenbildung (<3%) Ideal für NGS, PCR und Arrays	210,- (25 Rkt.) 551,- (100 Rkt.)
	TruePrime Single Cell WGA Kit version 2.0	Primer-freie MDA	Frei von Primer-Artefakten Unempfindlich gegenüber externer DNA-Kontaminationen Exzellente Abdeckung des Genoms Stark reduzierte Chimärenbildung (<3%) Ideal für NGS, PCR und Arrays	441,- (25 Rkt.) 1.544,- (100 Rkt.)
	CovCheck Human	Endpunkt-PCR-Primer	Schnelle Überprüfung der Genom-Abdeckung Direkt gebrauchsfertig im 96-Well-Format Analyse von 4 unabhän- gigen WGA-Amplifikationen Ermöglicht die ausschließliche Sequenzierung erfolgreicher Amplifikationen	368,- (4 Rkt.)
	CovCheck Multiplex Human	Endpunkt-PCR-Primer	Schnelle Überprüfung der Genom-Abdeckung Direkt gebrauchsfertig im 96-Well-Format Analyse von 16 unabhän- gigen WGA-Amplifikationen Ermöglicht die ausschließliche Sequenzierung erfolgreicher Amplifikationen	350,- (16 Rkt.)
	TruePrime RCA kit	Primer-freie MDA	Amplifikation zirkulärer Moleküle Frei von Primer-Artefakten Unempfindlich gegenüber externer DNA-Kontaminationen Exzellente Genom-Abdeckung Stark reduzierte Chimären- bildung (<3%) Ideal für NGS, PCR und Arrays	315,- (100 Rkt.)
GE Healthcare Freiburg www3.gehealthcare.de Kontakt: Tel. +49 800 9080 711 ordersde@ge.com	illustra GenomiPhi HY DNA Amplification Kits	MDA	Einheitliche Amplifikation über das gesamte Genom Phi29-DNA-Polymerase mit Proofreading-Aktivität	Auf Anfrage
	illustra GenomiPhi V2 DNA Amplification Kits	MDA	4–7 µg DNA nach weniger als zwei Stunden Durchschnittliche Produktlänge über 10 kb Ausgangsmenge wenige Nanogramm DNA	Auf Anfrage
HiSS Diagnostics Freiburg www.hiss-dx.com Kontakt: Tel. +49 761 389 49 0 hiss@hiss-dx.de Hersteller: Bioo Scientific	Nextflex Rapid DNA-Seq Kit	PCR	DNA-Bibliothek aus 1 ng bis 1 µg fragmentierter gDNA in zwei Stunden Multiplexing von bis zu 384 Proben Bead-basierte, gelfreie Größenselektion Für genomische DNA, FFPE, ChIP DNA, Upstream-Target- Capture Proben und klinische Proben mit kleinen Ausgangsmengen	Illumina-Plattform: 292,- (8 Rkt.) 1.451,- (48 Rkt.) 1.238,- (48 Rkt., 24 Barcodes) Ion PGM & Proton: 188,- (8 Rkt.) 881,- (48 Rkt.)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	AMPLIFIZIERUNGS- TECHNIK	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
HiSS Diagnostics Kontakt siehe Seite 52	Nextflex Cell Free DNA-Seq Kit	PCR	Ausgangsmenge: 1 ng zellfreie fötale oder zirkulierende Tumor-DNA Optionale gelfreie Größenselektion zur Anreicherung von 180 bp Inserts Multiplexing von bis zu 192 Proben	Illumina: 341,- (8 Rkt.) 1.547,- (48 Rkt.) Ion PGM & Proton: 188,- (8 Rkt.) 881,- (48 Rkt.)
	Nextflex Bisulfite-Seq Kit	PCR	Für Bisulfite-Sequenzierung mit reduzierter Repräsentation (RRBS) und Komplet-Genom-Bisulfite-Sequenzierung (WGBS) Einzelnukleotid-Auflösung für die Analyse von Methylierungs-Stellen Uracil-unempfindliche Polymerase für Bisulfite-konvertierte DNA	Illumina: 432,- (8 Rkt.) 1.997,- (48 Rkt.)
	Nextflex Methyl-Seq Kit	PCR	Methylom-Abschätzung, breite Abdeckung des Genoms Methylreiche Bibliotheken durch MeDIP oder MeCAP Quantifizierung absoluter DNA-Methylierungs-Level Gel-freie, Bead-basierte Reinigungs-Protokolle	Illumina: 432,- (8 Rkt.) 1.997,- (48 Rkt.)
Hözel Diagnostika Köln www.hoelzel-biotech.com Kontakt: Arne Pelz Tel. +49 221 1260266 info@hoelzel.de Hersteller: Yikon Genomics	Malbac Single Cell WGA Kit	MALBAC (Multiple Annealing and Looping Based Amplification Cycles)	Zwei bis vier Mikrogramm amplifizierte Produkte in etwa vier Stunden aus Einzelzellen oder Pikogramm / Nanogramm-Bruchteilen genomischer DNA Mehr als 90 Prozent der genomischen Loci werden amplifiziert Konsistente Amplifikations-Effizienz in AT- sowie GC-reichen Regionen	409,- (10 Rkt.) 1.414,29 (50 Rkt.)
Qiagen Düsseldorf www.qiagen.com Kontakt: Tel. +49 2103 29 12000 orders-de@qiagen.com	Repli-g Single Cell DNA Library Kit	MDA	PCR-freie Einzelzell-Bibliothek-Konstruktion Komplette und genaue Sequenzabdeckung Optimiertes Protokoll DNA-Bibliotheken bereit für Illumina NGS-Plattformen	Auf Anfrage
	Repli-g Kits	MDA	Verschiedene WGA-Kits für die Amplifikation des Genoms oder Transkriptomts aus Einzelzellen oder kleinen Probenmengen	Auf Anfrage
Sygnis Heidelberg www.sygnis.com Kontakt: Tel. +49 6221 3540 120 info@sygnis.com	TruePrime WGA Kits	MDA	Über fünf Mikrogramm je 50 µl Reaktion amplifizierter DNA aus einem Nanogramm genomischer DNA Durchschnittliche Produktlänge über 10 kb Amplifikations-Reaktion basiert auf TthPrimPol-Primase und Phi29-DNA-Polymerase	Auf Anfrage
	TruePrime Single Cell WGA Kits	MDA	Amplifikation genomischer DNA aus bis zu 50 Zellen parallel Drei bis vier Mikrogramm amplifizierte DNA je 50 µl Reaktion aus der genomischen DNA einer Zelle	Auf Anfrage
Tataa Biocenter Göteborg, Schweden www.tataa.com Kontakt: Petra Wallentin Tel. +46 31 761 57 00 order@tataa.com	Malbac Single Cell WGA Kit	MALBAC (Multiple Annealing and Looping Based Amplification Cycles)	Patentierter Einzelzelltechnologie von Yikon Genomics und Harvard University Reproduzierbare, einheitliche und effiziente Amplifikation genomischer DNA aus Embryobiopsie-Proben Geringe Allel-Drop-Out-Rate und niedriger Variationskoeffizient	409,- (10 Rkt.) 1.519,- (50 Rkt.)
	ChromInst PGS Library Preparation Kit	MALBAC	Schnelle und einfache Lösung für 24 Chromosomen-PGS (Prä-Implantations-genetisches Screening) Reproduzierbare, einheitliche und effiziente Amplifikation genomischer DNA aus Embryobiopsie-Proben Geringe Allel-Drop-Out-Rate und niedriger Variationskoeffizient Optimierter Workflow liefert PGS-Resultate in neun Stunden (drei Stunden Hands-on-Time) Für Illumina- oder ThermoFisher-Plattformen	1.920,- (24 Rkt.)

Neue Produkte

DNA-EXTRAKTION

Pipettierplattform

Name und Hersteller:

CyBio FeliX von Analytik Jena

Technik: Die bis zu 384 Kanäle des Gerätes, die einen Volumenbereich von 0,5 bis 1.000 µl abdecken, ermöglichen den parallelen Transfer im 96- und 384-Well-Format. Das Instrument kann sowohl einkanlig, spalten- oder reihenweise pipettieren. Innerhalb einer Pipettieroutine werden Spitzen und Pipettierwerkzeuge selbständig von dem Gerät erkannt und gewechselt. Auch Pipettierköpfe sind einfach austauschbar.

Vorteile: Aufgrund des modularen Designs ist eine Anpassung entsprechend den Anforderungen im Labor möglich. Applikationsspezifische Konfigurationen können je nach Bedarf einfach konfiguriert und ergänzt werden.

Mehr Informationen:

Tel. +49 3641 77 7444

www.analytik-jena.de



LABORFLASCHEN

Flaschenstopfen

Name und Hersteller:

GL 45-Flaschenstopfen von DWK Life Sciences

Technik: Der Stopfen ist aus hochreinem Bromobutyl-Kautschuk-Elastomer. Bromobutyl-Kautschuk ist durchlässig für die meisten Gase, einschließlich Wasserdampf. Darüber hinaus ist das weiche, elastische Material zuverlässig selbstabdichtend und erlaubt daher das mehrmalige Durchstechen mit der Nadel für eine sichere Probenentnahme.

Vorteile: Die Form und Abmessungen des Stopfens wurden sorgfältig für den perfekten Sitz in Schraubverschlüssen von Laborflaschen mit GL 45-Gewinde optimiert. Daher kann der Stopfen mit der ganzen Produktpalette der DURAN GL 45-Flaschen mit Größen von 100 ml bis 20 Liter verwendet werden. Der Stopfen ist insbesondere für Anwendungen geeignet, die eine Gasspülung oder das Umfüllen von Proben mit einer Spritze erfordern.

Mehr Informationen:

Tel. +49 6131 1445 4131

www.DWK-LifeSciences.com



ZELLDIAGNOSTIK

Imaging-Plattform

Name und Hersteller:

SYIONS von Jenoptik

Technik: Das Imaging-System vereint bewährte Module wie LED-Beleuchtung, optische Elemente, hochauflösende Kamera und Autofokus sowie X/Y-Scanner, Elektronik und Software zu einer effizienten Imaging-Lösung. Diese liefert höchste Bilddatenqualität und lässt sich einfach in die Software-Systemumgebung von medizinischen beziehungsweise Laborgeräten integrieren. Darüber hinaus können mit der Software unter anderem Arbeitsabläufe mit verschiedenen Betriebssystemen einheitlich und effizient ausgeführt werden.

Vorteile: Mithilfe der Imaging-Plattform lassen sich zum Beispiel Untersuchungen von Zellen oder Gewebeproben schnell und zuverlässig automatisieren.

Mehr Informationen:

Tel. +49 3641 65 4366

www.jenoptik.com



PIPETTIEREN

Elektronische Pipette

Name und Hersteller:

Transferpette electronic von BRAND

Technik: Die natürliche Positionierung der Hand an den Funktionselementen minimiert – zusammen mit dem stufenlos verstellbaren Fingerbügel und dem Motorbetrieb – Nacken-, Schulter- und Handbeschwerden. Das Risiko einer RSI-Erkrankung (*Repetitive Strain Injury*) ist deutlich vermindert. Zudem ist die Pipette ein Leichtgewicht unter den elektronischen Pipetten.

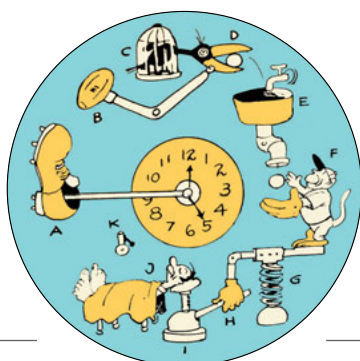
Vorteile: Geringe Aufsteck- und Abwurfkräfte gepaart mit der optimalen Passgenauigkeit mit den handelsüblichen Pipettenspitzen (optimierte Schaftspitze der Einkanalgeräte sowie speziell konzipierte Dichtringe der Mehrkanalpipetten) erleichtern die Bedienung der Pipette.

Mehr Informationen:

Tel. +49 9342 8080

www.brand.de





CHROMATOGRAPHIE

CPC-Säule

Name und Hersteller:
Zentrifugalpartitions-Chromatographie-Säule von Gilson

Technik: Die CPC-Säule ist eine Silica-freie Flüssig-Flüssig-Chromatographie-Technik, die anstelle einer Säule in jedes bestehende System integriert werden kann. Die leicht skalierbaren Systeme eignen sich hervorragend für die Naturstoffaufreinigung, Fraktionierung von natürlichen Extrakten und allgemeine Molekülaufreinigungen mit einer mehr als 90%igen Wiederfindungsrate und mehr als 99%iger Reinheit.

Vorteile: Mit der CPC-Technologie benötigt man nur eine Säule für jede Applikation, vom Petroleumextrakt bis zur Proteinaufreinigung. Die Technologie verbraucht nur etwa ein Fünftel der Lösungsmittel der präparativen HPLC- und Flash-Chromatographie. CPC-Säulen sind theoretisch unendlich wiederverwendbar. Sie sind nicht nur ökonomisch, sondern auch ökologisch eine interessante Alternative.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6431 212150
www.gilson.com



LIQUID-HANDLING

Spritzenpumpe

Name und Hersteller:
OEM von Spetec

Technik: Der Schrittmotor ist ohne Übersetzung mit der Antriebsspindel verbunden, wodurch das mechanische Spiel auf ein Minimum reduziert wird. Dadurch besteht eine direkte Relation zwischen Impulsgebung und Förderung der Flüssigkeit. Der vorgegebene Wert entspricht exakt der absoluten Menge, die gefördert werden soll. Zum Mischen oder Dosieren werden verschiedene Präzisions- oder Kunststoffspritzen verwendet. Je nach Größe und Durchmesser der verwendeten Spritze fördert die Spritzenpumpe 0,5 nl bis 44 ml pro Minute.

Vorteile: Die hohe Auflösung von 25.600 Schritten pro Umdrehung und die kaum wahrnehmbaren Einzelschritte im Bewegungsablauf zeichnen die Spritzenpumpe aus.

Mehr Informationen:
Tel. +49 8122 99533
www.spetec.de



WIEGEN

Präzisionswaagen

Name und Hersteller:
XPR von Mettler Toledo

Technik: Die neuen Waagenmodelle sind mit der SmartPan-Waagschale ausgestattet, welche die Einwirkung von Luftströmen auf die Wägezelle minimiert. Dies verkürzt die Einschwingzeiten und verbessert die Wiederholbarkeit. Resultate werden doppelt so schnell bereitgestellt als mit Standardwaagschalen. Unter Standardbedingungen können XPR-Waagen mit einer Ablesbarkeit von 1 mg, die über SmartPan verfügen, ohne Windschutz verwendet werden.

Vorteile: Die Resultate aus jedem Schritt werden auf dem Notepad angezeigt; Benutzer können Kommentare hinzufügen und Daten exportieren. Durch die Möglichkeit, Etiketten mit Barcodes zu drucken, wird sichergestellt, dass die Resultate dem richtigen Prozessschritt zugeordnet werden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 641 507 444
www.mt.com



GERÄTE

Tischzentrifuge

Name und Hersteller:
Centrifuge 5910 R von Eppendorf

Technik: Für das schnelle Beladen der gekühlten Tischzentrifuge stehen die neuen Universaladapter zur Verfügung. Mit diesen können erstmals konische Gefäße bis 50 mL, Platten und 250 mL-Flaschen zentrifugiert werden, ohne Rotor, Rotorbecher oder Adapter zu wechseln.

Vorteile: Die neue Tischzentrifuge überzeugt durch Vielseitigkeit und Kapazität: Zellernten in Flaschen bis 750 mL, die Aufreinigung von DNA/RNA im großen Maßstab sowie Ficoll(R)-Gradienten sind nur einige der vielen Einsatzgebiete.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2232 4180
www.eppendorf.com/next-benchmark





Wie bei der Herstellung von Mayonnaise ist auch bei der Emulsions-PCR die Stabilität der Wasser-Öl-Emulsion entscheidend für das Gelingen.
Foto: Laurie Jesch-Kulseth

Methoden-Special: Neueste Trends bei der PCR

PCR in Wassertröpfchen

Dank neuer Techniken und Geräte mausert sich die digitale PCR immer mehr zur Konkurrenz für die klassische PCR. Noch wartet sie aber auf den großen Durchbruch.

Keine Technologie wirft eine so dicke Rendite ab wie die PCR, die aus einigen wenigen Molekülen eine Unmenge an Kopien herausholt. Am PCR-Prinzip (Denaturierung, *Primer Annealing*, *Extension*) hat sich seit Jahrzehnten nichts geändert, an den Technologien, Geräten und Einsatzzwecken dafür umso mehr. Verbessert wurden vor allem die Effizienz, die Fehlerrate bei der Amplifikation sowie die Quantifizierbarkeit.

Natürlich kommt es immer darauf an, was man will: Für eine Kolonie-PCR zum schnellen Kandidaten-Check reichen noch immer stinknormale, nichtmodifizierte Oligonukleotide, der gute alte Thermocycler und ein Agarosegel. Wenn's allerdings ans Quantifizieren geht, wie etwa bei der RT-PCR für Genexpressions-Analysen, schafft man es damit bestenfalls zu semiquantitativen Daten. Erleichterung brachte die qPCR, die mithilfe fluoreszenzmar-

kierter Primer die Entstehung der PCR-Produkte in Echtzeit misst.

Doch so sehr qPCR-Protokolle auch optimiert wurden: der Makel, dass die qPCR von einem Referenz-Gen abhängt, blieb bestehen. Die Menge des amplifizierten Produkts verrät nicht, wieviele Moleküle des Ziel-Templates in der Probe vorlagen. Man weiß nur, dass es zwei, drei, oder x-mal mehr waren als Moleküle des (vermeintlich) konstitutiv exprimierten Referenz-Gens. Wer den Doppelansatz für die ReferenzGen-Reaktionen weglässt, weiß nicht einmal das.

Absolute Werte

Derlei Probleme kennt die digitale PCR (dPCR) beziehungsweise digitale Tröpfchen-PCR (ddPCR) nicht: Sie liefert absolute Werte und verschafft jedem Template gleich viel Ge-

wicht. Die dPCR ist besonders hilfreich, wenn es darauf ankommt, seltene Nukleinsäure-Exemplare in einem komplexen Gemisch aufzuspüren. Ob und wie schlimm sich eine Tumor-DNA ausgebreitet hat, lässt sich mit der dPCR genauso feststellen wie der GMO-Gehalt einer Backmischung. Auch bei der Analyse seltener Transkripte ist sie unschlagbar (*Journal of Cellular Biochemistry* 116:1153-63, siehe hierzu auch das Interview mit Barbara Lieder auf Seite 60).

Bei der dPCR wird das Reaktionsgemisch auf möglichst viele winzige Kämmerchen aufgeteilt, in denen die Amplifikationsreaktionen jeweils unabhängig voneinander ablaufen. Entscheidend ist nicht, *wie viel* in jedem Minireaktor amplifiziert wird, sondern nur *ob* etwas amplifiziert wird. Die Templates werden so weit verdünnt, dass jedes Kämmerchen im Durchschnitt entweder kein oder ein einzel-

nes Zielmolekül abbekommt – die Antwort der dPCR lautet also Ja oder Nein. Je mehr Kämmerchen, desto genauer das Ergebnis. Dass manche Kämmerchen mitunter doppelt belegt sind, berücksichtigt die zur Auswertung der Ja/Nein-Zählung genutzte Poisson-Statistik. Die Messergebnisse werden letztlich in absolute Template-Zahlen übersetzt.

Ursprünglich verlief das Zerlegen in Reaktionskammerchen noch von Hand das heißt, jeder einzelne dPCR-Ansatz wurde auf eine 384-Loch-Platte verteilt. Doch schon bald entwickelten findige Forscher die Emulsions-PCR (ePCR), die die strapazierten Pipettier-Daumen erlöste. Bei der ePCR schwimmen tausende nur wenige Nanoliter große Wassertröpfchen, in denen die PCR-Komponenten gelöst sind, in Öl. Enthalten die Tröpfchen ein Template findet eine Amplifikation statt – in Tröpfchen ohne Template passiert nichts.

Die Reaktionsprodukte können auf zwei unterschiedliche Weisen detektiert werden: Entweder bricht man die Tröpfchen auf und hybridisiert den Inhalt mit fluoreszenzmarkierten Sonden – oder man verwendet, ähnlich wie bei der qPCR, schon während der Amplifikation fluoreszenzmarkierte Primer.

Bei der letztgenannten Methode bleiben die Minireaktoren während der anschließenden Analyse intakt. Tröpfchen, die eine oder mehr Kopien des Templates enthalten, liefern ein Fluoreszenz-Signal. Kein Template kommt hier unerkannt durch: die Ja- und Nein-Stimmen zählt ein Fluoreszenz-Detektor, der wie ein Durchflusszytometer arbeitet. Statt Zellen vermisst er jedoch Tröpfchen. Verwendet man zwei Fluoreszenzmarker und einen Detektor, der diese unterscheiden kann, können in einem Reaktionsansatz zwei Templates gleichzeitig vermessen werden (Multiplexing).

Möglichst stabile Emulsion

Ein Knackpunkt der ePCR ist die Stabilität der Emulsion. Immerhin müssen die Minireaktor-Tröpfchen einiges aushalten: ständiges Erhitzen und Abkühlen während der PCR, UV-Strahlung und einen Sprint zum Detektor.

Ein Team um den Chemiker Thomas Scheper von der Universität Hannover und den Molekulargenetiker Nils von Neuhoff vom Universitätsklinikum Essen hat sich mal genauer angesehen, welche Emulgiertechnik die robustesten Tröpfchen erzeugt. Dabei haben

die beiden auch gleich ein neues Einsatzgebiet für die ePCR gefunden: Sie verwenden die ePCR für die Produktion von Aptameren (*Eng. Life Sci.:* 17, 953-58).

Aptamere sind einzelsträngige Nukleotidabschnitte, die sich dreidimensional falten und sich mit hoher Affinität und Spezifität an einen Ziel-Liganden schmiegen. Sie sind die tier- und kostenschonende Alternative zu klassischen Antikörpern und kommen zudem, dank ihrer geringen Größe, fast überall hin.

Aber nur Bioinformatik-Genies oder Kristallkugeln können vorhersagen, wie eine Aptamer-Sequenz für ein Antigen geschaffen sein muss. Also geht man das Problem praktisch an und spielt die Evolution mit der SELEX-Technik im Zeitraffer durch (SELEX: *systemic evolution of ligands by exponential enrichment*).

Das Zielmolekül wird mit einer Bibliothek aus circa 10^{14} Oligonukleotiden inkubiert, die an ihren Enden jeweils dieselben Primer-Bindestellen tragen. Die dazwischen liegende Sequenz ist beliebig und kann zum Beispiel aus einigen Dutzend Nukleotiden bestehen. Affine Kandidaten bleiben am Zielmolekül hängen, die nicht-affinen verschwinden beim »

eppendorf

Die nächste Stufe der PCR

Der neue Mastercycler® X50 von Eppendorf bietet PCR-Läufe mit herausragender Schnelligkeit und Optimierungsfunktionen. Mit Heizraten von durchschnittlich 10 °C/s stellt Eppendorf einen besonders schnellen 96-Well-Cycler zur Verfügung, der mit den meisten gängigen Verbrauchsartikel-Standardformaten kompatibel ist. Dank innovativem 2D-Gradient erreicht die PCR-Optimierung eine neue Dimension, was völlig neue Erwartungen an die Ausbeuten und die Spezifität der PCR erlaubt.

Der PCR-Cycler lässt sich zudem über seine intuitive Touchscreen-Bedienung noch schneller programmieren und kann mit der Eppendorf-Software VisioNize® verbunden werden, die eine breite Auswahl an Überwachungsfunktionen bietet.

Erfahren sie mehr unter: www.eppendorf.com/next-stage



Mastercycler® X50: Intuitive Touchscreen-Bedienung

Waschschritt. Nach der Elution geht das Spiel von vorne los, das Eluat wird erneut mit Zielmolekülen inkubiert. Kandidaten, die sich nach etlichen Selektionsrunden durchgesetzt haben, gelangen zur Klonierung und Sequenzierung.

Bei SELEX mit konventioneller PCR läuft neben der gewollten Selektion noch eine zweite nebenher: Die Polymerase amplifiziert vorzugsweise Kandidaten, die sich besonders leicht vervielfältigen lassen, weil sie zum Beispiel strukturell weniger stabile Sequenzen aufweisen. Die ePCR beugt diesem ungewollten Diversitäts-Verlust vor, indem sie allen Kandidaten gleiche Chancen einräumt. Zudem bremst sie die Anhäufung von Nebenprodukten aus.

Zunächst müssen die Templates (in diesem Fall also Repräsentanten der Oligo-Bibliothek)

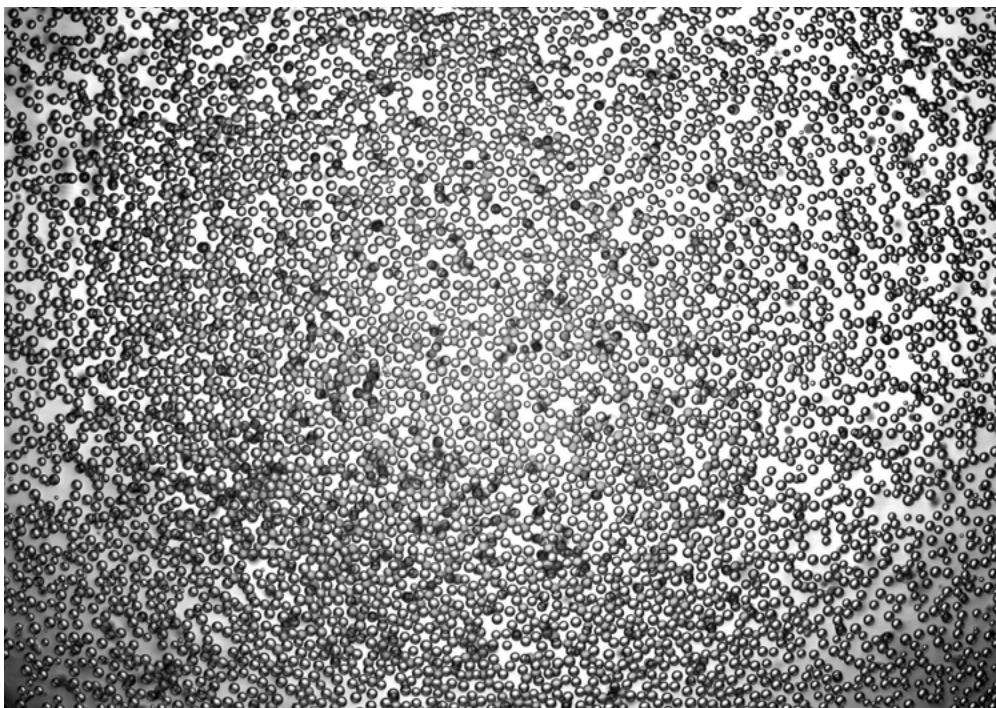
beiden typischen Mixturen für die organische Phase: Mineralöl-TritonX-100-Tween80 und Tegosoft-Mineralöl-Emulgator ABIL WE09. Tegosoft kennt man sonst eher als Weichmacher in Haut- und Sonnenschutzcreme. Nur mit der Tegosoft-Rezeptur blieb die Lösung cremig-weiß das heißt, die Emulsion brach während der PCR nicht in zwei Phasen auf. Die Phasentrennung ist vor allem deshalb unerwünscht, weil allerlei Nebenprodukte entstehen, sobald die einst getrennten Zielmoleküle miteinander hybridisieren; es kommt zum Trans-Priming zwischen Produkten während der *Annealing*-Phase. Ganz ohne Emulsion, das heißt, in einer rein wässrigen PCR, ist dies eher die Regel als die Ausnahme.

Mit der Tegosoft-Rezeptur gab es jedoch eine böse Überraschung: Aus unbekanntem Gründen streikte die Polymerase. Ob die Ver-

ter ständigem Rühren in die vorgelegte organische Phase. Warum nicht einfach vortexen? Weil Reproduzierbarkeit und Effizienz gefragt sind! Schnell und gründlich, sowie für zig Ansätze gleichzeitig, geht es dennoch mit einer Kugelmühle, die man eigentlich für Gewebeaufschlüsse verwendet. Die Intensität und Dauer des Schüttelns muss man zwar empirisch ermitteln, die Gruppe um Scheper und von Neuhoff liefert aber einige Einstiegswerte.

Myriaden Minireaktoren

Binnen 40 Sekunden (30 Hz) erhielten die Forscher gleichmäßige, circa sechs Mikrometer große Tröpfchen. Eine Emulsion aus 100 µl PCR-Ansatz und 200 µl organischer Phase bringt es hier auf eine Milliarde Minireakto-



Für die Emulsions-PCR muss man zunächst gleichmäßig große Wassertröpfchen in Öl herstellen. Die Gruppe um Thomas Scheper und Nils von Neuhoff verwendete dazu eine Kugelmühle.

Foto: Jackie Yang, Stanford

aber auf die Tröpfchen einer Emulsion verteilt werden. Liegen zu viele Template-Moleküle im Tröpfchen vor, kommt es wie bei der konventionellen PCR zur Bildung von Nebenprodukten und einer durch die Polymerase diktierten Selektionsverzerrung.

Optimierungsarbeit

Das Team um Scheper und von Neuhoff hat daher empirisch geeignete Templatekonzentrationen für die gerichtete Evolution von Aptameren ermittelt – und obendrein die Erzeugung und Stabilität der Emulsion sowie die Fitness der Polymerase optimiert.

Die Forscher durchforsteten dafür zunächst ePCR-Protokolle und verglichen die

mutung der Forscher, dass die Polymerase an der Wasser-Öl-Interphase weggefangen und so von Template und Primern ferngehalten wird, tatsächlich stimmt? Ein überzeugender Beweis dafür steht aus.

Umso überzeugender aber ist die Wirkung, die die Gruppe durch die Zugabe von Rinderserumalbumin (BSA) erzielte. Jetzt lief die Reaktion wie geschmiert (ideal mit 1 mg BSA/ml). Zum Vergleich: die effizienzsteigernde Konzentration in konventionellen PCRs liegt bei 0,1 bis 0,5 mg/ml BSA. Vermutlich verdrängt BSA die Polymerase bei der ePCR ins Tröpfchen-Innere oder faltet die DNA in eine amplifikationswillige Form auf.

Zur Herstellung der Emulsion tröpfelte man bisher geduldig sein PCR-Gemisch un-

ren. Mit der richtigen Konzentration ursprünglich eingesetzter Template-Moleküle (Aptamer-Bibliothek-Richtwert: 0.2mM) laufen die Minireaktoren perfekt. Mehr sollte es nicht sein, sonst entstehen wieder Nebenprodukte.

Für die Optimierung der Emulgiertechnik könnte sich auch ein Blick über den Tellerrand lohnen. Warum nicht einmal einen in der molekularen Küche bewanderten Sternekoch nach seinem Erfolgsrezept für hitzestabile Emulsionen fragen? Er weiß vermutlich, welches Öl die feinsten und gleichmäßigsten Tröpfchen liefert.

Ist die Emulsion angerührt, schlägt die Stunde der Polymerasen. Es gibt viele kommerzielle Polymerasen, deren Leistungsvermögen je nach Ursprung, Domänen-Zusam-

mensetzung und Puffer-Rezeptur variiert. Einigen machen Inhibitoren nichts aus, andere amplifizieren auch GC-reiche Fragmente oder kontrollieren ihre Arbeit mit einem eingebauten Korrektursystem (*Proof Reading*).

Allen ist jedoch gemein, dass sie einst für die wässrige konventionelle PCR optimiert wurden. Eine ungewohnte Umgebung wie der Tröpfchenkäfig in ePCRs kann sie aus dem Konzept bringen, wie das Beispiel der Aptamer-ePCR zeigt. Im Fokus der Polymerase-Manipulationen stehen deshalb die hydrophilen oder hydrophoben Eigenschaften, die man an die ePCR anpasst. Der Kreativität sind hier kaum Grenzen gesetzt. Das Spektrum reicht von Domänen-Shuffling, chimären Enzymen über diverse Modifikationen bis hin zu geeigneten Enhancern. Zusätzliche Anregungen für das Aufmotzen von Polymerasen findet man auch in dem Review einer polnischen Gruppe (*J Appl Genet.*: 58(1): 133-42).

Apropos Kreativität: Die zeigte auch ein französisches Team mit einer neuen Strategie zur Mikroreaktor-Kompartimentierung für die dPCR, die sich Dreifarben-Kristall-dPCR nennt. Bei der dPCR geht es ja „nur“ darum, den Austausch von Molekülen zwischen einzelnen Tröpfchen zu verhindern. Statt also in dreidimensionalen Reaktionsansätzen die Emulsion stabil zu halten, kann man auch Millionen identisch großer Tröpfchen zweidimensional auf einer Platte verteilen (*Biomol Detect Quantif.*: 10: 34-46). Amplifiziert wird dann in einem „Flat-Block-Thermocycler“.

Bei der Kristall-dPCR kann man sich die Proben und den Thermocycler wie den Teig in einem Waffeleisen vorstellen. Dagegen ähneln konventionelle dPCRs eher in Einzelförmchen gebackenen Muffins, die vor dem Verzehr (Auswertung) zerkrümelt werden müssen. Bei der Kristall-dPCR ordnen sich die Tröpfchen einer Emulsion auf einer Fläche wie von selbst gleichmäßig an, ähnlich den Atomen in einem Kristall.

dPCR-Chip

Für ihre Durchführung benötigt man ein Gerät zur Druck-vermittelten Probenverteilung auf einen Mikrofluidik-Chip, der direkt mit dem Thermocycler gekoppelt ist, sowie ein automatisiertes Fluoreszenzmikroskop. Bis zu vier verschiedene PCR-Ansätze können in die Proben-Mulden des sogenannten Sapphire Chip des Kristall-dPCR-Geräts geladen werden. Trotz des Namens besteht der Chip aus schnödem Plastik und ist mit einem emulgierenden Öl (Geheimrezeptur des Herstellers) benetzt.

Nach der Beladung der Näpfchen mit den wässrigen Proben erfolgt der Startpuff zu ihrer Verteilung und der anschließenden

dPCR. Eine integrierte Druckkammer baut hierzu Druck auf (bis 1 bar), worauf sich die drucksensiblen Deckelchen der Proben-Vertiefungen heben. Ihr Inhalt wird dadurch in feine Düsen gedrückt. Während der schnellen Düsenpassage formieren sich aus der Flüssigkeit kleine, gleichförmig große Tröpfchen. Dank ihrer Oberflächenspannung sind sie genügend formstabil, um den Flug in die Öl-benetzen Mikrofluidik-Kammerchen („Waben“) unbeschadet zu überstehen. Nachdem sie ihr Ziel erreicht haben, verteilen sie sich flach und gleichmäßig in den Waben.

Bei der nun folgenden dPCR wird das Ergebnis direkt vor Ort mit einem Fluoreszenzmikroskop ermittelt. Modelle mit drei Detektionskanälen, können auch Multiplex-Reaktionen (PCR-Ansatz mit Cy3-, Cy5- oder FAM-markierten Primern) vermessen.

Honigwaben-Bilder

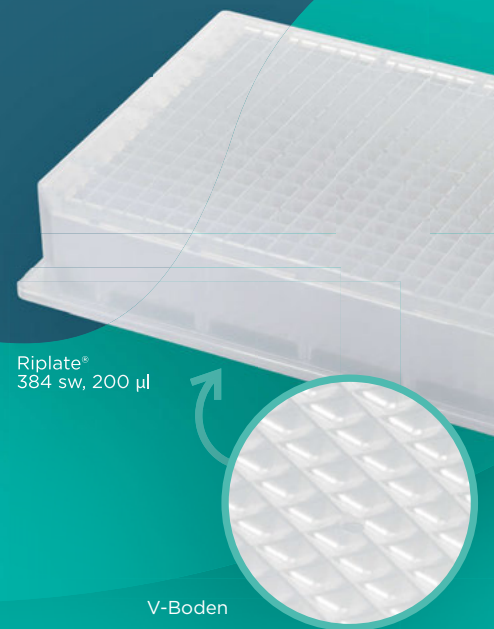
Statt wie bei der ePCR Tröpfchen an einem Detektor vorbeizujagen, führt man bei der Kristall-dPCR Amplifikation, Fluoreszenz-Anregung (über LED) und Detektion an ein und derselben Stelle durch. Das Ergebnis ist ein mosaikartiges Fluoreszenz-Bild, das an eine Honigwabe erinnert, bei der einzelne Zellen leuchten, wenn ein Template amplifiziert wurde. Eine Software erstellt aus den Honigwaben-Bildern 2D- oder auch 3D-Scatter-Plots. In diesen sind mögliche (Anti-)Korrelationen von Kandidatengen (zum Beispiel Co-Expression bei RT-PCR oder sich gegenseitig ausschließende Genommutationen) zu erkennen.

Mithilfe des Multiplexings ist es möglich, mehrere Mutationen in einem einzigen Experiment abzuklären. Dabei muss man aber vorsichtig sein: Die Detektions-Kanäle sprechen teilweise über kreuz auch auf andere Fluorophore an. Dieser Fluoreszenz-*Spillover* lässt sich jedoch mit Dreiband-Filtern und einigen Kompensationstricks beheben. Ratsam ist auch eine zeitlich getrennte Anregung (erst Blau, dann Grün, dann Rot) und eine entsprechend gestaffelte Bildaufnahme.

Der Grad des *Spillovers* hängt von der Signalstärke der Probe ab, muss also für jedes Experiment individuell kalibriert werden. Ist das Hintergrundrauschen für jeden Kanal aber erst einmal ermittelt, kann man die daraus erstellte „Kompensationsmatrix“ auf zukünftige Analysen unter den standardisierten Experiment-Bedingungen anwenden.

Trotz dieser interessanten Entwicklungen fristet die dPCR in vielen Laboren noch ein Schattendasein. Eigentlich erstaunlich bei den vielen Vorteilen, die sie in Sachen Quantifizierbarkeit, Genauigkeit, Reproduzierbarkeit oder Empfindlichkeit bietet.

Andrea Pitzschke



Riplate®
384 sw, 200 µl

V-Boden

Qualität im Quadrat

Neu: Riplate® 384 sw mit mehr Volumen

- › Kompakte Bauweise: ideal für automatisierte Screening- und Lagerungssysteme
- › Hohe Probenrückgewinnung
- › Erhöhte Wells zur Vermeidung von Kreuzkontamination

Wir freuen uns, Sie auf der **Analytica 2018** in **Halle B1, Stand 417** begrüßen zu dürfen!

pure
clean
origin

Empfindlicher als die qPCR

Barbara Lieder ist Postdoc am Institut für Physiologische Chemie der Universität Wien und untersucht dort den Einfluss des Pfeffer-Aromastoffs *trans*-Pellitorin auf die Entwicklung von Fettzellen. Dazu setzt sie auch die digitale PCR ein. Im Interview mit Laborjournal erklärt sie, welche Vorteile die digitale PCR gegenüber der qPCR hat.



Laborjournal: Seit wann und wofür verwenden Sie die digitale PCR?

Barbara Lieder » Wir haben seit 2013 ein digitales *Droplet* PCR-System der Firma Bio-Rad in Betrieb (basierend auf einer Wasser-Öl-Emulsion). Wir nutzen das System vor allem zum Nachweis schwach exprimierter Gene und kleinerer Unterschiede in der Genexpression. Das war auch mit ein ausschlaggebender Punkt zur Anschaffung des Systems. Gerade kleinere Unterschiede können wesentlich verlässlicher nachgewiesen werden, da die Primer-Effizienzen und Referenzgene das Ergebnis nicht so stark beeinflussen, wie das bei der Real-Time-PCR der Fall ist. Beispielsweise haben wir die Rolle von bestimmten mikroRNAs in der Entwicklung von Fettzellen (Adipogenese) untersucht, die durch Schärfestoffe aus Chili reguliert werden kann. Mit der Real-Time-PCR sind wir dabei an die Nachweisgrenzen gestoßen.

Grundsätzlich sind die Kosten allerdings immer noch höher als bei der Real-Time-PCR, vor allem da häufig mehr Etablierungsarbeit notwendig ist. Daher setzen wir das System zur Beantwortung spezieller Fragestellungen ein, aber nicht für Screenings oder Ähnliches.

Haben Sie ein eigenes Emulsions-Rezept, oder verwenden Sie einen Klassiker (Mineralöl, Tegosoft?)

Lieder » Wir verwenden ausschließlich ein Produkt von Bio-Rad, das auf unser System optimiert ist.

Muss man sich beim Pipettieren der ePCR beeilen, beziehungsweise sollte man das Öl besser portionsweise aliquotieren? Schließlich verursacht doch Sauerstoff die Lipidoxidation, die, einmal entfacht, unter den heißen PCR-Bedingungen fortschreiten und so Fettstruktur und Emulsions-Stabilität beeinträchtigen könnte?

Lieder » Wir arbeiten im 96-Well-Format. Wir vermischen immer acht PCR-Ansätze mit dem Öl und erzeugen die *Droplets*, dann wird mit der Mehrkanalpipette auf die Platte pipettiert. Die Platte

wird komplett befüllt, bevor die PCR startet. Davor werden die Proben jedoch nicht erhitzt, das Pipettieren kann durch Verwendung einer Hot-Start-Polymerase bei Raumtemperatur erfolgen. Auf Eis zu pipettieren würde vermutlich auch die Viskosität des Öls verändern. Grundsätzlich sollte man aber das Öl nicht länger als eine halbe Stunde offen lassen, da es verdunsten kann. Die fertigen *Droplets* können auch noch ein paar Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden, bevor man sie auszählt.

Das Pipettieren mit dem Öl erfordert in der Tat ein wenig Übung, auch das Pipettieren der *Droplets*, um diese nicht durch Scherkräfte in ihrer Form zu beeinträchtigen. Wenn man beispielsweise zu schnell pipettiert, oder zu kleine Spitzen verwendet, kann es Probleme beim Auslesen der *Droplets* geben. Zudem muss man sehr vorsichtig mit der Auswahl der Spitzen sein. Bei manchen Herstellern ist die Oberfläche nicht „glatt“ genug, feinste Strukturen zerstören die *Droplets* oder beeinträchtigen sie in ihrer Form.

Für manche Lebensmittel- und Gewebeanalyse könnte der endogene Fettgehalt mitunter vorteilhaft sein. Ist es berechtigt oder naiv anzunehmen, dass die ursprüngliche Probe das nötige Öl für die Emulsions-PCR mitliefern kann?

Lieder » Dass das endogene Fett die geeignete Viskosität und das richtige Verhältnis zu Wasser mitbringt, halte ich für sehr unwahrscheinlich. Auch im Sinne der Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Proben wäre ich damit vorsichtig, selbst wenn die ersten Punkte erfüllt werden.

Kann man dieselben Primer wie für die qPCR verwenden? Diese sind ja schließlich fluoreszenzmarkiert. Was gibt es dabei zu beachten?

Lieder » In unserem System ist es möglich, dieselben Primer zu verwenden, da zum Beispiel die Möglichkeit besteht, interkalierende Farbstoffe zur Detektion zu verwenden. Ein markierter Primer ist nicht notwendig. Allerdings erfordert es schon eine gewisse Arbeit,



Der Aromastoff *trans*-Pellitorin aus schwarzem Pfeffer löst nicht nur ein prickelndes Gefühl im Mund aus. Offensichtlich moduliert er auch die Aktivität von Kationenkanälen, die vermutlich über mikroRNAs die Entwicklung von Adipocyten beeinflussen. Die nur in winzigen Mengen vorhandenen miRNAs lassen sich mit der digitalen PCR nachweisen.

Foto: Indian Institute of Science

bis das System etabliert ist. Die Konzentrationen von cDNA und Primer, sowie die *Annealing*-Temperaturen die in der Real-Time-PCR eingesetzt werden, können nicht immer eins zu eins übertragen werden.

Verwenden Sie eine besondere Polymerase, oder eine konventionelle, die für gängige PCRs eingesetzt wird? Würden Sie zum Beispiel zu Hot-Start-Polymerase raten?

Lieder » Wir haben tatsächlich bisher ausschließlich mit Hot-Start-Polymerase gearbeitet. Ich vermute, dass das Arbeiten auf Eis die Viskosität des Öls beeinflussen würde.

Wie steht es mit der Effizienz? Wieviele Zyklen sind zur Amplifikation einer gewünschten Menge nötig?

Lieder » Da eine Endpunkt-PCR durchgeführt wird, ist die Effizienz nur entscheidend, wenn eine starke Inhibierung der PCR, zum Beispiel durch Inhibitoren aus dem Probenmaterial stattfindet und am Ende weniger Produkt vorliegt. Die Zyklenzahl haben wir daher, im Gegensatz zu Primer- und Template-Konzentration, beibehalten. Grundsätzlich sollte für die *Droplet*-Qualität die Anzahl der Zyklen 55 nicht übersteigen. 40 Zyklen sollte bei einem optimierten Assay ausreichen. Die Anpassung der PCR-Produktmenge haben wir über die Template-Menge und *Annealing*-Temperatur reguliert. Dies ist allerdings sehr entscheidend, da für die Auswertung ein genügend hoher Anteil an negativen *Droplets* vorliegen muss. Die Unabhängigkeit von Primer-Effizienzen ist ein wesentlicher Vorteil der dPCR gegenüber Real-Time-Systemen.

Sie verwenden ein Gerät, das die Emulsions-PCR an einer Art Durchflusszytometer zur Messung „vorbeischickt“. Muss der Kanal für die Probenpassage aufwändig von Fettrückständen gereinigt werden? Wird automatisch gespült?

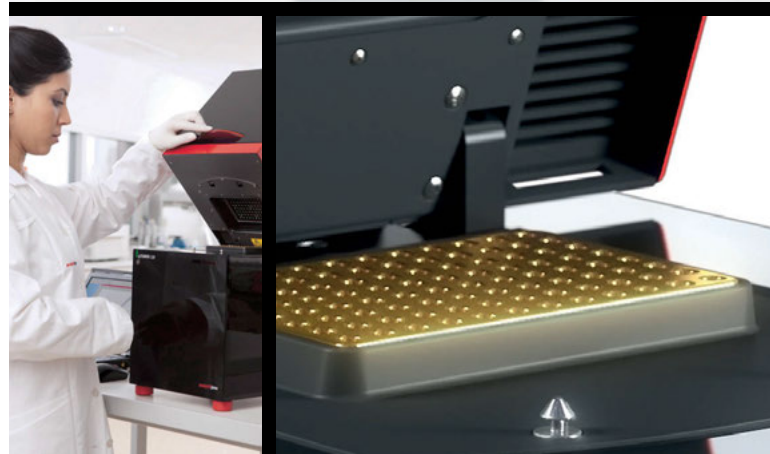
Lieder » Bei unserem System gibt es ein Spülprogramm, das wir am Ende der Messung laufen lassen, das geht sehr schnell. Bisher haben wir keine Probleme mit Rückständen.

Obwohl die dPCR schon vor vielen Jahren entwickelt wurde und verschiedene Anbieter die Geräte vertreiben, hat sie sich nie so recht durchgesetzt. Viele haben (bestenfalls) von dieser Technologie gehört, nutzen sie aber nicht. Woran könnte das liegen?

Lieder » Ja, ich dachte auch, dass sich diese Technik noch stärker durchsetzen würde. Ich denke, dass viele Labore schon vor längerer Zeit in Real-Time-PCR-Systeme investiert haben. Die Anschaffung eines weiteren Gerätes, das im Endeffekt auch „nur“ zur Beantwortung der prinzipiell ähnlichen Fragestellungen herangezogen werden kann, hat mit Sicherheit nicht immer oberste Priorität.

Neben den Anschaffungskosten für das Gerät kommen natürlich noch Materialkosten hinzu, die auch nicht zu unterschätzen sind. Zudem dauert eine dPCR mit einer 96-Well-Platte deutlich länger, etwa fünf Stunden. Für einige Fragestellungen ist die digitale PCR jedoch deutlich überlegen – und wenn man die Möglichkeit hat, würde ich die Nutzung durchaus empfehlen. Wir haben das Gerät auch schon öfter „verliehen“ das heißt, andere Gruppen messen bei uns, da dPCR-Systeme tatsächlich nicht sonderlich verbreitet sind.

Interview: Andrea Pitzschke



Your Way of qPCR qTOWER³ Produktfamilie

- Patentiertes, faseroptisches System für ideale Real-Time PCR Signale
- Unerreichte Temperaturhomogenität im Probenblock
- Erweiterbares Filtermodulsystem für maximale Flexibilität
- qPCRsoft-Paket für komfortable Steuerung und Bedienung

www.analytik-jena.de

Ich kenne da einen Trick...

Blick in das Gehirn von Freischwimmern



Wer sehen will, was sich im Gehirn von Versuchstieren während bestimmter Verhaltensweisen abspielt, sollte sie dabei so wenig wie möglich stören. Mit dem NeuBTracker-Mikroskop funktioniert dies zumindest schon mal bei freischwimmenden Zebrafischlarven.

Es ist ein alter Traum der Neurowissenschaftler, einem Gehirn dabei zuzuschauen, wie es die Welt wahrnimmt, lernt und Handlungsentscheidungen trifft, ohne von der Beobachtung beeinflusst zu werden.

Noch ist dieser Traum jedoch weit entfernt von der Realität. Lichtmikroskope dringen selbst mit der besten Multiphotonen-Technik nur wenige Millimeter in das Gewebe ein und können so zum Beispiel in der Maus nur ausgewählte Areale des Gehirns visualisieren. Nicht-invasive Bildgebungsmethoden sowie Magnetresonanztomographie, Optoakustik oder Ultraschall können zwar tiefer eindringen, sie erreichen jedoch keine zelluläre Auflösung. Zudem müssen für diese Methoden noch entsprechende molekulare Sensoren weiter-

entwickelt werden, um die Gehirnaktivität auf der zellulären Schaltkreisebene zu erfassen.

Eine sehr interessante Ausnahme ist jedoch die Zebrafischlarve. Sie ist wie die Maus ein Wirbeltier, aber so transparent und klein (ungefähr so groß wie ein Ausrufezeichen auf einer gedruckten Seite), dass man mittels klassischer Fluoreszenzmikroskopie etwa 100.000 Nervenzellen direkt im Gehirn sehen kann. Dabei kann man die Nervenzellen nicht nur lokalisieren – man kann ihre Aktivität sogar direkt auslesen. Hierzu misst man die Signaländerungen genetisch kodierter Fluoreszenzproteine, die in fast jeder Nervenzelle der Larve exprimiert werden können und bei Bindung des zentralen Botenmoleküls Kalzium ihr Fluoreszenzsignal stark erhöhen.

Gestörte Wahrnehmung

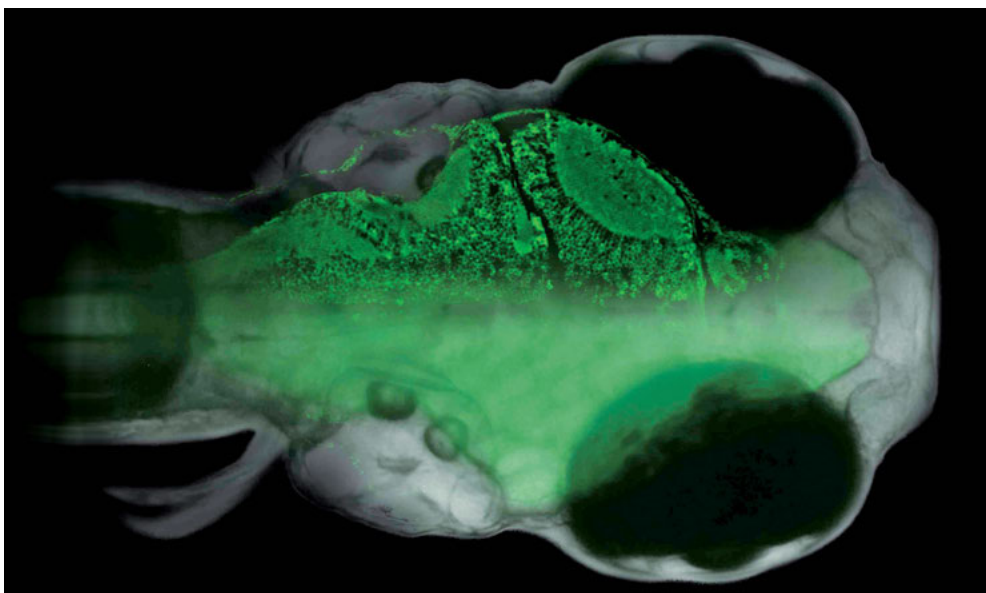
Trotz dieser exzellenten Eigenschaften wurden die Larven aber bisher immer während der Mikroskopie fixiert und/oder paralytisiert, um ihre Gehirnaktivitätsmuster zu messen. Und obwohl in diesen Experimenten – durch geschickte sensorische (meist visuelle) Präsentationen und Muskelableitungen –

virtuelle Realitäten für die Larven geschaffen werden können, kann man sich nicht sicher sein, dass die natürliche Wahrnehmung und das natürliche Verhalten unverfälscht bleiben.

Unsere Gruppe an der Technischen Universität München und dem Helmholtz Zentrum München hat deshalb ein Open-Source-Mikroskop gebaut, das wir NeuBTracker nennen (*Nat. Methods* 14, 1079-82).

Das NeuBTracker-Mikroskop verfolgt eine frei schwimmende Larve in einer Untersuchungs-Arena und misst simultan ihr Verhalten sowie ihre Gehirnaktivität. Dies gelingt durch die Synchronisation zweier Kamera-Aufnahmen: Während eine Infrarot-Kamera das Schwimmverhalten der Larve registriert, wird die dabei ermittelte Position des Kopfes und des Körpers in Echtzeit an ein Spiegelsystem geschickt, das automatisch das Sichtfeld einer zweiten Fluoreszenz-Kamera auf dem Gehirn zentriert.

Die Kalziumsignale im Gehirn können so auch im freischwimmenden Tier aufgezeichnet werden und nach einigen Bildverarbeitungsschritten bestimmten Gehirnregionen zugeordnet werden. Mithilfe von NeuBTracker beobachteten wir zum Beispiel, wie Lar-



Unter dem Fluoreszenzmikroskop werden die Aktivitätsänderungen in fluoreszenzmarkierten Neuronen von Zebrafischlarven sichtbar. Bei den bisherigen Methoden mussten die Larven dazu aber fixiert werden, wodurch ihr natürliches Verhalten gestört wurde. Mit dem NeuBTracker-Mikroskop können die Fluoreszenz- beziehungsweise Kalziumsignale dagegen auch in freischwimmenden Larven aufgezeichnet werden.

Foto: Labor Florian Engert, Harvard

ven ein aversives Geruchsmolekül erkennen und vermeiden, wenn dieses auf einer Seite einer zweigeteilten Arena in einer Öffnung eingetrüfelt (instilliert) wird. Dabei konnten wir bei jedem Kontakt mit der Öffnung eine Aktivierung des Geruchssystems messen und mit dem parallel aufgezeichneten Vermeidungsverhalten korrelieren.

Auch die kombinierten Effekte neuroaktiver Stoffe auf das Verhalten und die Gehirnaktivität lassen sich so parallel erfassen. Wir zeigten dies anhand einer neurostimulierenden Substanz, die zu einem vorübergehenden Anstieg der Schwimmaktivität führte, gefolgt von einer Phase der Inaktivität. Parallel dazu maßen wir eine steigende neuronale Aktivität in mehreren Gehirnregionen.

Gegenwärtig sind wir dabei, das NeuBtracker-Mikroskop technisch weiter zu verfeinern. Ziel ist es, die Nervenzellaktivität genauer dreidimensional aufzulösen, und die Gehirnaktivität auch mittels optogenetischer Methoden zu beeinflussen. Auch gibt es neue Entwicklungen bei Fluoreszenz-Sensoren. So könnten Sensoren, die zum Beispiel Neurotransmitter oder interne Signaltransduktionskaskaden in Fluoreszenzsignale umsetzen, mit großer Wahrscheinlichkeit auch im genetischen Zebrafischmodell eingesetzt werden.

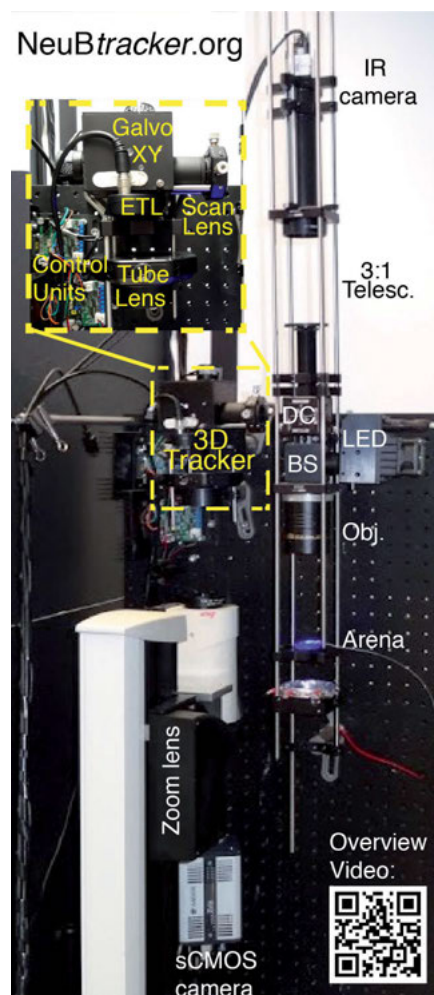
Wir wollen die neuen Möglichkeiten des NeuBtracker vor allem dazu nutzen, die neu-

Die einzelnen Bauteile des NeuBtrackers sind direkt von der Stange erhältlich. Mithilfe einer kompletten Teileliste sowie CAD-Bauplänen, die auf der NeuBtracker-Webseite erhältlich sind, können sie zu dem NeuBtracker-Mikroskop zusammengebaut werden.
Foto: Gil Westmeyer

ronale Aktivität während definierter Perioden natürlichen Verhaltens zu messen. Dabei interessieren uns insbesondere die neuronalen Mechanismen und Prozesse, die bei einfachen Entscheidungsprozessen im Gehirn ablaufen. Das NeuBtracker-Mikroskop soll uns dabei helfen, diese fundamentalen Gehirnleistungen (im optisch transparenten und genetisch zugänglichen Zebrafischmodell) auf der Ebene der Gehirnschaltkreise zu verstehen.

Die Baupläne und Softwarekomponenten für das Mikroskop sind auf der Webseite *NeuBtracker.org* frei verfügbar. Wir hoffen, dass andere Labore Varianten des NeuBtrackers nachbauen und bei Neuroverhaltens-Experimenten in freischwimmenden Zebrafischlarven einsetzen, so dass wir gemeinsam Fortschritte im Verständnis neuronaler Schaltkreise machen können.

Gil Westmeyer



Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt.

Bitte mailen Sie an:

hz@laborjournal.de

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)



Zur Person

Gil Westmeyer entwickelt mit seiner Gruppe an der TU München Verfahren zur funktionellen Darstellung des Gehirns. Dazu kombiniert sein Team nicht-invasive Bildgebungstechniken mit bio- und nanotechnologischen Methoden. Das NeuBtracker-Mikroskop konstruierte er zusammen mit einer interdisziplinären Gruppe, der Forscher von der TUM sowie dem Helmholtz Zentrum München angehörten.



Medizintechnische Laborgeräte
langlebig – robust – zuverlässig



- Schnellfixierer
- Kühlplatten
- Gewebereinbettter
- Schnellkühlwannen
- Färbeautomaten
- Flüssigkeitsabfüller

T: +49 5131 90 717-30 • F: +49 5131 90 717-33 • E: Service@pathisto.de • W: www.pathisto.de

Neulich an der Bench (178): Aktivierung mit CRISPR/Cas9

Verpackungskünstler

Die eleganteste Lösung eines Problems beschränkt sich auf das Wesentliche. Diese Maxime gilt auch für ein neues CRISPR/Cas9-Genaktivierungs-System, das soweit abgespeckt wurde, bis es in einen Adeno-assoziierten Virus passte.



CRISPR/Cas9 ist in kürzester Zeit zum Standardwerkzeug für das Genom-Editing geworden. Doch ein entscheidendes Manko schränkt den Nutzen für therapeutische Zwecke noch ein: Das System arbeitet ungenau und erzeugt unerwünschte Mutationen aufgrund von Doppelstrangbrüchen.

Mit CRISPR/Cas9 ist es aber auch möglich, die Genexpression zu regulieren und epigenetische Veränderungen zu erzeugen, ohne DNA-Doppelstrangbrüche und damit einhergehend unerwünschte permanente Mutationen in den Zielgenomen zu verursachen. Wissenschaftler haben die Cas9-Schere dazu stumpf gemacht. Um dies zu erreichen, haben sie „tote“ Cas9-Varianten, sogenannte *dead* Cas9 (dCas9) ohne Nuklease-Aktivität, mit der Aktivierungsdomäne VP64 verschmolzen. Auf diese Weise wandelten sie das CRISPR/Cas9-Editions-System in einen Trans-Aktivator um, der Zielgene transkriptionell aktiviert, ohne Doppelstrangbrüche zu verursachen.

Die Effizienz von dCas9-VP64 lässt aber zu wünschen übrig. Um sie zu erhöhen und gleichzeitig die CRISPR/Cas9-vermittelte Zielgenaktivierung (TGA) mit single guide RNAs (sgRNAs) zu verbessern, fusionierten Forscher Aktivierungsdomänen an den

dCas9/gRNA-Komplex. Diese TGA-Systeme der zweiten Generation sind für funktionelle genetische Studien mit sgRNAs *in vitro* geeignet – für *In-vivo*-Experimente sind sie aber kaum zu gebrauchen. Zum einen ist die Transduktion von Cas9 *in vivo* unzureichend, und zum anderen erreicht man nur eine geringe Aktivierung der Zielgene.

Ein großes Problem ist die Länge der DNA-Sequenzen, die für dCas9/gRNA und die Aktivierungs-Komplexe kodieren. Sie übersteigt die Kapazität der meisten gängigen viralen Vektoren (etwa des Adenoassoziierten Virus, AAV), mit denen die DNA in die Zielzellen eingeschleust wird.

Neu verpackt

Die Gruppe von Juan Belmonte vom Salk Institute for Biological Studies in La Jolla, Kalifornien, entwickelte deshalb ein System, bei dem die Aktivatoren von Cas9 getrennt sind und zusammen mit der sgRNA in einem AAV Platz finden (*Cell* 171, 1-13).

Hierzu passten seine Mitarbeiter die Aktivierungs-Einheit (SAM-Modul) eines bestehenden TGA-Systems an den vorhandenen Platz in einem AAV-Vektor an. Das kon-

ventionelle SAM-Modul besteht aus der dCas9-VP64-Fusion, einer sgRNA mit zwei schleifenförmigen MS2-Aptameren sowie einem sogenannten MS2-P65-HSF1 Hilfskomplex (MPH), der über die MS2-Domänen an die Aptamere bindet. Der SAM-Komplex wird von der sgRNA zum Ziel-Locus geleitet und aktiviert dort die Expression des anvisierten Gens.

Das Team um Belmonte verkürzte die sgRNAs von 20 auf 14 Basenpaare und verwendete statt dCas9 Wildtyp-Cas9. Der Clou ist, dass die kurzen sgRNAs Doppelstrangbrüche durch Cas9 verhindern. Sie werden deshalb auch als *dead* sgRNAs oder kurz *d*gRNAs bezeichnet. Wie üblich enthalten auch sie MS2-Domänen, die den MPH-Aktivierungskomplex zusammenfügen.

Die Zielgen-Aktivierung des modifizierten SAM-Moduls überprüften die Forscher *in vitro* mit einem Luciferase-Testsystem. Hierzu konstruierten sie einen Luciferase-Reporter, der eine *d*gRNA-Bindestelle enthielt, gefolgt von einem Minimalpromotor und einer Luciferase-Expressionskassette. Dann änderten sie systematisch die MS2-*d*gRNA-Sequenzen, die an den Luciferase-Reporter banden. Das Ziel war eine möglichst hohe Luciferase-Aktivität. Die Gruppe optimierte die



Die zwei Erstautoren der Genaktivierungs-Studie, Hsin-Kai Liao (r.) und Fumiyuki Hatanaka, demonstrieren, wie man den Platz in einem AAV-Vektor optimal ausnutzt, um die nötigen Werkzeuge des CRISPR/Cas9-Genaktivierungs-Systems unterzubringen.

Foto: Salk Institute

MS2-dgRNA-Domäne, indem sie das GC-Verhältnis änderten und/oder repetitive Sequenzen kürzten. So fanden sie die Sequenz, die die höchste Reporter-Aktivität induzierte.

Erstaunlicherweise war die Aktivierung vergleichbar mit der des ursprünglichen dCas9-VP64-Komplexes. Auf VP64 konnten die Forscher somit verzichten – damit war der Weg frei für die effiziente *In-vivo*-Genaktivierung mit CRISPR/Cas9-AAV-Vektoren.

Die Gruppe um Belmonte konstruierte zunächst einen AAV-Vektor, der die Expression einer Luciferase-Sonde (dgLuc) und des MPH-Komplexes übernahm. Um die Stärke der Genaktivierung messen zu können, konstruierte sie außerdem einen AAV-Reporter. In diesem befanden sich Luciferase- und mCherry-Sequenzen stromabwärts der dgLuc-Bindestelle.

Die AAV-Vektoren injizierten sie schließlich in die Muskulatur neugeborener Mäuse, die Cas9 exprimierten. Nach fünfzehn Tagen beobachteten sie eine signifikante Luciferase-Aktivität. Die Aktivierung der Luciferase funktionierte in allen untersuchten Geweben: Gehirn, Leber, Herz, Lunge, Nieren, Muskeln, Rückenmark und Magen).

Aktivierung funktioniert

Damit hatten Belmonte und Co gezeigt, dass das optimierte CRISPR/Cas9-TGA-System die Transkription eines Reportergens aktiviert. Jetzt wollten sie beweisen, dass dies auch mit einem endogenen Gen möglich war. Als Test-Gen wählten sie Fst. Dieses kodiert für Folistatin, dessen Überexpression die Muskelmasse steigert.

Die Injektion eines AAV-dgFst-MPH-Vektors führte in Cas9-exprimierenden Mäusen zu einem deutlichen Zuwachs der Muskelmasse und der Muskelkraft. Die Expression war gegenüber Kontrollmäusen um das 45-fache, 9-fache und 2,7-fache in Herz-, Leber- und Muskelgewebe erhöht. Der Einfluss auf das Muskelgewebe war noch zwölf Wochen nach der Injektion des Vektors nachweisbar.

Vergleichbare Ergebnisse erzielten die Forscher, wenn sie AAV-dgRNA-MPH zusammen mit einem Cas9-AAV-Virus (AAV-SpdCas9) in Wildtyp-Mäuse einschleusten. Demnach aktivierte auch das duale AAV-System die entsprechenden Zielgene. Damit war klar, dass sich das neue TGA-System auch für die Therapie eignete.

Die ersten Therapie-Kandidaten waren Mäuse, die als Modellsystem für akute Nierenverletzungen, Duchenne-Muskeldystrophie sowie Typ-1-Diabetes erhalten mussten. Die Gruppe richtete das TGA-System zunächst gegen Gene, die für die Proteine Klotho und Interleukin 10 (IL10) kodierten. Klotho

wird bei akutem Nierenschaden herunterreguliert, das Genprodukt von IL10 ist ein entzündungshemmendes Cytokin, das unter anderem Schäden an der Niere durch eine Cisplatin-Behandlung vermindert. Tatsächlich aktivierte das TGA-System in den Mäusen die Expression der beiden Proteine in ausreichend hohen Konzentrationen, um die Nierenfunktion zu verbessern.

Die Behandlung wirkte zudem prophylaktisch: Mäuse, die nach der Injektion des TGA-Systems mit einer hohen Konzentration des Zytostatikums Cisplatin behan-

suchten, ob das neue TGA-System auch die Trans-Differenzierung von Zellen ermöglicht. Ihr Ziel war es, die Expression des Pankreas- und Duodenal-Homeobox-Gens 1 (Pdx1) in Leberzellen anzukurbeln. Hierdurch wollten sie in Mäusen, die an Typ I Diabetes litten, Insulin-sezernierende Zellen erzeugen. Pdx1 ist für die Entwicklung der Bauchspeicheldrüse notwendig und kann Hepatozyten in Beta-ähnliche, insulinproduzierende Zellen der Bauchspeicheldrüse umwandeln.

Zwei Tage nach der Injektion eines AAV-dgPdx1-MPH-Vektors wurden die Mäu-



Die Gruppe um Juan Belmonte vom Salk Institut testete das neue CRISPR/Cas9-Genaktivierungs-System an Mäusen, die als Modell für verschiedene Krankheiten dienen.

Foto: Salk Institute

delt wurden, zeigten ebenfalls eine verbesserte Nierenfunktion und überlebten länger als die Kontrolltiere.

Das Team um Belmonte testete die neue Technik anschließend an Mäusen, die unter Muskeldystrophie litten. Die Muskeldystrophie des Typs Duchenne (DMD) ist die häufigste muskuläre Erbkrankheit im Kindesalter und verläuft tödlich. Ursache ist eine Mutation in dem Muskelstrukturprotein Dystrophin. Da das Dystrophin-Gen sehr groß ist, lässt es sich mit den herkömmlichen Vektoren für Gentherapien nicht in die betroffenen Zellen transportieren.

In den Muskelzellen von mdx-Mäusen (Mausmodell für DMD) wird Klotho zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns epigenetisch ausgeschaltet. Schleust man transgenes Klotho in die Mauszellen ein, werden die Krankheitssymptome zumindest gelindert. Dieses Prinzip funktionierte auch mit dem TGA-System der Amerikaner. Mit dem Vektor AAV-dg-Klotho-MPH stellten sie die Klotho-Expression im Muskelgewebe von mdx-Mäusen wieder her. Hierdurch erhöhte sich nicht nur die Muskelmasse der Mäuse, auch die Muskelfunktion verbesserte sich.

Anschließend gingen Belmontes Mitarbeiter einen Schritt weiter und unter-

se mit Streptozotocin behandelt. Die Substanz induzierte in den Mäusen eine Hyperglykämie und verursachte Typ I Diabetes. Tatsächlich hatten die mit dem TGA-System behandelten Mäuse niedrigere Blutzuckerwerte als die Kontrollen. Den Forschern war es also offensichtlich gelungen, mit dem TGA-System Leberzellen in insulinsekretierende Zellen umzuwandeln. Zudem wies die Gruppe mit Chromatin-Immünpräzipitations-Experimenten eine Zunahme von Histonmarkern auf Pdx1 nach. Das TGA-System aktivierte demzufolge ein im Zielorgan normalerweise stillgelegtes Gen über die epigenetische Ummodellierung der Histonmarker.

Theoretisch könnte man das neue CRISPR/Cas9-Aktivierungssystem also auch für die Behandlung von Krankheiten einsetzen. Bis dahin ist es aber noch ein weiter Weg. Als Werkzeug für die biomedizinische Forschung ist es aber schon heute äußerst interessant.

Miriam Colindres

Unterhaltsames Schäferstündchen

Schafe hatten in früheren Zeiten als Woll- und Fleischlieferanten eine fundamentale Bedeutung für den Menschen. Aber auch heute können wir noch eine Menge von ihnen lernen, findet der Journalist Eckhard Fuhr.



Wohl kaum ein Tier steht so sehr für den biomedizinischen Fortschritt wie das „Klonschaf“ Dolly, das Ende des letzten Jahrtausends aus der Euterzelle eines ausgewachsenen, walisischen Bergschafs entstand. Als Dolly am 5. Juli 1996 im schottischen Roslin bei Edinburgh das Licht der Welt erblickte, wurde die Sensation in der Fachzeitschrift *Nature* gefeiert. Denn Dolly besaß keine Eltern im herkömmlichen Sinne. Stattdessen hatten Wissenschaftler in bester „Frankenstein-Manier“ – wie von Kritikern getitelt – 277 Eizellen von schottischen Schwarzkopf-Schafen entkernt und diesen das Erbgut einer ausdifferenzierten, somatischen Zelle von einem weißköpfigen Mutterschaf eingepflanzt. Wenn auch daraus nur 29 Embryonen entstanden, von denen wiederum nur ein Lamm geboren wurde, zeigte sich der Erfolg des Experiments doch sofort bei der Geburt. Denn das von einem Schwarzkopfschaf ausgetragene Lamm besaß das weiße Gesicht seiner Erbgutspenderin. Dolly war ein gesundes Schaf, das mehrfach natürlicherweise Mutter wurde. So steht sie einerseits als Symbol für die Überwindung von biologischen Grenzen und weckt andererseits zwiespältige Gefühle in Hinblick auf die Möglichkeiten, die das reproduktive Klonen ehrgeizigen Menschen bietet.

Der Aufstieg Dollys zum Medienstar steht im krassen Gegensatz zum herkömmlichen Image des braven, „frommen“ Lamms oder des dummen Schafkopfs. Dass Schafe alles andere als langweilig und für den Menschen seit jeher von größtem Nutzen sind, legt Eckhard Fuhr, ehemals Redakteur bei der *Frankfurter Allgemeinen Zeitung* und Korrespondent bei *Die Welt*, in seinem Porträt über das Nutztier

und seine wilden Vorfahren dar. Fuhrs kleinformatiges, liebevoll gestaltetes Büchlein im edlen Design ist in der Reihe „Naturkunden“ des Berliner Matthes & Seitz-Verlags erschienen. Es umfasst eine etwa hundertseitige (Kultur- und Natur-) Geschichte des Schafs sowie elf Kurzporträts wichtiger Rassen.

Anspruchslose Wanderer

Die Domestikation des Hausschafs (*Ovis gmelini ssp. aries*) begann vor mehr als 10.000 Jahren in der Gegend des fruchtbaren Halbmonds. Als Urvater gilt das Mufflon, eine Wildschafart. Die Realität ist allerdings wesentlich komplexer, wie Fuhr im ersten Teil des Buches beschreibt. Weiterhin geht er dort auf die Gründe für die sprichwörtlich gewordene Anspruchslosigkeit der Tiere ein, die zum Großteil in ihrer Ernährungsweise als Wiederkäuer begründet liegt.

Im Mittelpunkt von Fuhrs Betrachtungen steht die Schafwirtschaft, die traditionell an die Transhumanz gebunden war. Dabei handelt es sich um die Wanderschäferi, also das Treiben der Schafherde von einer Weide zu anderen. Diese Kunst, unterstützt von ausgebildeten Hütehunden, wird auch heute noch ausgeübt und erfreut sich sogar wieder zunehmender Beliebtheit. Wie übrigens auch der Beruf des Schäfers beziehungsweise der Schäferin (genauer „Tierwirt Fachrichtung Schäferi“) insgesamt. Neu ist, dass in letzter Zeit den Hütehunden immer häufiger Herdenschutzhunde zur Seite gestellt werden. Dies hängt mit der Rückkehr eines „Spitzenräubers“ nach Mitteleuropa zusammen: Der Wolf ist wieder eine feste Größe, mit der Schäfer und Schafbesitzer rechnen müssen. Dieses spannungsgeladene Verhältnis ist ein weiteres zentrales Thema des passionierten Jägers Fuhr.

Gewandelt hat sich in den letzten Jahrhunderten auch die Nutzung der Schafe. Lieferten sie in früheren Zeiten hauptsächlich Wolle, so sind Schafe heute in erster Linie Fleischproduzenten (Lammfleisch!) – und wichtig, um die Kulturlandschaft durch Beweidung offen zu halten. Die frühere Bedeutsamkeit des Wirtschaftsfaktors Wolle lässt sich daran ablesen, dass bis Ende des 18. Jahrhunderts Merinoschafe bei Todesstrafe nicht aus Spanien ausgeführt werden durften. Merinowolle war ein

spanisches Monopol, und erst 1786 konnte in der legendären schwäbischen Merino-Expedition bei der spanischen Krone die Ausfuhr von dreißig Böcken und zehn Muttertieren nach Württemberg erwirkt werden. Dies legte den Grundstein für die moderne Schafzucht in ganz Mitteleuropa.

Bedingt durch die große Konkurrenz durch Baumwolle und Synthetikfasern werden heute dagegen eher Schafressen gehalten, die einen guten Fleischansatz zeigen. Und um auf Dolly zurückzukommen: Heute gibt es natürlich auch transgene Schafe. Diese produzieren beispielsweise rekombinante Humanproteine wie den Blutgerinnungsfaktor IX, den sie in die Milch abgeben.

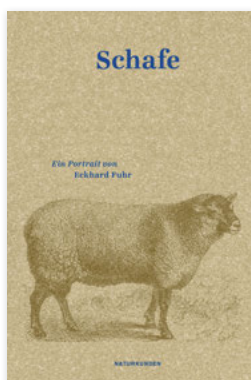
Die dunkle Seite der Schafe

Weidende Schafe scheinen uns heute als das Landschaftsidyll schlechthin. Doch das war nicht immer so. Vergleichbar mit dem Bildersturm der Reformation zogen schottische Bauern zur Zeit der großen „Highland Clearances“ im späten 18. Jahrhundert über die Weiden und töteten Tausende von Schafen. Aufgrund der hohen Wollpreise war die Schafzucht längst eine existenzielle Bedrohung für die Bauern geworden. Adelige Grundbesitzer wandelten Ackerflächen in Weideland um und vertrieben die Bauern, die dadurch ihre Lebensgrundlage verloren. Eine besonders große Massenauswanderung aus dem schottischen Hochland fand 1792 im sogenannten „Jahr der Schafe“ statt. Am Ende der durch die „menschenfressenden“ Schafe ausgelösten „Highland Clearances“ stand die weitgehende Auslöschung der schottischen Sprache und Kultur.

Das Tierporträt bietet nicht unbedingt neue, biologische Erkenntnisse. Als Leser sollte man keine Angst haben vor kulturgeschichtlichen Ausführungen und Verweisen auf die Bedeutung des Schafes für Religion und Kunst. „Schafe“ ist in erster Linie ein Werk für Menschen, die sich für Schafe interessieren und gegenüber einer ganzheitlichen Betrachtung aufgeschlossen sind. Es ist aber auch ein Buch für Menschen mit Spaß an naturkundlichen und geschichtlichen Zusammenhängen sowie für Liebhaber hochwertig gestalteter und liebevoll illustrierter Bücher, die man einfach gerne zur Hand nimmt.

Larissa Tetsch

Eckhard Fuhr
**Schafe: Ein
 Portrait (Reihe
 Naturkunden)**
 Matthes & Seitz
 (Berlin, 2017)
 Sprache:
 Deutsch,
 136 Seiten
 Preis: 18 Euro
 (gebunden)



Organismisches Kuriositätenkabinett

Die erstaunliche Kreativität der Parasiten bei der Wirtsfindung und viele weitere Absonderlichkeiten der Natur: Wer sich gerne kunstvoll ekelt, ist hier richtig.

Seit jeher bieten Parasiten eine Steilvorlage für Horrorgeschichten und genüssliches Auskosten von Ekelgefühlen. Wen fasziniert sie nicht, die Vorstellung von Kleinstlebewesen, die ihren Wirt von innen her auffressen. Oder die sogar dessen Verhalten manipulieren wie der Kleine Leberegel (*Dicrocoelium dendriticum*): Der Saugwurm besiedelt das Nervensystem seines Zwischenwirts und treibt diesen quasi in den Selbstmord. Wie in Todessehnsucht klettern die befallenen Ameisen auf Grashalme, an deren Spitzen sie sich verbeißen, bis sie im Magen von Weidetieren landen. Im Schaf angekommen vollendet der Wurm seinen Entwicklungszyklus.

Diesem unerschöpflichen Thema widmet sich „Strategien der Wirtsfindung“ auf ungewöhnliche und immer wieder überraschende Weise. Immerhin ist die Wiener Autorin Brigitta Falkner keine Naturwissenschaftlerin. Als Künstlerin, die zeichnet, Gedichte schreibt und Hörspiele sowie Filme produziert, gestaltete sie ihr fast durchgängig in Schwarzweiß gehaltenes Werk in der Art einer *Graphic Novel*. Darunter sollte man sich allerdings keine durchgängige Geschichte vorstellen. Vielmehr handelt es sich um oft Seiten- bis Doppelseitenfüllende Zeichnungen und Grafiken, die sich mit Gedichten, Literaturzitate und Passagen aus historischen Wissenschaftswerken abwechseln. Gekonnt spielt die mehrfach ausgezeichnete Autorin mit dem Makaberem – und schafft es alleine mit Sprache, einen Ekel-effekt zu erzeugen. Ihre Zeichnungen konzentrieren sich dagegen eher auf eine Ästhetik des Hässlichen.

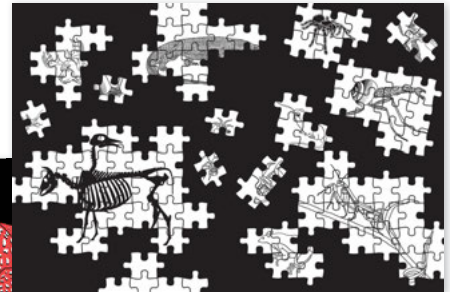
Ekeliges schön präsentiert

Das großformatige Buch im festen Papp-einband gliedert sich in zwölf Abschnitte, die zwar durchnummeriert sind, sich aber für die Rezensentin inhaltlich nicht unbedingt voneinander unterscheiden. Ein roter Faden durch das Buch scheint nicht zu existieren. So ist es im Grunde egal, an welcher Seite man das Buch zum Lesen aufschlägt: Jede Seite stellt ein eigenes, meist in sich abgeschlossenes Kunstwerk dar. Einmal an diese Willkür gewöhnt, wie auch daran, dass einen nicht unbedingt jede Seite anspricht, kann man in „Strategien der Wirtsfindung“ eine Menge spannender Geschichten entdecken, die oftmals den Wunsch nach weiterer Recherche auslösen.

Der Rezensentin war beispielsweise neu, dass die Milbe *Acarophenax tribolii* eine Art vor-

geburtlichen Geschwistersex praktiziert. Dabei befruchtet das einzige Männchen seine Schwestern im Mutterleib und stirbt, bevor es geboren wird – gemeinsam mit der Mutter, die

Brigitta Falkners
Buch ist eine Art
Graphic Novel...



...mit seitenfüllenden Zeichnungen und Grafiken

von ihren Töchtern während der Geburt verspeist wird. Wer jetzt schon „Bäh“ denkt, sollte besser nicht weiter lesen, denn es folgen parasitische Asseln (*Cyathoeca exigua*), die durch die Kiemenspalten in Fischmünder einwandern, dort die Blutzufuhr der Zunge unterbrechen und deren Funktion übernehmen, sobald sie abstirbt. Beliebte Wirte sind die Schnapper, die Sie vielleicht als leckeren Speisefisch kennen.

Andere Parasiten halten es wie der Leberegel und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass der Zwischenwirt im Magen des Endwirts landet. So scheint der durch Wurmeier rot angeschwollene Hinterleib von Ameisen hungrigen Vögeln als schmackhafte Beere, und parasitische Würmer in den Augenstielen der Bernsteinschnecke gaukeln bunt geringelte, sich windende Raupen vor. Als riesenhafter Vollparasit, der innerhalb des Gewebes von Lianenarten wächst und äußerlich sichtbar lediglich bis zu elf Kilogramm schwere Blüten produziert, verblüfft die Riesenrafflesie (*Rafflesia arnoldii*). Sie trägt zum Schwarzweiß-Hintergrund der Buchseiten effektvolle rote Akzente bei.

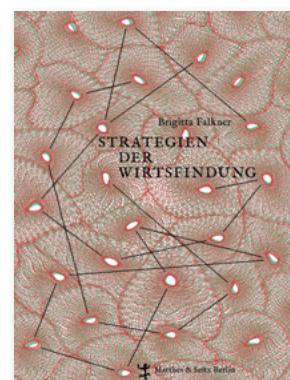
Wahres Kuriositätenkabinett

Nicht alle Geschichten im Buch handeln indes von Parasiten. Es treten etwa auf: der Karnevalstintenfisch (*Thaumoctopus mimicus*), der sich je nach Bedarf als Meeresschnecke, Rotfeuerfisch, Seeschlange und Flunder tarnen kann und deshalb erst vor zwanzig Jahren vor der Küste von Sulawesi entdeckt wurde; der Wüstenrenner (*Heliobolus lugubris*) – ein

Reptil, das als Schutz vor Feinden einen Säure verspritzenden Laufkäfer nachahmt und nicht nur dessen Farbe, sondern auch seinen steifbeinigen Buckellauf annimmt; oder die „Laternenträger“-Zikade (*Fulgora laternaria*), der früher Leuchtvermögen zugesprochen wurde. Sie alle machen das Buch erst recht zu einer Art Kuriositätenkabinett des Lebendigen. Das Verständnis der künstlerischen Aufbereitung dieser Beispiele wird durch Anmerkungen zu zumindest einigen Zeichnungen und Texten am Ende des Buches sehr gefördert.

Falkner hat eine Unmenge an faszinierenden und – soweit eine stichprobenartige Überprüfung es zeigen konnte – gut recherchierten Beispielen zusammengetragen und dabei Unbekanntes aus Naturkunde, Kunst und Literatur miteinander verbunden. Ihre nicht immer leicht verständlichen (weil langsätzigen!) Gedichte stehen in der Tradition Goethes, wenn er über die Fliege schreibt: „Zum Stehen kaum wird noch das Füßchen taugen; so schlürft sie fort, und mitten unterm Saugen umnebelt ihr der Tod die tausend Augen.“

Larissa Tetsch



Brigitta Falkner
Strategien der Wirtsfindung
Matthes & Seitz
(Berlin, 2017)
Sprache:
Deutsch,
204 Seiten
Preis: 38 Euro
(gebunden)

Kongresse, Tagungen, Symposia

12.3.–14.3. Düsseldorf
Trends in Microscopy 2018: Bridging the Worlds, Info: www.tim2018.de

13.3.–14.3. Berlin
Open Science Conference 2018, Info: www.open-science-conference.eu

14.3.–16.3. Bonn
61. Deutscher Kongress für Endokrinologie, Info: www.dge2018.de

14.3.–16.3. Marburg
International Conference on Spatiotemporal Organization of Bacterial Cells, Info: www.trr174.eventbrite.com

14.3.–17.3. Münster
29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik, Info: www.gfhev.de/de/kongress/index.htm

14.3.–17.3. Würzburg
28th Annual Meeting of the Society for Virology, Info: www.virology-meeting.de

15.3. Berlin
8. Berliner Schimmelpilzkonzferenz, Info: www.schimmelpilzkonzferenz.de

15.3.–16.3. Düsseldorf
1st PhD Cardiovascular Disease Symposium (CaVaD), Info: www.cavad.hhu.de

15.3.–16.3. Köln
38. Jahrestagung des DPG-Arbeitskreises Wirt-Parasit-Wechselwirkungen, Info: <http://dpg.phytomedizin.org/de/termine>

17.3. Marburg
Advances in Ischemic Brain Injury Research – Symposium zum 80. Geburtstag von Prof. Dr. Dr. Josef Kriegelstein, Info: www.uni-marburg.de/de/fb16/ipkp#events

18.3.–21.3. Potsdam
46th Meeting of the European Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EEMGS) / 30th Meeting of the Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM), Info: www.eemgs2018.eu/

19.3.–22.3. Jena
7th International Conference on Microbial Communication (MiCom 2018), Info: www.micom.uni-jena.de

20.3.–21.3. Göttingen
Trends and Challenges in Regenerative Medicine and Cell Therapy – Sartorius Research Xchange Forum, Info: <https://promotions.sartorius.com/rxf2018>

21.3.–22.3. Wien (AT)
Leopoldina-Symposium: Der Ovidukt – ein wenig beachtetes Organ am Beginn jedes Wirbeltierlebens, Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2560

21.3.–24.3. Berlin
8th Annual Meeting of the German Society for Parasitology, Info: www.parasitology-meeting.de

22.3. Rapperswil (CH)
8th Swiss Symposium on Lab Automation – Artificial Intelligence and Lab Automation, Info: www.ilt.hsr.ch/labsymposium

16TH CIMT ANNUAL MEETING
 PUSHING FRONTIERS IN CANCER IMMUNOTHERAPY

MAY 15–17, 2018
 RHEINGOLDHALLE
 CONGRESS CENTER MAINZ, GERMANY
meeting.cimt.eu

CIMT 2018 Scientific Program:
 Therapeutic Vaccination, Cellular Therapy, Counteracting Immune Escape, Combination Therapy, Regulatory Research, Tumor Microenvironment, Immunoguiding, CAR T-Cell Therapy

22.3.–24.3. Mosbach
69th Mosbacher Kolloquium: Synthetic Biology – From Understanding to Application, Info: www.mosbacher-kolloquium.org

22.3.–25.3. Günzburg
14th Psychoimmunology Expert Meeting: Neuroinflammation in Psychiatry – From Basic Research to Psychopathology, Info: www.psychimmunology-experts.de

25.3.–28.3. Obergurgl (AT)
Alpine Anatomical Research Conference 2018, Info: www.neuroanatomie.at/meetings

10.4.–13.4. München
Analytica 2018 – 26. Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und Analytica Conference, Info: www.analytica.de

11.4.–15.4. Sölden (AT)
20th International Neuroscience Winter Conference, Info: www.winterneuroscience.org/2018

15.4.–18.4. Wolfsburg
Jahrestagung 2018 der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM), Info: www.vaam-kongress.de

15.4.–19.4. Hannover
Keystone Symposia Conference: Pushing the Limits of Healthspan and Longevity, Info: www.keystonesymposia.org/18D3

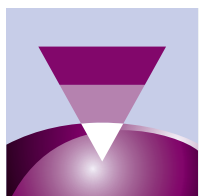
16.4.–18.4. Wien (AT)
5th International Symposium on Microbial Sulfur Metabolism (ISMSM-5), Info: <http://sulfurmicrobes2018.univie.ac.at>

18.4.–19.4. Köln
Fachkongress Genomische Medizin – Gemeinsam verstehen, weiterentwickeln und umsetzen, Info: www.permedicon.de

19.4.–20.4. Heidelberg
EMBL Conference: European Conference of Life Science Funders and Foundations, Info: www.embl.de/training/events/2018/LSF18-01

25.4.–27.4. Heidelberg
EMBL Conference: The Epi-transcriptome, Info: www.embl.de/training/events/2018/ETC18-01

2.5.–4.5. Dresden
Adult Neurogenesis Meeting 2018, Info: www.abcam.com/events/adult-neurogenesis-2018



analytica

10.–13. APRIL | 2018 | MÜNCHEN

26. Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und Analytica Conference.

Besuchen Sie auch den Laborjournal-Stand: Halle B1, Nr. 402

Mehr Infos unter: www.analytica.de

2.5.–4.5. Schöntal
1st International Symposium on Glycovirolgy, Info: www.virocarb-symposium.de

4.5. Berlin
Weiterbildungstag für Technische Angestellte – Workshops und Methoden in den Life Sciences, Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_weiterbildungstag

5.5.–8.5. Hamburg
Translating Translation: From Basic Mechanisms to Molecular Medicine – 38th Blankenese Conference, Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese-conferences

7.5. Berlin
Bioinformatics Meeting: Big Data for Genomics and Medicine, Info: www.healthcapital.de/biotechnologie/termin/details/bioinformatics-meeting

7.5.–10.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: DNA Replication – From Basic Biology to Disease, Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-02

8.5.–9.5. Berlin
From Synapses to Circuits in Health and Disease – 6. Inter-Academy Symposium (IAS) der Leopoldina und der Israel Academy of Sciences and Humanities, Info: www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2557

9.5.–12.5. Alpbach (AT)
3rd European Calcium Channel Conference, Info: www.uibk.ac.at/pharmazie/pharmakologie/eccc

10.5.–11.5. Frankfurt/M.
12th International Conference on Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Info: <http://tissuescience.euroscicon.com>

10.5.–12.5. Frankfurt/M.
22nd International Conference on Immunology and Evolution of Infectious Diseases, Info: <http://immunology-infectious-diseases.euroscicon.com>

10.5.–12.5. Frankfurt/M.
27th International Conference on Oncology Research & Cancer Stem Cells, Info: <https://oncologyresearch.conferenceseries.com>

10.5.–12.5. Frankfurt/M.
23rd World Congress on Clinical and Vaccine Immunology: Systems Immunology for Improved Vaccines, Info: <http://immunology.euroscicon.com>

14.5.–17.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Liquid Phase Separation, Info: www.embl.de/training/events/2018/CHB18-01

15.5. Marburg
World of Viruses in Nature, Biotechnology and Medicine – Symposium, Info: <http://synmikro.com/news/events>

15.5.–17.5. Mainz
Pushing Frontiers in Cancer Immunotherapy – 16th Annual Meeting of the Association for Cancer Immunotherapy (CIMT 2018), Info: www.meeting.cimt.eu

16.5.–19.5. Göttingen
11th Molecular Biology of Hearing and Deafness Conference, Info: www.mhhd2018.de/index.html

21.5.–23.5. Wien (AT)
16th International Pharmaceutical Microbiology and Biotechnology Conference, Info: <https://pharmaceuticalmicrobiology.conferenceseries.com/>

22.5.–25.5. Wien (AT)
Global Genome Biodiversity Network (GGBN) Conference 2018, Info: <https://meetings.ggbn.org/conference/ggbn/2018>

23.5.–30.5. Heidelberg
EMBL Conference: BioMalPar XIV – Biology and Pathology of the Malaria Parasite, Info: www.embl.de/training/events/2018/BMP18-01

24.5.–26.5. Berlin
102. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Info: www.pathologie-kongress.com

26.5.–1.6. Les Diablerets
Gordon Research Seminar and Conference on NOX Family NADPH Oxidases, Info: www.grc.org/programs.aspx?id=14988

LABORMEDIZIN

Das Fundament für Diagnose und Therapie

DEUTSCHER KONGRESS FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN



15. Jahrestagung der DGKL
 3. Fachtagung für Biomedizinische Analytik
 26.-29. September 2018, Mannheim

DGKL Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

DVA Deutscher Verband für Technologie-Transfer und Analytik e.V.

Congress Center Rosengarten
 laboratoriumsmedizin2018.de

Kongresspräsidium

Prof. Dr. med. Hannsjörg Baum
 Regionale Kliniken Holding RKH GmbH
 Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Orth
 Marienhospital Stuttgart
 Prof. Dr. med. Eberhard Wieland
 Klinikum Stuttgart

ABSTRACT
 DEADLINE

15. JUNI 2018

Kongressagentur
m:con
 VISION INTO CONVENTIONS

27.5.–30.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Microtubules – From Atoms to Complex Systems, Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-04

2.6.–8.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Environmental Endocrine Disruptors, Info: www.grc.org/programs.aspx?id=12744

3.6.–5.6. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Design, Mechanism, Function, Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-05

4.6.–5.6. Berlin
8th World Convention on Stevia, Info: <https://wso-site.com>

4.6.–8.6. Hannover
Keystone Symposia Conference: One Million Genomes – From Discovery to Health, Info: www.kestonesymposia.org/18G1

5.6.–7.6. Freiburg
Dechema Conference on 3D Cell Culture 2018, Info: http://dechema.de/en/3DCC_2018-p-20061890.html

5.6.–7.6. Rüdeshheim
Beilstein Bozen Symposium 2018 – Information and Noise: Chemistry, Biology and Evolution Creating Complex Systems, Info: www.bozen.beilstein-symposia.org

7.6.–9.6. Heidelberg
EMBL Conference on Hematopoietic Stem Cells: From the Embryo to the Aging Organism, Info: www.embl.de/training/events/2018/EHT18-01

8.6.–9.6. Düsseldorf
2nd International Symposium for Molecular Medicine (ISMM 2018), Info: <http://momi.de/en/symposium-2018>

10.6.–14.6. Aachen
15th International Symposium on Dendritic Cells, Info: www.dc-2018.com

10.6.–15.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference on Connecting Volatiles and the Climate System from Leaf to Planet, Info: www.grc.org/biogenic-hydrocarbons-and-the-atmosphere-conference/2018

11.6.–14.6. Berlin
19th International Conference on Bacilli & Gram-Positive Bacteria, Info: www.bacillus-2017.de

11.6.–15.6. Frankfurt/M.
Achema 2018, Info: www.achema.de

16.6.–22.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Transglutaminases in Human Disease Processes, Info: www.grc.org/programs.aspx?id=14565

17.6.–21.6. Dresden
Conference on B Cells: Mechanisms in Immunity and Autoimmunity, Info: www.keystonesymposia.org/18E4

21.6.–23.6. Hannover
Individualized Infection Medicine: The Future is Now – Herrenhausen Symposia, Info: [www.volkswagenstiftung.de/veranstaltungskalender.html](http://www.volksswagenstiftung.de/veranstaltungskalender.html)

23.6.–29.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Bioinspired Materials, Info: www.grc.org/programs.aspx?id=15060

24.6.–27.6. Heidelberg
EMBO/EMBL Symposium: Innate Immunity in Host-Pathogen Interactions, Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-06

24.6.–28.6. München
Metabolic Engineering Conference 12 – Systems Metabolic Engineering for Superior Bio-Production, Info: www.aiche.org/sbe/conferences/metabolic-engineering-conference/2018

24.6.–29.6. Lindau
68th Lindau Nobel Laureate Meeting – Nobel Laureates Meet Young Scientists, Info: www.lindau-nobel.org

25.6.–27.6. München
The 18th Adrenal Cortex Conference, Info: <https://sites.google.com/site/adrenalcortexconference>

27.6.–29.6. Freiburg
International Conference on Immunology, Immunodeficiency and Immunotherapy, Info: www.uniklinik-freiburg.de/international-immunology

30.6.–6.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Intrinsically Disordered Proteins, Info: www.grc.org/programs.aspx?id=14533

1.7.–4.7. Genf (CH)
18th European Congress on Biotechnology, Info: www.ecb2018.com

1.7.–4.7. Lugano (CH)
11th Frontiers in Immunology Research – International Conference, Info: www.firmweb.com/2016-conference

2.7.–3.7. Wien (AT)
3rd International Conference on Plant Biotic Stresses and Resistance Mechanisms, Info: <http://viscea.org>

4.7.–6.7. Bremen
7th International Conference on Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC 2018): The Power of Systems Medicine, Info: www.sbmc2018.de

5.7.–6.7. Wien (AT)
5th International Conference on Plant Abiotic Stress Tolerance, Info: <http://viscea.org>

5.7.–7.7. Wien (AT)
Spreading the New Trends in Immunology, Info: <http://immunology.euroscicon.com>

7.7.–11.7. Berlin
11th FENS Forum of Neuroscience (Federation of European Neurosciences Societies), Info: <http://forum2018.fens.org>

9.7.–10.7. Wien (AT)
International Conference on Plant Physiology and Biochemistry, Info: <http://viscea.org>

12.7.–13.7. Wien (AT)
4th International Conference on Plant Genetics and Breeding Technologies, Info: <http://viscea.org>

Workshops

12.3.–13.3. Berlin
3rd International Workshop on Interactions Between Crop Plants and Human Pathogens, Info: www.julius-kuehn.de/veranstaltungen

13.3.–15.3. Innsbruck
Cognitive Systems for Non-Specialists – 1st HBP (Human Brain Project) Curriculum Workshop Series, Info: <https://education.humanbrainproject.eu/web/cognitive-systems-workshop>

15.3. Berlin
Workshop Synthetische Biologie – ein Blick in die Zukunft, Info: www.scheringstiftung.de

15.3.–16.3. Heidelberg
Behavioral Testing in Rodents – Workshop der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG), Info: http://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2018

15.3.–17.3. Potsdam
7th Translational Immunology School (TIS), Info: <http://web.dgfi.org/translational-school/2018/index.html>

18.3.–21.3. Heidelberg
EMBO Workshop: Microglia 2018, Info: www.embl.de/training/events/2018/GLI18-01

18.3.–23.3. Ettal
14th Spring School on Immunology, Info: <http://web.dgfi.org/spring-school>

26.3.–28.3. Berlin
SignGene Winter School, Info: www.mdc-berlin.de/node/66592

8.4.–11.4. Les Diablerets (CH)
EMBO Workshop: Perspectives on Skin Cancer Prevention, Info: <http://meetings.embo.org/event/18-skin-cancer>

12.4.–13.4. Berlin
4th Non-Coding RNA & Epigenetic Regulation in Immune Cells Workshop, Info: www.drfs.de/veranstaltungen/rna-meeting

13.4.–14.4. Fuschl am See (AT)
14th International CLL Workshop and 4th International CCS Workshop, Info: www.cancercluster-salzburg.at

15.4.–17.4. Heidelberg
EMBO Workshop: Integrating Systems Biology – From Networks to Mechanisms to Models, Info: www.embl.de/training/events/2018/ISB18-01

22.4.–26.4. Ascona (CH)
9th International Ascona Workshop on Cardiomyocyte Biology, Info: www.cardioascona.ch

23.4.–25.4. Mainz
Multiple Target Identification in the Nervous System – Workshop der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG), Info: http://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2018

7.5.–9.5. Bad Herrenalb
20. Bad Herrenalber Barriere- und Transportertage, Info: <https://sites.google.com/site/transportertage>

3.6.–6.6. Gatersleben
EMBL Workshop: 6th International Meeting on Plant Genome Stability and Change, Info: www.ipk-gatersleben.de/meetings/plant-genome-stability-and-change

10.6.–14.6. Ascona (CH)
Workshop on Bacterial Persistence and Antimicrobial Therapy, Info: www.biozentrum.unibas.ch/bpat2018

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE UND IMMUNOLOGIE

13.3.–14.3. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs SDS-PAGE, Info: www.promocell-academy.com

13.3.–14.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: ELISA, Info: www.lab-academy.de

15.3.–16.3. Heidelberg
Promocell Academy: Labor-Kompaktkurs Western Blot, Info: www.promocell-academy.com

15.3.–16.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Western Blot, Info: www.lab-academy.de

19.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Antikörper, Info: www.lab-academy.de

20.3.–21.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Spezielle und angewandte Immunologie, Info: www.lab-academy.de

22.3.–23.3. München
Lab-Academy-Grundkurs: Proteinbiochemie und Proteinanalytik, Info: www.lab-academy.de

12.4.–13.4. Heidelberg
Promocell Academy: Proteinreinigung- und Analysemethoden, Info: www.promocell-academy.com

12.4.–13.4. München
Lab-Academy-Grundkurs: Allgemeine Immunologie, Info: www.lab-academy.de

16.4.–18.4. Essen
DIW-Seminar: Klinische Chemie und Pathobiochemie, Info: www.diw-mta.de

21.4. Lübeck
DVTA-Seminar: Moderner Einsatz der Immunhistochemie (Grundkurs), Info: www.dvta.de/startseite/seminare

2.5.–4.5. Heidelberg
Promocell Academy: Proteinaufarbeitung – Vom Fermentor zur reinen Substanz, Info: www.promocell-academy.com

BIOCHEMIE UND IMMUNOLOGIE

17.5.–18.5. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Auswertung und Analyse von Proteinen mit Western Blot, Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/analyse-von-proteinen

28.5.–29.5. Berlin
Klinkner-Seminar: ELISA-Technologie: Etablierung, Optimierung und Validierung, Info: www.klinkner.de

4.6.–5.6. München
Lab-Academy-Grundkurs: ELISA, Info: www.lab-academy.de

BIOTECHNOLOGIE

26.3.–21.12. Berlin
CQ-Weiterbildung: Labormethoden der Biotechnologie, Info: www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences

19.4. Frankfurt/M.
Dechema-Kurs: Cyclovoltammetrie – Grundlagen, Interpretation und Fehlerquellen, Info: <http://dechema-dfi.de/Cyclovoltammetrie.html>

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

10.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs für die Qualitätskontrolle, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

10.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

10.4.–11.4. München
Dr.-Bichlmeier-Kombi-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie und moderne Anwendungen, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

11.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Massenspektrometrie für Anwender – Moderne MS-Techniken, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

11.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC – Troubleshooting und Methodenentwicklung, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

11.4. München
Klinkner-Seminar: LC/MS-Kopplung (Messepecial analytica), Info: www.klinkner.de

12.4. München
Klinkner-Seminar: Laborautomation für die Massenspektrometrie (Messepecial analytica), Info: www.klinkner.de

17.4.–18.4. Darmstadt
VWR-Schulung: HPLC-Grundkurs, Info: <https://de.vwr-cmd2.com/pub/ep/cal?s=10002>

19.4. Darmstadt
VWR-Schulung: HPLC-Troubleshooting, Info: <https://de.vwr-cmd2.com/pub/ep/cal?s=10002>

14.5. Heidelberg
Promocell Academy: Protein- und Peptidanalytik mit MALDI-TOF MS und ESI-Quadrupol MS, Info: www.promocell-academy.com

15.5. Heidelberg
Promocell Academy: Quantitative Massenspektrometrie in der Proteomanalytik, Info: www.promocell-academy.com

IN SILICO

2.5.–4.5. Heidelberg
EMBL Course: Data Carpentry, Info: www.embl.de/training/events/2018/DTC18-01

5.6.–8.6. Heidelberg
EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis, Info: www.embl.de/training/events/2018/DAT18-01

MIKROBIOLOGIE

20.3.–23.3. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Mikrobiologie, Info: www.lab-academy.de

6.4.–7.4. Potsdam
DIW-Seminar: Repetitorium Mykologie, Info: www.diw-mta.de

14.4. Dortmund
DVTA-Fortbildung für MTAs: 10. Dortmunder Mikrobiologie-Tag, Info: <https://dvta.de/10-dortmunder-mikrobiologie-tag>

23.4.–26.4. Berlin
DIW-Seminar: Angewandte Infektionsepidemiologie – Hygienemanagement, Info: www.diw-mta.de

23.4.–30.4. Heidelberg
EMBO Practical Course: Microbial Metagenomics – A 360° Approach, Info: www.embl.de/training/events/2018/MET18-01

MOLEKULARBIOLOGIE

12.3.–23.3. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Grundkenntnisse der Molekularbiologie, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/uebersicht.html>

13.3.–14.3. München
Lab-Academy-Grundkurs: PCR-Basiswissen für die Praxis, Info: www.lab-academy.de

13.3.–16.3. Berlin
EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop, Info: www.ecseq.com

15.3. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Auswertung medizinischer Sequenzdaten, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/180.html>

19.3.–20.3. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Real-Time-PCR, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/215.html>

MOLEKULARBIOLOGIE

20.3.–23.3. Heidelberg
EMBL Course: RNA Sequencing Library Preparation – How Low Can You Go?, Info: www.embl.de/training/events/2018/NEB18-01

21.3.–23.3. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Epigenetik und Fragmentlängenanalyse, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/145.html>

22.3.–23.3. Heidelberg
Promocell Academy: Laborkurs Multiplex PCR, Info: www.promocell-academy.com

10.4.–11.4. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Klonierungstechniken, Info: www.lab-academy.de

10.4.–11.4. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Sequenzauflösung und Sequenzanalyse, Info: www.lab-academy.de

12.4. München
Klinkner-Seminar: Automation in der Genomanalyse (Messspecial analytica), Info: www.klinkner.de

16.4.–17.4. Heidelberg
Promocell Academy: Laborkurs DNA-Sequenzierung, Info: www.promocell-academy.com

16.4.–20.4. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Molekularbiologie, Info: www.lab-academy.de

16.4.–27.4. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Grundkenntnisse der Molekularbiologie, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/uebersicht.html>

18.4.–20.4. Heidelberg
EMBL Course: Next Generation Sequencing – Whole Genome Sequencing Library Preparation, Info: www.embl.de/training/events/2018/ILL18-01

19.4. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Auswertung medizinischer Sequenzdaten, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/180.html>

MOLEKULARBIOLOGIE

19.4.–20.4. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Real Time PCR und Digital PCR, Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr

19.4.–20.4. München
Lab-Academy-Intensivkurs: PCR, Info: www.lab-academy.de

23.4.–24.4. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Real-Time-PCR, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/215.html>

23.4.–25.4. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction, Info: www.ecseq.com

24.4.–27.4. Heidelberg
EMBL Course: Next Generation Sequencing – RNA Sequencing Library Preparation, Info: www.embl.de/training/events/2018/ILL18-02

25.4.–26.4. Heidelberg
Promocell Academy: Klonierungsstrategien, Info: www.promocell-academy.com

25.4.–27.4. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Epigenetik und Fragmentlängenanalyse, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/145.html>

4.5.–15.5. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Grundkenntnisse der Molekularbiologie, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/uebersicht.html>

14.5.–18.5. Heidelberg
EMBL Course: Single Cell RNA Sequencing, Info: www.embl.de/training

15.5.–16.5. München
Lab-Academy-Grundkurs: Realtime-PCR, Info: www.lab-academy.de

16.5.–18.5. Heidelberg
Promocell Academy: Real Time PCR-Basiskurs, Info: www.promocell-academy.com

25.5. Berlin
Akademie Gläsernes Labor – Epigenetik: Beeinflusst die Umwelt unser Erbgut, Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_crisprcas

MOLEKULARBIOLOGIE

7.6. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Auswertung medizinischer Sequenzdaten, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/180.html>

7.6.–8.6. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Next-Generation-Sequencing, Info: www.lab-academy.de

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

12.3.–15.3. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Zellkultur, Info: www.promocell-academy.com

15.3.–16.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Pflanzenzellkultur, Info: www.lab-academy.de

20.3. Hamburg
Eppendorf Training: Dosiersysteme im Labor – Grundlagen, Wartung und Qualitätssicherung, Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

20.3.–21.3. Göttingen
Sartorius-Training: Crossflow Filtration, Teil 1 (Deutsch), Info: www.sartorius.de/sartoriusDE/de/EUR/services/sartorius-training

20.3.–21.3. Martinsried
Ibidi Laborkurs: Zellkultur unter Flussbedingungen mit Lebendzellmikroskopie, Info: <https://ibidi.com/content/39-practical-courses>

21.3.–23.3. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur Troubleshooting, Info: www.promocell-academy.com

22.3. Göttingen
Sartorius-Training: Crossflow Filtration, Teil 2 (Deutsch), Info: www.sartorius.de/sartoriusDE/de/EUR/services/sartorius-training

26.3.–27.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Viraler Gentransfer, Info: www.lab-academy.de

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

26.3.–29.3. Bergisch-Gladbach
MACS Academy: MACSQuant Analyzer Instrument Training, Info: www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx

27.3.–29.3. Heidelberg
Promocell Academy: Angiogenese-Modelle, Info: www.promocell-academy.com

8.4.–14.4. Heidelberg
EMBO Practical Course: Extracellular Vesicles – From Biology to Biomedical Applications, Info: www.embl.de/training/events/2018/EX018-01

10.4.–11.4. Heidelberg
Eppendorf/EMBL-Seminar: Transgenic Animals – Micromanipulation Techniques, Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

10.4.–11.4. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Grundlagen der Licht- und Fluoreszenzmikroskopie, Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/198.html>

10.4.–13.4. Heidelberg
Promocell Academy: Laborkurs Allgemeine Zellkultur, Info: www.promocell-academy.com

12.4.–13.4. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikroskopieren mit Licht- und Fluoreszenzmikroskopie, Info: www.lab-academy.de

17.4.–20.4. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs 3D-Zellkultur, Info: www.promocell-academy.com

18.4.–19.4. Heidelberg
Promocell Academy: Zell-Authentifizierung, genetische Stabilität und Nachweis von Kontaminationen, Info: www.promocell-academy.com

23.4.–24.4. Heidelberg
Promocell Academy: Immunhistochemie Färbemethoden, Info: www.promocell-academy.com

23.4.–27.4. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Zellkultur, Info: www.lab-academy.de

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

25.4.–26.4. Martinsried
Ibidi Lab Course on Chemotaxis Assays and Video Microscopy,
 Info: <https://ibidi.com/content/39-practical-courses>

25.4.–27.4. Bergisch-Gladbach
MACS Academy: CliniMACS Prodigy TCT User Training,
 Info: www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx

26.4.–27.4. Heidelberg
Promocell Academy: Primärzellkultur Basiskurs, Info:
www.promocell-academy.com

3.5.–4.5. Heidelberg
Promocell Academy: Zellanalyse – Live, Markerfrei und Nichtinvasiv, Info:
www.promocell-academy.com

7.5.–9.5. Heidelberg
Promocell Academy: Qualitätsmanagement in der Zellkultur,
 Info: www.promocell-academy.com

14.5.–18.5. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Molekulare Zellbiologie,
 Info: www.lab-academy.de

16.5.–18.5. Heidelberg
Promocell Academy: Aufbaukurs Zellkultur, Info:
www.promocell-academy.com

29.5.–30.5. Göttingen
Sartorius-Training: Sterilization and Integrity Testing of Membrane Filters (Englisch),
 Info: www.sartorius.de/sartoriusDE/de/EUR/services/sartorius-training

4.6.–8.6. Heidelberg
EMBL Course: Hands-on Flow Cytometry – Learning by Doing!,
 Info: www.embl.de/training/events/2018/CYT18-01

5.6. Hamburg
Eppendorf Training: Dosiersysteme im Labor – Grundlagen, Wartung und Qualitätssicherung,
 Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

6.6.–7.6. Heidelberg
Promocell Academy: Zellviabilitäts-, Proliferations- und Toxizitätstests,
 Info: www.promocell-academy.com

6.6.–8.6. München
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur,
 Info: www.lab-academy.de

7.6. Göttingen
Sartorius-Training: Filter Optimization and Scale-up (Deutsch),
 Info: www.sartorius.de/sartoriusDE/de/EUR/services/sartorius-training

7.6. Hamburg
Eppendorf/Promega-Training: Zellkultur – Theorie und Praxis, Info:
www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

RANDGEBIETE

12.3.–14.3. Tübingen
AGGE-Kurs: Labordiagnostik in den Tropen, Info: www.agge-akademie.de

23.3.–24.3. München
Intensivkurs Neuroanatomie / Munich Brain Course, Info: www.intensivkurs-neuroanatomie.de

12.4. Basel (CH)
Diagnostikkurse in medizinischer Parasitologie: Darmprotozoen,
 Info: www.swisstph.ch/de/courses

16.4.–17.4. Würzburg
AGGE-Kurs Stuhlparasiten: Mikroskopie und Diagnostik von Gewebe- und Darmparasiten,
 Info: www.agge-akademie.de

18.4.–20.4. Würzburg
AGGE-Seminar: Malaria und andere Blutparasiten,
 Info: www.agge-akademie.de

26.4. Basel (CH)
Diagnostikkurse in medizinischer Parasitologie: Malaria,
 Info: www.swisstph.ch/de/courses

17.5. Basel (CH)
Diagnostikkurse in medizinischer Parasitologie: Blutparasiten,
 Info: www.swisstph.ch/de/courses

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

12.3.–15.3. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders, Info:
<http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

15.3. Mannheim
DHV-Seminar: Drittmittelinwerbung und -verwaltung,
 Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

15.3.–16.3. Bonn
DHV-Seminar: Bewerbung und Berufung für Natur- und Ingenieurwissenschaftler,
 Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

19.3. Berlin
SB Sciencemanagement Training: Impact your H2020-SC1-DTH-2018-2020 Proposal, Info: <http://sb-sciencemanagement.com/training>

22.3.–23.3. Bonn
DHV-Seminar: Rhetorik in der Lehre,
 Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

9.4.–11.4. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

10.4. München
Klinkner-Seminar: Exakt pipettieren und Pipetten richtig kalibrieren (Messepecial analytica),
 Info: www.klinkner.de

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

16.4.–19.4. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders, Info:
<http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

26.4. Mannheim
DHV-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur,
 Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

27.4. Bonn
DHV-Seminar: Wissenschaftliches Fehlverhalten,
 Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

27.4.–29.4. Bad Staffelstein
DHV-Seminar: Medientraining für Wissenschaftler, Info:
www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

7.5.–9.5. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

14.5.–17.5. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders, Info:
<http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

28.5.–30.5. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Veranstaltungen“. Kurze Terminhinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Merzhauser Straße 177, 79100 Freiburg
 E-Mail: verlag@laborjournal.de

Vorträge, Seminare, Kolloquien

BASEL

Mittwoch, 14. März 2018
17:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Klingelbergstr. 70, Raum 103, C. Funk, Basel: **Is drug-induced liver injury (DILI) predictable? Interplay of mechanisms, exposure and patient-specific factors**

Mittwoch, 4. April 2018
17:00 Uhr, Seminar, Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1, T. Junt, Basel: **Translational research supports target validation and clinical study design for autoimmune diseases**

Dienstag, 27. März 2018
17:15 Uhr, Vortrag, Unispital, Klinikum 2, Petersgraben 4, 2. OG, DIM-Konferenzraum, D. Wüthrich, Basel: **Potential von Whole Genome Sequencing in der Analyse von bakteriellen Pathogenen**

BERLIN

Dienstag, 13. März 2018
9:15 Uhr, Seminar, Deutsches Rheumaforschungszentrum, Charitéplatz 1, EG, SR 1+2, D. C. Hernandez, Berlin: **Induction of human innate lymphoid cell differentiation**

14:00 Uhr, Seminar, MDC, Communications Center, Robert-Rössle-Str. 10, D. Marks, Harvard (USA): **Learning the secrets of sequences with deep generative models**

16:15 Uhr, Seminar, Freie Universität, Takustr. 6, T. Stuhlmann, Berlin: **Physiological and pathological roles of VRAC in pancreas and CNS**

Donnerstag, 15. März 2018
19:00 Uhr, Vortrag, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Akademiegebäude am Gendarmenmarkt, Leibniz-Saal, Markgrafenstr. 38, Leibniz-Saal, P. Schaper-Rinkel, Wien: **Visionen der Synthetischen Biologie – Warum Zukunftstechnologien Imagination brauchen**

Dienstag, 20. März 2018
9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2, J. Ninnemann, Berlin: **Microbiota control by the immune system and its relevance for the treatment of chronic inflammation**

Dienstag, 10. April 2018
9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charitéplatz 1, EG, SR 1+2, A. Wiedemann, Berlin: **BCR signaling in BM PC**

14:00 Uhr, Seminar, MDC, Communications Center, Robert-Rössle-Str. 10, M. Nicodemi, Neapel (Italien): **Mapping chromatin in 4D and implications to human diseases**

Mittwoch, 28. März 2018
12:15 Uhr, Seminar, Inselspital, INO F-703, J. H. Niess, Basel: **IL-20 cytokines in intestinal diseases**

17:00 Uhr, Seminar, Inst. f. Pathologie, Murtenstr. 31, Eingang 43A, Mikroskopie-HS, S. Luther, Lausanne: **Stromal cell niches in secondary lymphoid organs: How they develop and function in adaptive immunity**

Dienstag, 10. April 2018
12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Physiologie, Bühlplatz 5, SR 259, F. Eich, Hamburg: **Clearing technologies for large volume imaging**



In ihren radikalsten Entwürfen will die Synthetische Biologie Lebewesen mit völlig neuen Funktionen schaffen: Organismen, die Giftstoffe detektieren und unschädlich machen, Krebs effektiv bekämpfen oder Ausgangsstoffe für die Industrie synthetisieren. Die zukünftige Entwicklung der Synthetischen Biologie hängt jedoch von verschiedenen Faktoren ab, etwa politischen Rahmenbedingungen sowie gesellschaftlichen Ansprüchen. Welche Richtung die Synthetische Biologie nehmen könnte, erläutert Petra Schaper-Rinkel am 15. März in Berlin.

BERN

Dienstag, 13. März 2018
16:00 Uhr, Seminar, Inselspital, Institute of Pharmacology, SR INO F-703, G. Gorochoy, Paris (Frankreich): **Meta-genome-wide analysis of gut microbiota in human IgA deficiency**

Mittwoch, 21. März 2018
12:15 Uhr, Seminar, Inselspital, INO F-703, M. Irving, Lausanne: **T-cell engineering approaches for improving cancer immunotherapy**

Dienstag, 27. März 2018
12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Physiologie, Bühlplatz 5, SR 259, F. Eich, Hamburg: **Choose the right objective**

ERLANGEN

Mittwoch, 21. März 2018
17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Institut, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, T. Weinkopff, Little Rock (USA): **The role of vascular remodeling during *Leishmania* infection**

Dienstag, 27. März 2018
17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Institut, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, A. Simmons, Oxford (England): **Mapping mucosal pathology in inflammatory bowel disease using single cell approaches**

FRANKFURT

Donnerstag, 15. März 2018
11:00 Uhr, Seminar, MPIBP, Max-von-Laue-Str. 3, G. Nagel, Würzburg: **Channelrhodopsin *et al.* – Microbial and engineered photoreceptors for optogenetic applications**

15:30 Uhr, Seminar, Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, HS, T. Renné, Hamburg: **The contact system at the crosstalk of coagulation, inflammation and innate immunity**

FREIBURG

Dienstag, 13. März 2018
17:15 Uhr, Vortrag, Bernstein Center, Hansastr. 9a, HS, S. Löwel, Göttingen: **The dynamic architecture of the adult visual cortex: How to keep my brain young?**

Donnerstag, 15. März 2018
13:00 Uhr, Seminar, MPI IE, Stübeweg 51, BT VII, EG, HS, L. Scorrano, Padua (Italien): **Keeping mitochondria in shape: A matter of life and death**

Donnerstag, 22. März 2018
13:00 Uhr, Seminar, MPI-IE, Stübeweg 51, HS, R. Morimoto, Evanston (USA): **The biology of proteostasis in aging and neurodegenerative disease**

GÖTTINGEN

Donnerstag, 15. März 2018
13:00 Uhr, Seminar, MPI BPC, Faßberg, Tower IV, 2. OG, SR, S. Murphy, Oxford (England): **The mysterious world of Pol II CTD kinases**

GREIFSWALD

Sonntag, 11. März 2018
14:00 Uhr, Vortrag, Botanischer Garten, Münterstr. 2, C. Schöner, Greifswald: **Fleischfresser oder doch Vegetarier? Kannenpflanzen und ihre vielfältigen Strategien der Nährstoffgewinnung**



2002 entdeckte die Gruppe von Georg Nagel mit Channelrhodopsin-1 den ersten lichtgesteuerten Ionenkanal. Ein Jahr später zeigte die Gruppe, dass sich Membranen mithilfe des lichtgesteuerten Ionenkanals Channelrhodopsin-2 (ChR2) depolarisieren lassen und begründete damit die Optogenetik. Seit diesen Anfängen ergänzten Optogenetiker ihren Werkzeugkoffer mit verschiedenen natürlichen und teilweise synthetischen lichtsensitiven Proteinen. Wie sie diese für optogenetische Experimente einsetzen, erklärt Georg Nagel, am 15. März in Frankfurt.

HALLE

Donnerstag, 15. März 2018

18:00 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Physiologische Chemie, Hollystr. 1, 1. OG, SR III, D. O. Fürst, Bonn: **Regulation of myofibrillar protein dynamics**

HAMBURG

Freitag, 16. März 2018

13:00 Uhr, Seminar, EMBL, c/o DESY, Geb. 25A, Notkestr. 85, SR 48e, M. Schroer, Hamburg: **Beyond standard bioSAXS**

Freitag, 23. März 2018

13:00 Uhr, Seminar, EMBL, c/o DESY, Geb. 25A, Notkestr. 85, SR 48e, A. Obarska, Hamburg: **Collagen fibril under stress: Insight from molecular dynamics simulations**

HEIDELBERG

Dienstag, 13. März 2018

14:00 Uhr, Seminar, EMBL, Meyerhofstr. 1, Small Operon, A. Mathelier, Oslo (Norwegen): **Multiple ways of altering the gene regulatory program in cancers – Focus on transcription factors, DNA methylation, and microRNAs**

Freitag, 16. März 2018

14:00 Uhr, Seminar, EMBL, Meyerhofstr. 1, Small Operon, P. Schwalie, Lausanne: **Fat cell differentiation – From adipogenic progenitor populations to transcriptional regulation of Pparg expression**

Dienstag, 20. März 2018

11:00 Uhr, Seminar, EMBL, Meyerhofstr. 1, Large Operon, A. Musacchio, Heidelberg: **Cell division – Learning from reconstitution**

Mittwoch, 21. März 2018

16:00 Uhr, Vortrag, NCT, Im Neuenheimer Feld 460, 2. OG, Konferenzraum 2/3, N. Steinebrunner, Heidelberg: **Pankreaskarzinom, HCC, CCC**

Donnerstag, 22. März 2018

14:03 Uhr, Seminar, DKFZ, Im Neuenheimer Feld 280, 3. OG, SR H2.03.068, G. Crossan, London: **Pre-meiotic germ cell development threatens genome integrity**

Mittwoch, 28. März 2018

13:00 Uhr, Vortrag, IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS 2, K. Allen, Heidelberg: **Impact of visual landmarks on the activity of grid cells and other spatially selective neurons of the medial entorhinal cortex**

KÖLN

Dienstag, 13. März 2018

12:00 Uhr, Seminar, CMMC, Robert-Koch-Str. 21, SR, M. Wolf, Köln: **Nephrolithiasis – neue Etiologien für eine alte Erkrankung**

Donnerstag, 15. März 2018

16:00 Uhr, Seminar, CECAD, Geb. 69, Joseph-Stelzmann-Str. 26, EG, HS, U. Thomas, Magdeburg: **A global role for neuropilin and basigin in cellular Ca²⁺ homeostasis: Case studies in flies and mice**

Donnerstag, 22. März 2018

16:00 Uhr, Seminar, CECAD, Geb. 69, Joseph-Stelzmann-Str. 26, EG, HS, U. Hartl, Martinsried: **Role of molecular chaperones in protein folding and quality control**

Freitag, 23. März 2018

13:00 Uhr, Seminar, CMMC, Robert-Koch-Str. 21, SR, D. G. Lupiáñez, Berlin: **Structural variation of mammalian genomes – Implications for disease and evolution**

Mittwoch, 28. März 2018

12:00 Uhr, Seminar, CECAD, Geb. 69, Joseph-Stelzmann-Str. 26, EG, HS, M. Graef, Köln: **Mitophagy and other autophagy systems**

LEIPZIG

Mittwoch, 14. März 2018

18:00 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, SR 306, M. Schulz-Siegmund, Leipzig: **Regeneration von Knochengewebe**

MAGDEBURG

Donnerstag, 22. März 2018

17:00 Uhr, SFB 854, Campus Medizinische Fakultät, Haus 10, Kinderklinik, HS, R. Kramann, Aachen: **Perivascular progenitors in fibrotic and cardiovascular disease**

MARBURG

Montag, 19. März 2018

13:15 Uhr, SFB 987, MPI f. terrestrische Mikrobiologie, Karl-v.-Frisch-Str. 10, HS, L. Eberl / A. Grundling / C. Voigt, Zürich / London / Cambridge: **Deadly conversation between bacteria / c-di-AMP signaling in *Staphylococcus aureus*: What makes, breaks and binds it / Genetic circuit design**

Montag, 9. April 2018

13:15 Uhr, SFB 987, MPI f. terrestrische Mikrobiologie, Karl-von-Frisch-Str. 10, HS, P. Freemont / R. Hershberg, London / Tel Aviv: **Unlocking the potential of synthetic biology – from DNA foundries to cell-free prototyping / From boom to bust – the dynamics of bacterial adaptation under prolonged resource limitation**

MÜNCHEN

Montag, 12. März 2018

18:15 Uhr, Vortrag, MDK Bayern, Haidenauplatz 1, Raum Nymphenburg, B. Wolf, München: **Vorausschau durch Rückschau – Versuch eines evolutiven Ansatzes**

Donnerstag, 15. März 2018

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPIB, T-Geb., HS, L. Jae, München: **Dissection of cellular processes with combinatorial knock-out genetics**

17:15 Uhr, Seminar, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12, A. Distelfeld, Tel Aviv (Israel):

Selection for uniform grain dimensions and germination during wheat domestication

Freitag, 16. März 2018

12:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Großhaderner Str. 2, Raum B00.019, N. Friedman, Cambridge (USA): **Sibling cooperation and interparental conflict in a seed: How plant mothers, fathers, and siblings behave during the act of reproduction in flowering plants**

Montag, 19. März 2018

11:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Neurobiologie, T-Geb., GHS, M. H. Ellisman, Ashburn (USA): **Revealing secrets hiding in plain sight**

16:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPIB, Raum D-111, Y. David, New York (USA):

Engineering chromatin states towards understanding epigenetic regulation

Mittwoch, 21. März 2018

17:15 Uhr, Seminar, BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N 01.017, R. Alon, Rehovot: **Distinct chemotactic cues and mechanical barriers for the transendothelial migration of leukocytes and tumor cells**

Donnerstag, 22. März 2018

11:00 Uhr, Vortrag, MPI f. Neurobiologie, Martinsried, Am Klopferspitz 18a, SR NQ 105, V. Ruta, New York (USA): **Mechanisms of adaptive behavior across moments and millennia**

MÜNCHEN

Mittwoch, 28. März 2018

17:15 Uhr, Seminar, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12, E. Buckler, New York (USA): **Breeding 4.0 – Designing new ways to feed the planet**

Donnerstag, 29. März 2018

17:15 Uhr, Seminar, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12, M. Joosten, Wageningen (Niederlande): **Identification and characterisation of a missing link in resistance protein function; SOBIR1 plays a central role in signaling by receptor-like proteins**

Donnerstag, 5. April 2018

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPIB, T-Geb., HS, F. Müller-Planitz, München: **Nucleosomes and nucleosome remodelers – an ancient innovation**

MÜNSTER

Donnerstag, 15. März 2018

12:00 Uhr, Universitätsklinikum, Albert-Schweitzer-Campus 1, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, C. Piciotto, Münster: **Nephrin signaling results in C3G-dependent Integrin $\beta 1$ activation**

Montag, 19. März 2018

17:00 Uhr, Vortrag, Medizinische Fakultät, Waldeyerstr. 15, HS, Uwe Pischel, Huelva (Spanien): **Fluorescent organoboron dyes as potential tools in bioimaging**



Kommt zum Science Slam!

15.03.2018: Karlsruhe
04.04.2018: Hamburg
11.04.2018: Köln
20.04.2018: Halle
25.04.2018: Berlin

Mehr Infos unter
www.scienceslam.de

Donnerstag, 22. März 2018

12:00 Uhr, Universitätsklinikum, Albert-Schweitzer-Campus 1, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, I. Finkemeier, Münster: **Beyond histones: Novel functions for acetylation discovered by mass spectrometry**

Montag, 26. März 2018

17:00 Uhr, Vortrag, Medizinische Fakultät, Waldeyerstr. 15, HS, C. Schultz, Heidelberg: **Chemical tools for visualizing and manipulating cell signaling**

Montag, 9. April 2018

17:00 Uhr, Vortrag, Medizinische Fakultät, Waldeyerstr. 15, HS, A. Akhmanova, Utrecht (Niederlande): **Control of cell architecture and motility by dynamic microtubules**

QUEDLINBURG

Dienstag, 20. März 2018

16:30 Uhr, Vortrag, JKI, Inst. f. Rebenzüchtung Geilweilerhof Siebdingen, Vortragsgeb., R. Gerhards, Hohenheim: **Sensorgestützte Unkrautbekämpfung**

REGENSBURG

Donnerstag, 15. März 2018

14:00 Uhr, Kolloquium, Biochemie-Zentrum, H 53, U. Schibler, Genf: **Daily oscillations in the liver**

Donnerstag, 22. März 2018

17:00 Uhr, Seminar, Uniklinikum, Medizinische Mikrobiologie, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, Bauteil D2, 2.OG, T. Weinkopff, Little Rock (USA): **The role of vascular remodeling during *Leishmania* infection**

TÜBINGEN

Montag, 26. März 2018

14:00 Uhr, Kolloquium, HIH, Otfried-Müller-Str. 27, SR 2.310, P. E. Castillo, New York (USA): **Long-term presynaptic plasticity – Novel functions and mechanisms**

WIEN

Dienstag, 13. März 2018

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, R. Bürger, Wien: **When does sexual selection drive divergence in parapatric populations?**

Donnerstag, 15. März 2018

11:00 Uhr, Seminar, IMBA/GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, HS, D. Weigel, Tübingen: **Genetics and epigenetics of adaptation to the abiotic environment**

14:00 Uhr, Seminar, IMBA/GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, HS, A. M. Arias, Cambridge (England): **The cellular basis of axial elongation in mammals: An *in vitro* approach**

Dienstag, 20. März 2018

11:00 Uhr, Seminar, IMP, Dr.-Bohr-Gasse 7, HS, D. Reinberg, New York (USA): **Epigenetics: One genome, multiple phenotypes**

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, J. Bergman, Wien: **Inference of population genetic parameters in putatively unselected sites**

Donnerstag, 29. März 2018

11:00 Uhr, Seminar, IMBA/GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, HS, J. Müller, Planegg: **Mechanisms of the polycomb/trithorax system for maintaining cell identity**

Dienstag, 3. April 2018

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, D. Matute, North Carolina (USA): **An experimental test of hybrid speciation in *Drosophila***

Dienstag, 10. April 2018

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, A. M. Jakšić, Wien: **Re-thinking a classic clinal trait: Pleiotropic consequences of thermally adaptive dopamine on pigmentation clines in *Drosophila***

WÜRZBURG

Montag, 12. März 2018

17:15 Uhr, Vortrag, Biozentrum, Hubland Süd, B1, HS A102, M. Byrne, Johannesburg (Südafrika): **Dung beetles as model experimental animals**

ZÜRICH

Montag, 12. März 2018

12:30 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32, R. Platt, Zürich: ***In vivo* gene editing and genetic screening with CRISPR-Cas systems**

17:00 Uhr, Vortrag, Uni Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G 201, S. Lüpold, Zürich: **Krieg der Spermien – Fortpflanzungsbiologie aus evolutionärer Sicht**

Dienstag, 13. März 2018

8:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie und Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05, M. Pagani, Zürich: **Spinal itch gating by synaptically released GRP**

12:00 Uhr, Seminar, Inst. f. Physiologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y23 K52, D. Rossinelli, Zürich: **High-end visualization and post-processing of terabyte sized image data**

12:15 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Raum Y03-G-85, S. Collins, Edinburgh (Schottland): **What makes a winner? The evolution of growth rate and competitive ability in high-nutrient environments**

12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. molekulare Lebenswissenschaften, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32, J. Dittman, New York (USA): **Molecular control of synaptic vesicle fusion**

Mittwoch, 14. März 2018

16:15 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y42 G53, O. Devuyst, Zürich: **Genetics of kidney disease: An evolutionary perspective**

Weitere Vorträge finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Veranstaltungen“. Gerne können Sie Ihre Veranstaltungshinweise an die Mailadresse „kalender@laborjournal-online.de“ schicken. Oder Sie tragen die Vorträge, Seminare etc. selbst auf unserer Webseite ein. Die Veröffentlichung ist kostenlos. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen berücksichtigen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind.

» www.laborjournal.de



Die Entstehung visueller Schaltkreise ist ein mehrstufiger Prozess, der sehr stark von Wechselwirkungen zwischen Zellen abhängt. Damit am Ende ein funktionsfähiges System herauskommt, das die Bildinformation des Auges verarbeiten kann, müssen verschiedene Ereignisse, wie zum Beispiel das Wachsen von Axonen oder die Ausbildung von Synapsen, koordiniert ablaufen. Eine Schlüsselrolle spielen hierbei Zelladhäsions-Moleküle, die das Wachsen von Nervenzellen fördern und regulieren. Wie sie die Entwicklung neuronaler Schaltkreise des visuellen Systems im Detail steuern, erklärt Robert Hindges am 19. März in Zürich.

Mittwoch, 14. März 2018

17:30 Uhr, Seminar, UniSpital, Klinik f. Neuroradiologie, R NORD 1, C307, M. Blatow, Basel: **Structural and functional imaging of the auditory cortex**

18:15 Uhr, Vortrag, Zoologisches Museum, Hauptgeb., Karl Schmid-Str. 4, HS K02 E-72a/b, A. Ernst, Hamburg: **Bryozoen – große Welt kleiner Tiere**

Montag, 19. März 2018

11:00 Uhr, Kolloquium, Botanisches Institut, Zollikerstr. 107, GHS, B. Dauphin, Zürich: **Evolution of the cryptic and polyploid moonwort ferns (*Botrychium*, Ophioglossaceae)**

12:30 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32, R. Hindges, London (GB): **The roles of synaptic adhesion molecules to shape functional visual circuits**

19:30 Uhr, Vortrag, Uni Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G 201, D. Schmidt, Zürich: **Autologe multipotente Stammzellen in der kardiovaskulären Medizin**

Dienstag, 20. März 2018

8:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05, B. Hew, Zürich: **Substrate landscape of epoxide hydrolases – Virus production and *in vivo* administration**

12:00 Uhr, Seminar, Inst. f. Physiologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y23 K52, F. Villars, Zürich: **Molecular mechanisms of MIC-1-induced anorexia: Is GLP-1 signalling involved?**

Dienstag, 20. März 2018

12:15 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Raum Y03-G-85, N. Maag, Zürich: **Density-dependent dispersal strategies in a cooperative breeder**

12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. molekulare Lebenswissenschaften, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32, P. Askjaer, Sevilla (Spanien): **Nuclear envelope proteins as regulators of chromatin organisation and gene expression**

Mittwoch, 21. März 2018

12:05 Uhr, Seminar, Balgrist Uni-Hospital, Forchstr. 340, SR OK B61, R. H. Hassan, Zürich: **Gait analysis online or offline, wired or wireless – First applications**

Montag, 26. März 2018

12:30 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32, W. Maass, Graz: **Searching for principles of brain computation**

18:15 Uhr, Vortrag, Uni Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G 201, S. Tyagarajan, Zürich: **Dynamic GABAergic inhibition shapes brain function**

Dienstag, 27. März 2018

8:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie und Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05, M. Dengler, Zürich: **Substrate landscape of epoxide hydrolases – Mass spectrometry analysis**

12:00 Uhr, Seminar, Inst. f. Physiologie, Winterthurerstr. 190, GSR, Y23 G52, A. Daryadel, Zürich: **Erythropoietin stimulates FGF23**

Dienstag, 27. März 2018

12:15 Uhr, Seminar, Uni Irchel, R Y03-G-85, M. Galipaud, Zürich: **Estimating variable importance with AIC: the statistical journey of an ecologist**

Mittwoch, 28. März 2018

11:15 Uhr, Seminar, Pflanzen- und Mikrobielle Biologie, Zollikerstr. 107, GHS, E. M. Sato, Zürich: **Cellular growth dynamics during female germline development**

12:05 Uhr, Seminar, Balgrist Uni-Hospital, Forchstr. 340, SR OK B61, V. Klamroth, Zürich: **ARMin, quo vadis?**

16:15 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y42 G53, J. D. Laman, Groningen (NL): **Multiple sclerosis and animal models: Pathogen experience on evolutionary and individual time scales**

Mittwoch, 4. April 2018

12:05 Uhr, Seminar, Balgrist Uni-Hospital, Forchstr. 340, SR OK B61, A. Canthomen, Zürich: **Lower extremity outcome measures – Development of a comprehensive assessment and pilot trials**

Montag, 9. April 2018

12:30 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32, A. Liesz, München: **Immunological mechanisms in stroke**

Dienstag, 10. April 2018

8:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05, K. Ferrari, Zürich: **Metabolic effects of forced locomotion-induced norepinephrine signalling in cortical astrocytes and neurons**

12:00 Uhr, Seminar, Inst. f. Physiologie, Winterthurerstr. 190, GSR, Y23 G52, A. Luciani, Zürich: **Endolysosome at the crossroads of physiology and disease**

12:15 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Y03-G-85, G. Baruah, Zürich:

Ecological and evolutionary factors underlying trait-dynamics affect predictability of population decline

12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. mol. Lebenswissenschaften, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32, M. Schuldiner, Rehovot (Israel): **Protein targeting to organelles – when the route is as important as the destination**

IMPRESSUM

Laborjournal 25. Jahrgang | Heft 3/2018

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer †
und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Merzhauser Straße 177
D-79100 Freiburg
Fax: +49-761-35738
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

Hofmann Infocom GmbH
Emmericher Str. 10
90411 Nürnberg

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10,
D-69469 Weinheim
Tel. +49-6201-290 92-0
Fax. +49-6201-290 92-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
Fax. +49-761-3 57 38
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:

Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: kalender@laborjournal-online.de

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-29 25 884
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Juliet Merz (-29 25 881)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

Copyright: rare@fotolia,
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Julia Eckhoff, Rafael Florés,
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher,
Sigrid März, Andrea Pitzschke, Mario
Rembold, Chris Schlag, Larissa Tetsch,
Annette Tietz, Hans Zauner

Bankverbindung:

Fidor-Bank
IBAN: DE42 7002 2200 0020 1347 47
BIC: FDDODEMXXX

Stellenanzeigen



International Max Planck
Research School
Molecular Biomedicine
and
Cells in Motion
Graduate School



Joint PhD program of the University of Münster and the Max Planck Institute for Molecular Biomedicine

16 PhD Positions in Münster (Germany): Imaging Cellular Processes and Disease

The joint graduate program of the **Excellence Cluster Cells in Motion (CiM)** and the **International Max Planck Research School – Molecular Biomedicine (IMPRS-MBM)** offers positions to pursue PhD projects in the areas of **biology, chemistry, physics, mathematics or computer science**. We are looking for young scientists with a vivid interest in **interdisciplinary** projects to **image cell dynamics** from the **subcellular to the patient level**. PhD projects range from the analysis of basic cellular processes to clinical translation, from the application of novel biophysical approaches and the generation of mathematical models to the development of new imaging-related techniques and compounds.

Research areas:

Cell and Molecular Biology • Developmental and Stem Cell Biology • Vascular Biology • Immunology • Microbiology • Neurobiology • In vivo Imaging • High Resolution Optical Imaging • Biophysics • Chemical Biology • Label Chemistry • Mathematical Modelling • and more

Applications for the PhD program can be submitted from **16 February – 13 April 2018**. Projects start in October 2018. Applications can **only** be submitted via our **online** system.

For online application and further information go to

www.cim-imprs.de

We offer 16 fully financed PhD positions. More positions financed by work contracts may be offered depending on availability. Excellent scientific and transferable skills trainings, competitive work contracts or tax-free fellowships as well as support with administrative matters, accommodation, and visas are part of the program. There are no tuition fees. The program language is English. We invite applications from highly qualified and motivated students of any nationality from biological sciences, chemistry, mathematics, computer sciences and physics. We are looking forward to your application for a PhD position in Münster.

Contact: cim-imprs@uni-muenster.de



ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 4-2018 (erscheint am 3.4.2018)	16.3.2018
Ausgabe 5-2018 (erscheint am 9.5.2018)	23.4.2018
Ausgabe 6-2018 (erscheint am 5.6.2018)	22.5.2018
Ausgabe 7/8-2018 (erscheint am 10.7.2018)	25.6.2018

Da wir im Serviceteil möglichst aktuell sein wollen, gilt hier ein besonderer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Aus technischen Gründen können wir leider keine genauen Termine nennen. In der Praxis wird es am einfachsten sein, Sie rufen uns an (0761-2925885) oder Sie schicken uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).

Rentschler
Biopharma

Wir suchen Laboranten/ Technische Assistenten (m/w)

Freuen Sie sich auf eine innovative, zukunftssichere Branche mit einem abwechslungsreichen Aufgabenfeld in folgenden Bereichen:

- Proteinaufreinigung Produktion
- Puffer- und Medienstation
- Zelllinienentwicklung
- Mikrobiologie
- Zellkultur



Passion for Performance

Wir bieten Ihnen ein vielseitiges Gesamtpaket an Sozialleistungen:

attraktive Vergütung, flexible Arbeitszeiten durch Gleitzeitkonten, hauseigene Kantine, betriebliches Gesundheitsmanagement und Altersvorsorge, betriebseigene Kinderkrippe

Rentschler Biopharma SE

Erwin-Rentschler-Str. 21 · 88471 Laupheim
www.rentschler-biopharma.com



Sie suchen
einen
neuen Job?



**Stellenangebote
auf www.laborjournal.de**

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.lasso?typus=3) bzw. über www.laborjournal.de. Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) oder reine Textanzeigen aufgeben. Gestaltete Anzeigen kosten 370,- Euro bzw. 490,- Euro im Premium-Format. Die Preise für Textanzeigen liegen zwischen 80,- und 250,- Euro, abhängig von der Zeichenzahl. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber. **Achtung:** Wenn Sie eine gestaltete Printanzeige aufgeben, ist eine vierwöchige Aufschaltung auf unserem Online-Stellenmarkt inklusive!

FMIFriedrich Miescher Institute
for Biomedical Research

INTERNATIONAL PhD PROGRAM

IN BASEL, SWITZERLAND

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on epigenetics, quantitative biology and neurobiology. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease.

Application information:
www.fmi.ch/phd

Application deadline:
May 1, 2018

Next deadline:
November, 2018

- > Epigenetics
- > Neurobiology
- > Quantitative biology

www.fmi.ch

Affiliated with the University of Basel

Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research



Sichere Diagnosen. Weltweit!

Auch für Ihren Job.

HUMAN bietet sichere Labordiagnostik in mehr als 160 Ländern. Wie wir das schaffen? Mit zuverlässigen Reagenzien und Analysensystemen. Und mit Mitarbeitern, die Kundenorientierung leben und zur Verbesserung der weltweiten Gesundheitsvorsorge beitragen. Freuen Sie sich auf ein wachsendes Unternehmen, in dem Sie Freiräume mit Entscheidungsfreude füllen können als

Gruppenleiter (m/w) Entwicklung Klinische Chemie

Standort Magdeburg

Das erwartet Sie:

Sie unterstützen nach entsprechender Einarbeitungszeit ein kompetentes Team bei der Entwicklung und Evaluierung von Reagenzien und Analysegeräten für die Klinisch-Chemische Diagnostik und begleiten den Transfer von Herstellungsprozessen in die Produktion. Daneben unterstützen Sie die Produktion mit Ihrem Know-how bei Fragestellungen, die außerhalb der täglichen Routine liegen.

Das erwarten wir:

- > Abgeschlossenes naturwissenschaftliches Studium im Bereich Life Science, gerne mit Promotion bzw. Berufspraxis in der wissenschaftlichen Arbeit.
- > Führungserfahrung.
- > Umfassendes Know-how im Bereich der Anwendung von klinisch-chemischen In-vitro Diagnostika auch im Umgang mit Analyseautomaten aus diesem Gebiet.
- > Sicherer Umgang mit MS Office (Excel, PowerPoint, Word) sowie mit CRM und Warenwirtschaftsprogrammen.
- > Im Idealfall Einblicke in einen Produktionsbetrieb (Produktionsplanung, Materialwirtschaft, Einkauf) der Diagnostikindustrie.
- > Freude daran, ein Team zu motivieren und weiterzuentwickeln.

Das klingt ganz nach Ihnen und einer Herausforderung, der Sie sich bei uns stellen wollen? Dann freuen Sie sich auf einen sicheren Arbeitgeber und attraktive Sozialleistungen. Profitieren Sie z. B. von Zuschüssen zur betrieblichen Altersvorsorge, einer privaten Krankenzusatzversicherung oder aber von der Teilnahme an einem für HUMAN abgestimmtem Lebensarbeitszeitmodell. Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann schicken Sie uns noch heute Ihre Bewerbung mit Angabe Ihrer Gehaltsvorstellung und des möglichen Eintrittstermins.

HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH

Herrn Dr. Thomas Langwieder
Stegelitzer Straße 3
39126 Magdeburg

Telefon: 0391-244700

E-Mail: GL-EntwicklungKC-MDBewerbung@human.de
www.human.de/jobs

human
Diagnostics Worldwide



Rheinland-Pfalz

LANDESUNTERSUCHUNGSAMT

Beim Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt die unbefristete Vollzeitstelle der

Leitung des Referates „Institut für Hygiene und Infektionsschutz (IHIS) Trier“

zu besetzen.

Die Einstellung erfolgt im Beamten- oder Beschäftigtenverhältnis (bis Besoldungsgruppe A 15 Landesbesoldungsgesetz oder vergleichbare Eingruppierung nach dem Tarifvertrag für den öffentlichen Dienst der Länder). Für Bewerberinnen und Bewerber im Beamtenverhältnis ist im Rahmen der Fluktuation bei Vorliegen der besoldungsrechtlichen Voraussetzungen die Besoldung nach A 16 erreichbar.

Nähere Angaben zum Aufgabenbereich, Anforderungsprofil sowie über das Landesuntersuchungsamt finden Sie auf der Homepage unter www.lua.rlp.de.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Herrn Dr. Vogt, Leiter der Abteilung Humanmedizin, Telefon 0261/ 9149-201.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen sind bis spätestens **13.04.2018** vorzugsweise per E-Mail zu richten an online.bewerbung@lua.rlp.de oder postalisch an das

Landesuntersuchungsamt
Abt. Zentrale Dienste
Referat 11
Mainzer Straße 112 • 56068 Koblenz

Land Rheinland-Pfalz **FAMILIEN-
FREUNDLICHER
ARBEITGEBER**



Hannover Biomedical Research School (HBRS)

PhD Opportunities in a First Class Research Environment



Hannover Biomedical Research School, as part of Hannover Medical School (MHH), invites applications for the above PhD studentships, to commence in October 2018. The three-year study programs, taught in English, are aimed at post-graduates in Medicine, Veterinary Medicine as well as those from Life Science fields. The PhD program "Regenerative Sciences" is also open to students from the various disciplines of Natural and Materials Sciences. As well as working on a research project, students also attend seminars, lab and soft-skill courses, congresses and summer schools. Successful candidates will be awarded a PhD, alternatively Dr. rer. nat. Scholarships are fully funded by the DFG (Excellence Initiative), MHH and partner institutes.

We are looking for highly-motivated candidates who have an active interest in one of the fields associated with one or more of the programs on offer. Excellent written and spoken English skills are required. With nearly two thirds of our students coming from outside Germany, international applicants are welcome. Deadline for completed applications is April 1st, 2018. Online applications are invited at www.mh-hannover.de/hbrs.html

MD/PhD "Molecular Medicine": The program aims to form a bridge between Science and the Clinic, in research as well as in teaching.

PhD "Infection Biology/DEWIN": Students focus on the main topics in Infection, Immunology, Microbiology, Virology and Cell Biology.

PhD "Regenerative Sciences": Research and teaching concentrate on basic topics in regenerative sciences, regeneration of the 4 organ systems covered in the Cluster of Excellence REBIRTH, additional organ systems, enabling technologies, regulations and processes involved in translation from bench to bedside, ethics.



In der Universitätsverwaltung, Dezernat IV C - Abteilung Arbeitssicherheit und Umweltschutz, ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt befristet auf 3 Jahre die Stelle einer/eines

Strahlenschutzbeauftragten

zu besetzen. Die Eingruppierung erfolgt je nach Qualifikation und Erfüllung der tariflichen Voraussetzungen bis Entgeltgruppe 14 des Tarifvertrages des Landes Hessen.

Die Philipps-Universität Marburg sucht für die Stilllegung eines komplexen Strahlenschutzbereichs eine qualifizierte Strahlenschutzbeauftragte/einen qualifizierten Strahlenschutzbeauftragten, die/der die Abwicklung des Bereiches eigenverantwortlich in enger Zusammenarbeit mit der Strahlenschutzbevollmächtigten vorantreibt. Wir bieten ein ebenso interessantes wie vielschichtiges Tätigkeitsfeld. Zu den Aufgaben gehören die Erstellung eines Freigabehandbuchs und eines Leistungsverzeichnisses. Des Weiteren gehören die Abgabe der radioaktiven Isotope an die Landesstelle und andere Abnahmestellen, die Freimessung des Inventars sowie die Organisation und Überwachung der Rückbauarbeiten zum Aufgabenbereich.

Vorausgesetzt werden ein abgeschlossenes Hochschulstudium (Diplom, Master oder vergleichbar) der Natur- oder Ingenieurwissenschaften sowie mehrjährige Erfahrung im Umgang mit offenen radioaktiven Isotopen sowie einschlägige Rechtskenntnisse der Strahlenschutzverordnung. Gewünscht ist die erworbene Fachkunde S4.2 nach StrSchV. Mehrjährige Erfahrungen auf dem Gebiet des Strahlenschutzes in kerntechnischen Anlagen oder im Bereich der Medizinphysik, Radiochemie bzw. Nuklearmedizin sind erwünscht. Erfahrungen in der Abwicklung von Strahlenschutzbereichen sind von Vorteil. Wir suchen eine zielorientierte Persönlichkeit mit Organisationstalent, die eine selbstständige und strukturierte Arbeitsweise, hohe Kommunikationskompetenz und Eigenmotivation mitbringt.

Wir fördern Frauen und fordern sie deshalb ausdrücklich zur Bewerbung auf. In Bereichen, in denen Frauen unterrepräsentiert sind, werden Frauen bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt. Bewerberinnen und Bewerber mit Kindern sind willkommen – die Philipps-Universität Marburg bekennt sich zum Ziel der familienfreundlichen Hochschule. Eine Besetzung des Arbeitsplatzes in Teilzeit (§ 9 Abs. 2 Satz 1 HGlG) sowie eine Reduzierung der Arbeitszeit sind grundsätzlich möglich. Bewerberinnen/Bewerber mit Behinderung im Sinne des SGB IX (§ 2 Abs. 2, 3) werden bei gleicher Eignung bevorzugt.

Wir bitten darum, Bewerbungsunterlagen nur in Kopie vorzulegen, da diese nach Abschluss des Verfahrens nicht zurückgesandt werden. Bewerbungs- und Vorstellungskosten werden nicht erstattet.

Bewerbungsunterlagen sind bis zum 30.03.2018 unter Angabe der Kennziffer UV-0017-dezIV-strahlen-2018 an die Präsidentin der Philipps-Universität Marburg, Biegenstraße 10, 35037 Marburg oder in einer PDF-Datei an bewerbung@verwaltung.uni-marburg.de zu senden.

Dunn Labortechnik GmbH

Wir suchen zum baldmöglichsten Termin eine/n

Produktmanager/in

Schwerpunkt Zellkultur, Chemie und/oder Life Sciences mit Interesse an Verkauf und Kundenbetreuung (Innendienst).

Sie sind mitverantwortlich für die Betreuung unserer Kunden aus der akademischen und industriellen Forschung und geben Hilfestellung bei Fragen zur Anwendung unserer Produkte (Geräte, Verbrauchsmaterialien, Immunoreagenzien).

Erfahrung im Labor mit mikro-, zell- oder molekularbiologischen Methoden ist von Vorteil. Mit zu Ihren Aufgaben gehört die Erstellung von Prospekt- und Werbematerialien. Erforderlich sind daher auch gute Englisch- und PC-Kenntnisse.

Wenn Sie sich angesprochen fühlen, bitten wir um Ihre aussagefähigen Unterlagen unter Angabe des möglichen Eintrittstermins und des Gehaltswunsches.

Dunn Labortechnik GmbH
Thelenberg 6, 53567 Asbach
info@dunnlab.de * www.dunnlab.de

ANZEIGEN IM SERVICETEIL

Wenn Sie eine Stellen- oder Kongressanzeige schalten wollen, erreichen Sie uns per E-Mail (stellen@laborjournal.de), telefonisch (0761-2925885) oder per Fax (0761-35738).

Preise für Stellen- und Kongressanzeigen

Anzeigen mit Logo und Rahmen (Grundpreis s/w)

Format	Breite x Höhe in mm	s/w	farbig
1/1 Seite	185 x 260	€ 1.950,-	€ 2.950,-
1/2 Seite	90 x 260 oder 185 x 130	€ 1.040,-	€ 1.750,-
1/3 Seite	90 x 195	€ 830,-	€ 1.390,-
1/4 Seite	90 x 130	€ 590,-	€ 990,-
1/6 Seite	90 x 100	€ 480,-	€ 780,-
1/8 Seite	90 x 65	€ 380,-	€ 630,-

Millimeterpreise*	90 mm breit	185 mm breit	s/w	farbig
	€ 4,80	€ 9,60	€ 4,80	€ 7,80
			€ 9,60	€ 15,60

Fließtextanzeigen (ohne Rahmen und Logo): € 12,-/Zeile (ca. 65 Zeichen)

Alle Printanzeigen mit Rahmen und Logo erscheinen zusätzlich kostenlos auf unserem Online-Stellenmarkt! Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns einen Text und die erforderlichen Bilddateien zuschicken.

* Gilt für Stellen- und Kongressanzeigen; buchbar ab 100 mm Höhe.



Die HS Coburg sucht idealerweise zum 01.07.2018 einen/eine

Laboringenieur/-in (Analytische Chemie/Biochemie) (100% TV-L E10)

zur Betreuung studentischer Praktika im Studiengang Bioanalytik und Mitwirkung an laufenden praxisnahen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten sowie Organisation eines chemisch/biochemisch-analytischen Labors. Idealerweise besitzen Sie bereits praktische Erfahrung mit LC-MS.

Die Stelle ist auf 18 Monate befristet mit Option auf eine Verlängerung. Weitere Informationen in der Kategorie „Stellenangebote“ unter <http://www.hs-coburg.de>



UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Das Institut für Klinische Pharmakologie sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

Wissenschaftlichen Mitarbeiter (w/m)

mit fundierter Forschungserfahrung in Molekular- und Zellbiologie und/oder Arzneistoffanalytik
zunächst befristet auf 2 Jahre, Vollzeit | Entgelt nach TV-L

Sie werden selbstständig an pharmakologischen sowie molekular- und zellbiologischen Projekten auf dem Gebiet der Pharmakogenomik arbeiten. Sie tragen zum wissenschaftlichen Fortschritt im Bereich der individualisierten Medizin bei.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte bis zum **16.03.2018** an:

Universitätsmedizin Göttingen
Institut für Klinische Pharmakologie
Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Brockmöller
Institutsdirektor
37099 Göttingen
Tel.: 0551/39-5770, Fax: 0551/39-12767
E-Mail: juergen.brockmoeller@med.uni-goettingen.de
Web: <http://www.klinpharm.med.uni-goettingen.de/>

Ausführliche Infos:
<http://jobs.med.uni-goettingen.de/1657>

Bitte senden Sie Ihre Bewerbungsunterlagen per E-Mail im PDF-Format bzw. per Post in Kopie und nicht in Mappen, es erfolgt keine Rücksendung!



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Das **Universitätsklinikum Heidelberg** ist eines der bedeutendsten medizinischen Zentren in Deutschland und steht für die Entwicklung innovativer Diagnostik und Therapien sowie ihre rasche Umsetzung für den Patienten. Mit rund 10.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in mehr als 50 klinischen Fachabteilungen mit ca. 1.900 Betten werden jährlich rund 66.000 Patienten voll- bzw. teilstationär und 1.000.000 Mal Patienten ambulant behandelt.

Das **Pathologische Institut, Abteilung für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie**, sucht ab **01.04.2018** einen

Medizinisch-Technischen Assistenten (m/w) (Vollzeit)

Die Stelle ist befristet auf 2 Jahre. Eine Verlängerung ist möglich.

Ihre Aufgaben:

- Herstellung histologischer Präparate aus Paraffinmaterial einschließlich Sonderfärbungen am Schlittenmikrotom
- Herstellung histologischer Präparate am Kryostaten (Schnellschnitt-Technik)
- Histochemische Färbetechniken mit Hilfe moderner Färbeautomaten
- Assistenz im Makrozuschnitt
- Pflege des Block- und Schnittarchivs

Ihr Profil:

- Sie verfügen über eine abgeschlossene Ausbildung zum MTA mit aktuellen Kenntnissen in der Routine-Histologie
- Ihre Arbeitsweise ist durch Engagement, Dynamik, Umsicht und Verantwortung geprägt
- Sie zeichnen sich durch hohe Motivation und Belastbarkeit sowie Teamfähigkeit, Freundlichkeit und Flexibilität aus
- Gute Deutschkenntnisse in Wort und Schrift sind erwünscht

Interessiert?

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung mit Lebenslauf und Zeugnissen bis zum **23.03.2018** per Post.

Bitte beachten Sie, dass keine Eingangsbestätigung Ihrer wertschätzenden Bewerbung verschickt werden kann. Senden Sie bitte nur Kopien, da keine Rücksendung der Bewerbungsmappen erfolgen kann. Das umfangreiche Einstellungsverfahren wird ca. 2. Monate dauern.

**Universitätsklinikum Heidelberg, Pathologisches Institut
Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Verwaltung
Frau Astrid Schygulla, Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg**

Das Universitätsklinikum Heidelberg bietet Ihnen:

- Zielorientierte individuelle Fort- und Weiterbildungsmöglichkeit
- Gezielte Einarbeitung
- Jobticket
- Möglichkeit der Kinderbetreuung (Kinderkrippe und Kindergarten) sowie Ferienbetreuung für Schulkinder
- Aktive Gesundheitsförderung
- Betriebliche Altersvorsorge
- Zugriff auf die Universitätsbibliothek und andere universitäre Einrichtungen (z. B. Universitatssport)

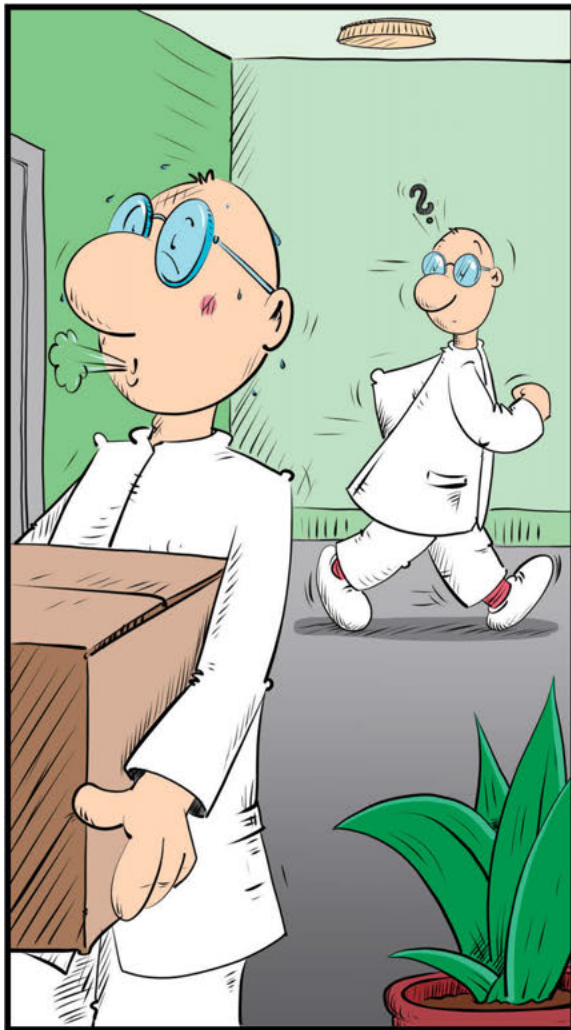
www.klinikum.uni-heidelberg.de/Jobs-Karriere

Wir stehen für Chancengleichheit. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung vorrangig eingestellt. Das Universitätsklinikum strebt eine generelle Erhöhung des Frauenanteils in allen Bereichen und Positionen an, in denen Frauen unterrepräsentiert sind. Qualifizierte Frauen sind daher besonders aufgefordert, sich zu bewerben. Vollzeitstellen sind grundsätzlich teilbar, soweit dienstliche oder rechtliche Gründe nicht entgegenstehen.

Haben Sie eine journalistische Ader und möchten bei
LABORJOURNAL
mitarbeiten?



Wir suchen Artikel-
schreiber (freie Mitarbeit) für
Wirtschaft- und Biotech-Themen.
Kontakt: redaktion@laborjournal.de

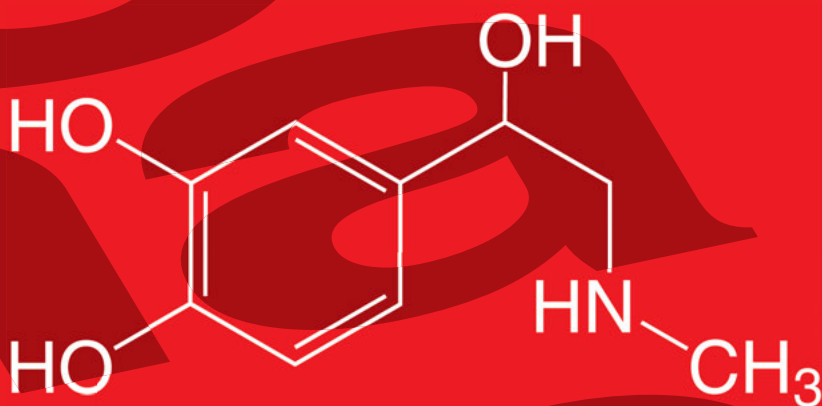




analytica

10. bis 13. April 2018
Messe München

Ad re na lin



**Erleben Sie unsere Formel
für Höchstleistung**

**auf dem ROTH Messestand
Halle B1.303**

Wir geben alles für Sie:

in puncto Service, persönlicher
Beratung und 24-Stunden-
Lieferung – und das seit
139 Jahren.

Unser Team freut sich:

Ihr Besuch auf unserem Messe-
stand wird nicht nur unseren,
sondern auch Ihren Puls nach
oben treiben. Lassen Sie sich
überraschen!

**Auch online Höchst-
leistungen für Sie:**

Bestellen Sie alle Produkte
von Carl Roth ganz einfach
in unserem Webshop.

Folgen Sie uns auf carlroth.blog oder



Ihr Partner für Laborbedarf, Life Science und Chemikalien.

www.carlroth.de





Lighting the way.™

Luna® Universal qPCR & RT-qPCR Produkte.

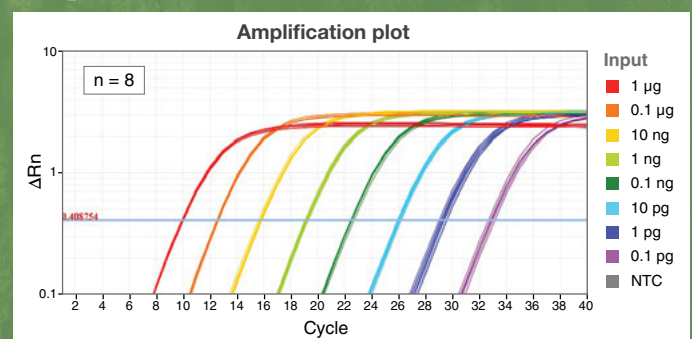
Diese Neuentwicklung von New England Biolabs nutzt die aktuellste Enzymtechnologie – ganz auf Höhe der Zeit – und bietet Ihnen zuverlässige Performance und optimale Resultate auf unterschiedlichsten Proben und Zielsequenzen.

Finden Sie kinderleicht das richtige Produkt für Ihre Experimente: verfügbar für Farbstoff- wie für Sonden-basierte Detektion sind Luna qPCR & RT-qPCR Reagenzien kompatibel mit allen gängigen Plattformen.

Nutzen Sie unsere kosteneffizienten Luna Produkte und erhalten Sie die Sensitivität, Spezifität und Zuverlässigkeit, die Sie vom aktuellsten und klassenbesten Reagenz erwarten dürfen.

Bestellen Sie Ihr kostenfreies Testmuster unter:
www.neb-online.de/LUNA

NEBs Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit bietet außergewöhnliche Sensitivität, Reproduzierbarkeit und RT-qPCR Performance.



RT-qPCR gegen humane GAPDH RNA mittels Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit über 8-log Verdünnungsstufen der Input-RNA (0,1 pg - 1 µg Jurkat Gesamt-RNA) und 8 Replikaten pro Verdünnung. Reaktionsansatz und Temperaturzyklus nach Protokollangaben, inklusive einem 10-minütigen RT-Schritt bei 55°C für die thermostabile Luna WarmStart® Reverse Transcriptase. NTC = Kontrolle ohne RNA Input.