

# LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

4/2023

**Special**



## 3D-Zellkultur und Organoide

**KI UND MENSCH**  
Gemeinsame  
Evolution?

**KURZ UND KNAPP**  
Der Wissenschaftsnarr  
und der DFG-Lebenslauf

**LABORAUSTRÜCKER**  
Mangelhaftes  
Fehlermanagement

# HALLO IHR ZWEI! WILLKOMMEN IN DER FAMILIE.

Unsere Brut- und Kühlbrutschränke vereinen präzise Temperaturverteilung, maximale Raumausnutzung sowie intuitive Bedienung und machen die HettCubes zu den Besten ihrer Klasse. Unsere Kleininkubatoren erwarten Sie mit:

- **Bedienkomfort durch Touch-Display**
- **2 neue Benchtop-Modelle für mehr Applikationsvielfalt**
- **Plug & Play durch eine umfangreiche Serienausstattung**
- **Erweiterung des Modellangebots auf 60, 120, 200, 400 und 600 Liter**





Illustrationen kreiert mit DALL-E2 von OpenAI

Liebe Leserinnen und Leser,

wenn es um die Frage geht, „Wer hat Schuld an diesem oder jenem politischen Schlamassel?“, dann steht der Föderalismus oft ganz oben auf der Liste der Hauptverdächtigen. Seien es die zerfledderte und verwirrende Corona-Politik 2020/21 oder die eskalierende Bildungskatastrophe mit permanentem Lehrermangel und den jährlich fast 50.000 Schulabgängern ohne Abschluss, seien es der schleppende beziehungsweise bereits verschleppte Ausbau der Windkraft oder die ausbleibende Digitalisierung der öffentlichen Verwaltung – der Föderalismus hilft beim Bremsen.

Von der Wissenschaftspolitik mal ganz zu schweigen. Aber darüber berichten wir ja oft genug.

Ein weiteres Problem bei alledem ist allerdings noch gar nicht richtig im Blick der Öffentlichkeit angekommen: Über den Bundesrat schaffen es Kleinparteien zunehmend, Bundesgesetze zu blockieren. Immer häufiger müssen nach Landtagswahlen jetzt drei Parteien koalieren, um eine Regierung zu bilden, statt wie früher nur zwei. Bei den Koalitionsverhandlungen bestehen die Kleinen meistens darauf, dass sich das Land im Bundesrat der Stimme enthalten muss, wenn innerhalb der Regierungskoalition keine einstimmige Haltung zu einem Gesetzesentwurf des Bundes gefunden wird. Im Bundesrat wiederum kommt eine Enthaltung einem „Nein“ gleich. Im Extremfall kann also eine Kleinpartei, die in einem kleinen Bundesland mit nur 20.000 Stimmen in den Landtag gewählt wurde, Gesetze einer Bundesregierung blockieren, die eine Mehrheit von vielen Millionen Wählern hinter sich vereinigen konnte. Das war sicher nicht im Sinne des Erfinders.

Doch wie kam es eigentlich zum Föderalismus? Nun, das ist eine lange Geschichte. Das Machtgerangel zwischen Zentralregierung und den deutschen Ländern ist schon mehr als tausend Jahre alt und spielte sich lange Zeit im Dreieck zwischen Kaiser, Landesfürsten und Papst ab. Für die Länder gab es dabei alle Zustände zwischen völliger Souveränität und ziemlicher Bedeutungslosigkeit. Hier ein paar Highlights auf dem Weg in den bundesdeutschen Föderalismus:

Kaiser Friedrich II. Gerade sah es so aus, als könnte die Macht der Fürsten zugunsten des Kaisers zurückgedrängt werden, da legt dieser sich mit dem Papst an und wird 1227 exkommuniziert. Zudem weilte er lieber im sonnigen Sizilien, als sich mit machtsüchtigen Fürsten im regnerischen Deutschland herumzuschlagen. Die größeren Fürstentümer atmeten Morgenluft und gewannen Einfluss.

Mit der „Goldenen Bulle“ von 1356 – quasi eine frühe Verfassung – wurde bestimmt, dass eine kleine Gruppe von Fürsten, die jetzt Kurfürsten hießen, von nun an den König, also den zukünftigen Kaiser des Reiches, wählen konnten: eine Frühform des Föderalismus.

Nach dem Westfälischen Frieden, der 1648 den Dreißigjährigen Krieg beendete, blieb dem Kaiser nur noch der Glamour und die Gerichtsbarkeit. Ein zunächst unregelmäßiges Treffen mit den Reichsfürsten wurde zum Reichstag. Später schickten die Fürsten nur noch weisungsgebundene Bevollmächtigte – ein früher Bundesrat sozusagen.

Franz II., ein Habsburger und der letzte Kaiser des römisch-deutschen Reiches, hatte sich 1804 zusätzlich auch zum österreichischen Kaiser ernannt. Als klar wurde, dass der deutsche Teil des Reiches gegen Napoleon nicht mehr zu halten war, löste er das

römisch-deutsche Kaiserreich kurzerhand auf, blieb aber Kaiser von Österreich und nannte sich fortan Franz I. Unter Napoleon schlossen sich zuletzt 36 deutsche Fürstentümer zum Rheinbund zusammen, nach Napoleons Ende zum Deutschen Bund. Die Länder wurden zu souveränen Staaten und schickten Bevollmächtigte zum gemeinsamen Bundestag nach Frankfurt am Main.

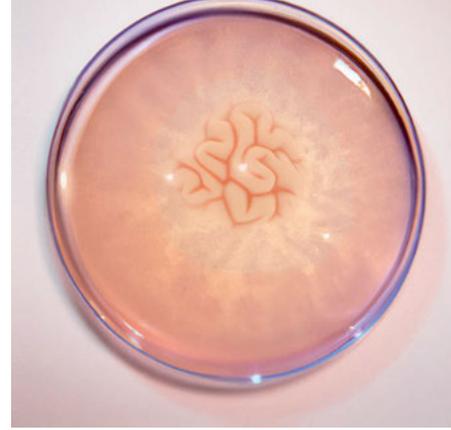
Das Volk durfte wenig später tatsächlich auch mitreden. Der erste Reichstag, eine Art Zentralregierung, wurde 1867 gewählt. Der stand den Fürsten des Bundesrats gegenüber. Und die hatten nach wie vor die eigentliche Macht.

Das änderte sich erst mit der Weimarer Verfassung von 1919. Der ehemalige Bundesrat hieß dort Reichsrat und bestand jetzt aus Vertretern von gewählten Landesregierungen. Verglichen mit seinem Vorgänger hatte diese Ländervertretung kaum Macht, konnte aber – wie heute der Bundesrat – ein Veto gegen Gesetze der Regierung einlegen.

Noch weniger Macht bekam der Reichsrat dann 1934. Da haben ihn die Nazis nämlich aufgelöst.

Die Alliierten dagegen verordneten 1948 dem besiegten Deutschland einen Föderalismus mit starker Ländermacht. Vielleicht auch, weil der deutsche Zentralismus gerade 60 Millionen Tote verursacht hatte. Die Deutschen nahmen das dann brav in ihr Grundgesetz auf und verpassten dem Föderalismus gleich noch eine Ewigkeitsklausel. Abschaffen kann man den Föderalismus also nicht. Hin und wieder kann man ihn in Nuancen verändern, wenn man einen Deal mit den Landesregierungen hinbekommt. Die geben Kompetenzen aber äußerst ungern ab.

Ihr Laborjournal-Team



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Warzen-Ente“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: *Inkubiert* / Der Wissenschaftsrat schlägt eine Neuordnung der Finanzierung deutscher Hochschulen vor.
- 11 Frisch gepreist / Frisch gefördert

HINTERGRUND



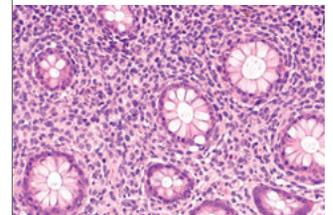
- 12 Klinische Studien müssen vorab registriert werden. Deutschen Universitäten scheint das jedoch immer noch schwer zu fallen.
- 16 Im Interview erklärt der Evolutionsbiologe Paul Rainey, wie Mensch und KI zu einer gemeinsam evolvierenden Einheit werden können.

SERIEN



- 22 Wissenschaftsnarr (55): Mit NARRativen läuft das Leben besser
- 25 Erlebnisse einer TA (161): Vaya con Rollwagen
- 53 Wirkstoff des Monats (33): Tafamidis gegen neuronale Amyloidose
- 70 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (11): Was macht eigentlich ein Distributor Manager?

JOURNAL-CLUB



- 26 Journal Club kompakt
- 27 Schöne Biologie: Hölzerne Philosophien
- 28 Spinnen-Regenerationsfähigkeit in Greifswald: Exoten am Meeresboden
- 30 Strukturdynamik eines Krebsmedikaments in Villigen/CH: Licht, Kamera, Action!
- 32 Stichwort des Monats: Nucleophagie



Geben wir irgendwann auch unsere individuell via Künstlicher Intelligenz (KI) optimierten Apps an unsere Nachkommen weiter? Dann wäre der Schritt zu einer Selektionseinheit von Mensch und KI nicht mehr weit. Interview ab Seite 16.



Marine Asselspinnen lassen nicht nur verlorene Gliedmaßen nachwachsen. Ihre Fähigkeit, sogar den Hinterleib zu regenerieren, verspricht tiefgreifende Einblicke in einen Prozess, der auch für die regenerative Medizin interessant sein könnte. Ab Seite 28.

# „ Unser Titelthema: 3D-Zellkultur und Organoide

Organoide gelten als Königsweg, um Tierleid zu vermeiden und Menschen-ähnlichere Modelle zu erzeugen. Welche Organoide die Forschung mit welchen Methoden bereits hinbekommt und was mit ihnen geht, ist Thema unseres großen Specials in diesem Heft. Aber auch, welche ethischen Fragen mit ihnen auftauchen. **Ab Seite 38.**

## STATISTIK



- 34 Publikationsanalyse:  
Hals-, Nasen- und  
Ohren-Forschung

## SPECIAL



- 3D-Zellkultur und Organoide**
- 38 Welchen ethischen  
Status haben Organoide?
- 42 Wie kann man  
Mini-Organen in  
Hochdurchsatz-  
Verfahren herstellen?
- 46 Wachsender Organoid-  
Zoo: Vom Mageneithel  
bis zu „intelligenten“  
Gehirn-Organoiden
- 50 Firmenporträt:  
Axenoll (Jena und  
Zürich)

## WIRTSCHAFT



- 52 Wirtschafts-News
- 54 Frust mit Thermo:  
Wenn ein teures Labor-  
gerät nicht tut, was es soll
- 58 Produktübersicht:  
Sicherheitswerkbänke
- 64 Neue Produkte

## METHODEN



- 66 Neulich an der Bench:  
Inverses Lichtblatt-  
Mikroskop – Scharfe  
Bilder mit verbeulten  
Objektiven
- 68 Tipps und Tricks:  
Wie man Trockenrisse in  
Gelen vermeiden kann

## SONSTIGES & SERVICE

- 60 Impressum
- 33 Preisrätsel:  
Die Kettenbaustein-  
erweiterin
- 74 Kongresse
- 77 Fortbildungen
- 81 Stellenmarkt
- 82 Comic: Die „Lab-Files“  
von Chris Schlag



Durch Zufall fand eine Arbeitsgruppe einen Fehler im Analyseprogramm ihres Geldokumentationssystem – und kann es seitdem nicht mehr in vollem Umfang nutzen. Der Hersteller Thermo Fisher Scientific gibt sich eher bedeckt und nicht gerade kooperativ. **Ab Seite 54.**

 [www.facebook.de/  
laborjournal](https://www.facebook.de/laborjournal)

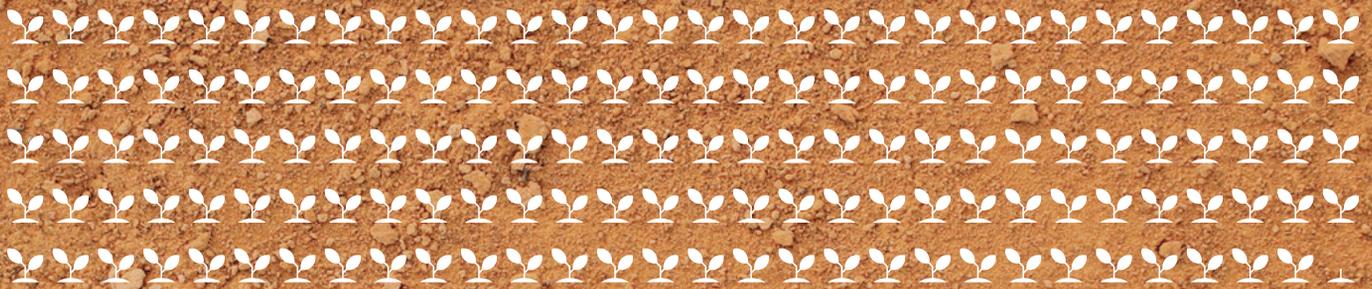
 [@Lab\\_Journal](https://twitter.com/Lab_Journal)

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

LUFT

WASSER

BODEN



# 149,4 Mio km<sup>2</sup>



sind es wert, analysiert zu werden:

GC

LC

HPLC

IC

MS

UV/VIS

AAS

## Umweltanalytik

by Carl ROTH



Wir versorgen Sie mit  
allem, was Sie für Ihre  
Analyse brauchen.



Laborbedarf,  
Life Science und  
Chemikalien.

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





Frohe Ostern, Fux! Du hast ja schon mit der Eiersuche begonnen!

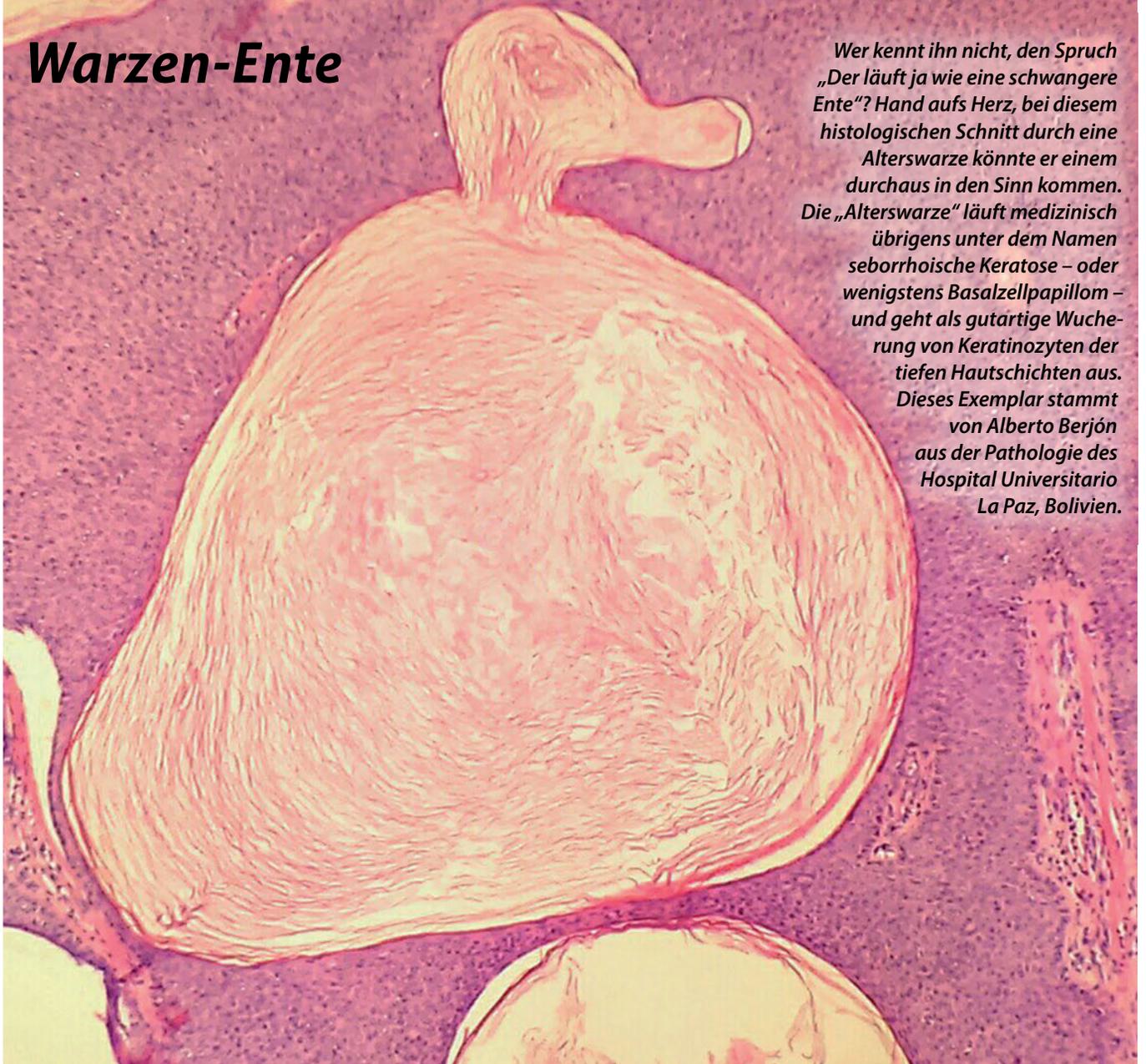
Ach deshalb die Eier! Eigentlich suche ich meine Schutzbrille ...



Ach Fux!

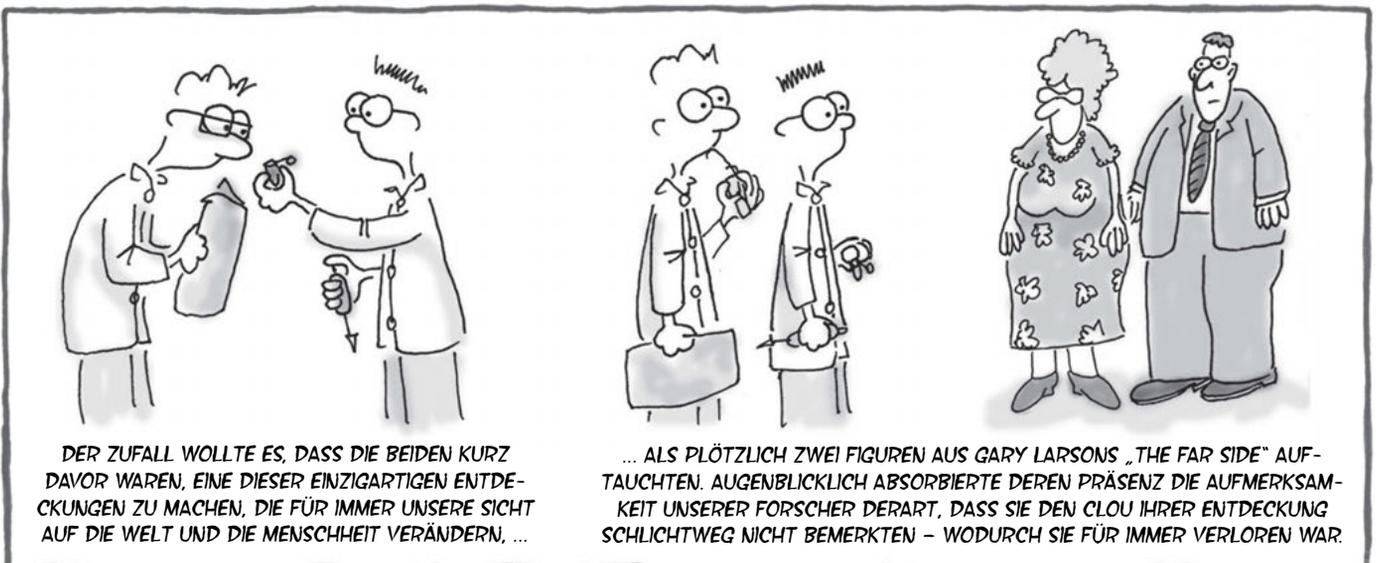
# Warzen-Ente

Wer kennt ihn nicht, den Spruch „Der läuft ja wie eine schwangere Ente“? Hand aufs Herz, bei diesem histologischen Schnitt durch eine Alterswarze könnte er einem durchaus in den Sinn kommen. Die „Alterswarze“ läuft medizinisch übrigens unter dem Namen *seborrhoische Keratose* – oder wenigstens *Basalzellpapillom* – und geht als gutartige Wucherung von Keratinozyten der tiefen Hautschichten aus. Dieses Exemplar stammt von Alberto Berjón aus der Pathologie des Hospital Universitario La Paz, Bolivien.



## Forscher Ernst

von Rafael Florés





**FLEXIBEL.  
KOMPAKT.  
UNKOMPLIZIERT.**

## VANTastar®

Entwickelt, um Ihnen die Assay-Optimierung zu erleichtern: Unser neuester Microplate Reader liefert bestmögliche Datenqualität und Flexibilität - ganz ohne zusätzliche Anpassungen.

- Optimale Messeinstellungen durch die EDR-Technologie
- Maximale Leistung und Flexibilität dank LVF Monochromatoren™
- Automatische Crosstalk-Reduktion für beste Lumineszenz-Daten
- Blitzschnelle Absorptionsspektren
- Budgetfreundlicher und kompakter Allrounder
- Zuverlässigkeit - Made in Germany

[www.bmglabtech.com](http://www.bmglabtech.com)

  
**BMG LABTECH**  
*The Microplate Reader Company*

## Inkubiert

Es ist nunmal so: Die Mittel, die für Forschung bereitgestellt werden, sind begrenzt. Schon lange übersteigt daher die Zahl der Projektanträge bei weitem das Maß dessen, was an Forschungsvorhaben finanziert werden kann. Weswegen wiederum jede Maßnahme begrüßt werden sollte, die dem Ziel dient, eine potenzielle Verschwendung der vorhandenen Mittel zu minimieren.

Der niederländische Psychologe Daniël Lakens hatte dazu unlängst einen Vorschlag: In Nature schlug er vor, dass die Universitäten spezielle methodische Prüfungsgremien einrichten sollten (613: 9). Diese würden die Methodik der Forschungsvorschläge von Forschern ihrer Einrichtung auf fatale Fehler prüfen – und so im Idealfall der Förderung von Projekten vorbeugen, die von vornherein zum Scheitern verurteilt sind.

Klingt nicht schlecht! Doch braucht man solche Gremien wirklich? Samt der ihnen anhaftenden Bürokratie? Prüfen die Fördergeber nicht gerade die Methodik der eingehenden Anträge besonders genau? Und hat man sich zur Projektidee nicht schon vor der Antragstellung jede Menge Feedback von den Kollegen geholt?

Doch das sind vielleicht nicht mal die wichtigsten Fragen. Wie würde etwa die Antwort auf die Frage lauten, ob man mit solchem Bestreben nach möglichst perfekten Projekten auch die kreativsten erwischen würde? Für konfirmatorische Projekte, mit denen man vorläufige Ergebnisse im Rahmen einer Studie zum Abschluss bringen will, könnte man sich solchen Projekt-Perfektionismus ja noch vorstellen. Bei explorativen Unternehmungen dürfte die Vorstellung von einem perfekten Forschungsprojekt jedoch eine unerreichbare Fantasie bleiben. Denn wie schrieb der Soziobiologe Edward O. Wilson in seinem 2013 erschienenen Buch „Letters to a Young Scientist“: „Gerade schnelle unkontrollierte Experimente sind sehr produktiv. Sie werden spontan durchgeführt, um zu sehen, ob man etwas Interessantes bewirken kann. Störe die Natur und sieh, ob sie ein Geheimnis preisgibt.“

Diese spontane Kreativität werden zusätzliche methodische Prüfungsausschüsse nicht fördern. Sie werden vielmehr standardisierte Ansätze begünstigen, die zwar irgendwie erfolgreich sind – aber nur begrenzt neues Wissen produzieren.

Ralf Neumann

# Fokussiert

## Forschungsfinanzierung

### Mehr Spielräume für Hochschulen

Der Wissenschaftsrat schlägt eine Neuordnung von Grund- und Drittmittelfinanzierung deutscher Hochschulen vor. Laborjournal fragte nach bei Rainer Lange, der in dessen Geschäftsstelle die Abteilung Forschung leitet.

*Laborjournal: Der Wissenschaftsrat hat kürzlich ein Positionspapier zu „Strukturen der Forschungsfinanzierung an deutschen Hochschulen“ verfasst. Wie kam es dazu?*

**Rainer Lange** » Der Wissenschaftsrat hat sich damit befasst, ob die Art und Weise, wie die Mittelströme gelenkt werden, für die Hochschulen gut ist. Eine zentrale Fragestellung war, ob die Hochschulen strategisch frei entscheiden können, wie viel Drittmittel sie einwerben, oder ob sie durch die Strukturen gezwungen sind, ein bestimmtes Niveau anzustreben. Von manchen Hochschulen hören wir, dass sie den Forschenden sagen müssen, sie könnten sich um keine weiteren Drittmittel bewerben, da keine Grundmittel mehr zugeschossen werden können. Kleinere Hochschulen wiederum berichten, dass sie die Voraussetzungen gar nicht schaffen können, antragsfähig zu werden. Wir wünschen uns deshalb eine höhere Flexibilität im System.

*Mit der dauerhaften Bereitstellung von frei einsetzbaren Grundmitteln ermöglichen die Länder den staatlichen Hochschulen, ihre Aufgaben in Forschung und Lehre zu erfüllen. Wozu sollen diese im Detail verwendet werden?*

**Lange** » Der Wissenschaftsrat appelliert an die Länder, ausreichend Grundmittel zur Verfügung zu stellen, damit Forschung unabhängig von programmatischen und konjunkturellen Vorgaben erfüllt werden kann und die nötigen Infrastrukturen bereitgestellt werden können. Die Hochschulen müssen finanzielle Spielräume haben, um Forschungspotenziale und Kooperationsmöglichkeiten zu erkennen, zu entfalten und Profile weiterzuentwickeln. Es ist dem Wissenschaftsrat wichtig, dass Gelder für diese Zwecke in der Hochschule verfügbar bleiben, und nicht zur Gegenfinanzierung von Dingen genutzt werden, die von außen durch Drittmittel ausgelöst worden sind.

*Wie könnten die Drittmittelgeber die Rahmenbedingungen für die Forschung verbessern?*

**Lange** » Das Positionspapier schlägt beispielsweise eine stufenweise Erhöhung der Pauschalen für indirekte Kosten von Drittmittelprojekten auf 40 Prozent in diesem

Jahrzehnt vor, einen Ausgleich von Teuerung und Tarifsteigerungen, den Abbau von Bürokratie bei Beantragung, Verwaltung und Rechnungslegung von Drittmitteln sowie größere Flexibilität in der Drittmittelfinanzierung wegen Unwägbarkeiten des Forschungsprozesses und des Lebens allgemein. Das sind Wünsche, die wir häufig aus der Wissenschaft hören. Von daher sollte über einheitliche Leitlinien verbindlich geregelt werden, wie die Programm- oder Projektpauschalen eingesetzt werden können.

*Der Wissenschaftsrat plädiert in seinem Positionspapier dafür, dass Drittmittelinwerbungen in erster Linie Forschung ermöglichen und nicht vordringlich als Leistungsindikator herangezogen werden sollen. Was sind hierbei Ihre Kritikpunkte?*

**Lange** » Die Änderungen in der Verwendung der Drittmittel und Grundmittel, die der Wissenschaftsrat anstrebt, sind nur schwer umzusetzen, solange die Praxis bestehen bleibt, die Qualität der geförderten Hochschulen oder Forschenden an der Höhe der Drittmittel bemessen zu wollen. Es gibt hierzu auch eine große internationale Diskussion über die Coalition for Advancing Research Assessment (COARA). Drittmittel sind in erster Linie finanzieller Input zur Ermöglichung von Forschung. Begutachtung und Bewilligung sind höchstens indirekte Indikatoren für Qualität. Die Höhe der Drittmittel als solche hat mit vielen anderen Faktoren als nur der Qualität zu tun, zum Beispiel wie teuer die betriebene Forschung ist. Wir brauchen aber möglichst gute Qualitätsindikatoren. Der Wissenschaftsrat befürwortet deshalb vielfältige Bewertungswege, die verschiedene Arten von Leistungen würdigen, zum Beispiel auch die Bereitstellung von Strukturen und Services.

*Das Gespräch führte Bettina Dupont. Eine ausführlichere Version findet sich unter [laborjournal.de/editorials/2708.php](http://laborjournal.de/editorials/2708.php)*



Rainer Lange

Foto: Wissenschaftsrat / Peter Nierhoff

## Frisch gefördert

» RNA wird schnell abgebaut – auch im Körper. Für medizinische Zwecke wie etwa deren Einsatz zur Corona-Impfung verkapselt man die mRNA-Moleküle daher in eine schützende Hülle aus Lipid-Nanopartikeln. Allerdings sorgt dieser Kunstgriff auch nur für begrenzte Stabilität und Effizienz. Mit dem Projekt „Zielgerichtete und langfristige Freisetzung von in Chitosan-Nanopartikeln verkapselten Wirkstoffen“ finanziert das **Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz (BMWK)** deshalb jetzt die Arbeit an besseren **Verpackungen von mRNA-Wirkstoffen**. Wie im Titel angedeutet, soll hierfür alternativ **Chitosan** als Basis dienen, mit dem das geförderte Konsortium neue Nanopartikel-Formulierungen und Verkapselungssysteme anpeilt. Ziel des Grundlagenforschungsprojekts ist, dass am Ende eine Plattformtechnologie entsteht, die es ermöglicht, die Partikeleigenschaften sowie das Targeting und die Freisetzungsdauer für mRNA-Wirkstoffe zielgenau zu steuern. Am Konsortium beteiligt sind die Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und das Fraunhofer-Institut für Produktionsanlagen und Konstruktionstechnik sowie die beiden Firmen MFDX Fluid Dynamix GmbH und Heppe Medical Chitosan GmbH. Das BMWK fördert es bis Ende 2025 mit insgesamt **sechs Millionen Euro**.

» Wer einen **Schlaganfall** erleidet, muss befürchten, dass dies kein Einzelfall bleibt. Warum kommt es derart häufig zu Wiederholungen? Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus **Hannover, Basel/Zürich** und Sevilla haben sich unter dem Akronym CRESCENDO zusam-

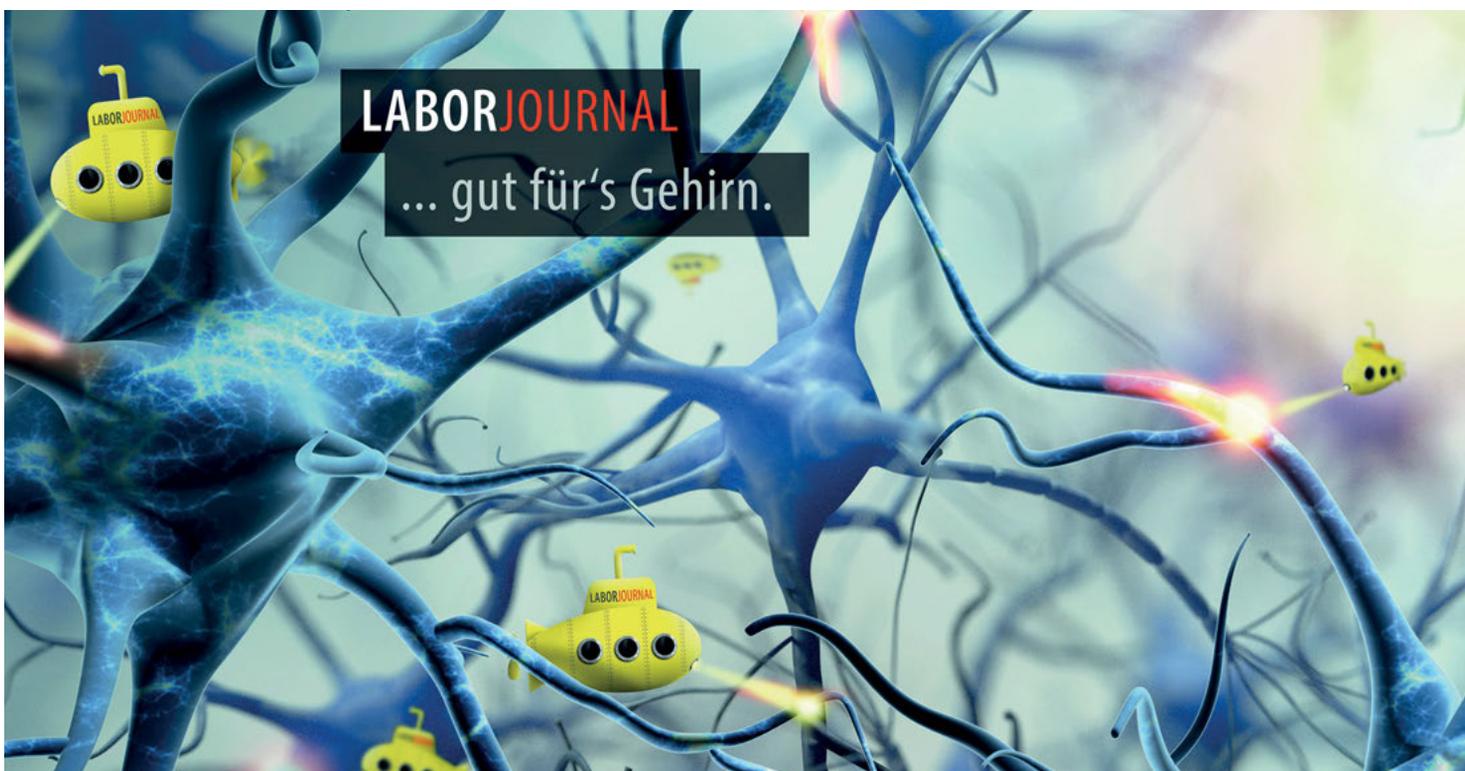
mengefunden, um im Rahmen der Schlaganfall-Pathophysiologie nach molekularen Mediatoren zu suchen – seien es spezifische Boten- und Signalstoffe, Proteine oder DNA-Fragmente. **Gerrit Große**, Leiter des Konsortiums und Neurologe an der Medizinischen Hochschule Hannover, erklärt dazu: „Bestimmte Mediatoren können durch einen Schlaganfall freigesetzt werden und an anderer Stelle im Körper Prozesse auslösen, die wiederum das Risiko für einen erneuten Schlaganfall erhöhen könnten.“ Zur Überprüfung dieser Hypothese spendiert die **Europäische Kommission** dem Konsortium **770.000 Euro** im Rahmen ihres Forschungsnetzwerks ERA-NET NEURON.

» Mit über **3,8 Millionen Euro** fördert die **Heinz Nixdorf Stiftung** die **Organoid-Forschung** an der **Technischen Universität München**. Konkret geht das Geld in eine Stiftungsprofessur für KI-unterstützte Organoid-Entwicklung und die Einrichtung eines „Heinz Nixdorf Labors für Organoidsystem-Analytik“. Im Rahmen der Professur soll insbesondere das Generieren und Analysieren von Datensätzen aus zellulären Mikrosystemen und Organoiden unter Einbindung von künstlicher Intelligenz weiterentwickelt werden. In dem neuen Labor hingegen sollen die Möglichkeiten der vollautomatisierten Analyse von Organoid-, Genomik- und Proteomik-Daten vorangetrieben werden. Erklärte Stoßrichtung des gesamten interdisziplinären Ansatzes ist vor allem, die angepeilten Erkenntnisse gezielt auf die individualisierte Krebstherapie zu bündeln. (Siehe dazu auch unser *Special* „3D-Zellkultur und Organoid“, S. 38-51.) -RN-

## Preise kompakt

» **Lorenzo Bonaguro** vom **LIMES-Institut der Universität Bonn** erhielt den **erstmalig verliehenen Renate und Karlheinz Schmidt-Preis für naturwissenschaftliche Grundlagenforschung**. In der Begründung heißt es, Bonaguro habe „die Rolle des CRELD1-Proteins bei der **Erhaltung des gesunden Pools peripherer T-Zellen bei Mäusen und Menschen entschlüsselt**“ – ein Resultat, das seinem generellen Interesse am Thema **Immunoseneszenz** entsprang. Darüber hinaus entwickelte Bonaguro ein Analysekonzept, das sich **mehrschichtige Daten auf Populationsebene zunutze macht, um Rückschlüsse auf die Funktion einzelner Gene zu ziehen – inklusive der Beziehungen zwischen deren Expression und den zugehörigen Phänotypen**. Konkrete „Frucht“ dieses Ansatzes, den er „huva“ (von *human variation*) nannte, ist ein **Instrument zur Datenanalyse, welches gezielte Vorhersagen zur Funktion beliebig ausgewählter Gene ermöglicht**. Der Preis ist mit **10.000 Euro** dotiert.

» Der mit **25.000 Euro** dotierte **Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis** geht in diesem Jahr an **Nicole Kemper**, Leiterin des Instituts für Tierhygiene, Tierschutz und Nutztierethologie an der **Tierärztlichen Hochschule Hannover**. Sie erhält ihn für ihr wissenschaftliches Lebenswerk zur **tierechten Schweinehaltung**. -RN-





## TRANSPARENZ KLINISCHER STUDIEN

# Das geht noch besser!

*Klinische Studien müssen vorab registriert werden.  
Was für die Medikamentenzulassung Standard ist,  
fällt deutschen Universitäten jedoch immer noch schwer.*

Illustration via OpenAis Dall-E2

Angenommen, Sie haben eine neuartige Therapie entwickelt und denken sich wie üblich Placebo-kontrollierte Studien dazu aus. Möglichst doppelblind – und weil Sie gut vernetzt sind, werden daraus sogar multizentrische Projekte mit sehr vielen Probanden. Allerdings entscheiden Sie sich dazu, einige der erzielten Ergebnisse vorerst nicht zu veröffentlichen. Es gibt schließlich genügend Daten zu Ihrer Therapie, die einen signifikanten Effekt zeigen – und die publizieren sie natürlich so bald wie möglich. Der Rest der Welt weiß also nichts von den weniger überzeugenden Resultaten.

Das Problem ist altbekannt als Publication Bias. Weil in der Vergangenheit auf diese Weise bevorzugt klinische Studien veröffentlicht wurden, die positive und von den Studienleitern erwünschte Resultate präsentieren, geraten jedoch Reviews und Meta-Analysen in eine Schiefelage. Auch Zulassungsbehörden können nicht zuverlässig über die Wirksamkeit einer Methode entscheiden, wenn ihnen bestimmte Datensätze einfach vorenthalten werden.

All das sollte der Vergangenheit angehören, werden Sie sagen. Schließlich gibt es die Deklaration von Helsinki in ihrer 2013 aktualisierten Fassung. Darin heißt es: „Jedes Forschungsvorhaben, an dem Versuchspersonen beteiligt sind, ist vor der Rekrutierung der ersten Versuchsperson in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu registrieren.“ Außerdem steht dort explizit geschrieben: „Forscher sind

verpflichtet, die Ergebnisse ihrer Forschung am Menschen öffentlich verfügbar zu machen.“

Nun ist die Deklaration von Helsinki eine Selbstverpflichtung seitens der Ärzteschaft und hat keinen gesetzlichen Charakter. Trotzdem orientieren sich auch die Gesetzgeber mehr und mehr an diesen Grundsätzen. In Deutschland schreibt etwa das Arzneimittelgesetz vor, dass klinische Studien am Menschen zunächst von einer Ethikkommission zu prüfen und zu genehmigen sind – und dass die Studienleiter alle Ergebnisse veröffentlichen müssen, und zwar „unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig sind“.

### Erst registrieren, dann testen

Zulassungsbehörden wie die Food and Drug Administration (FDA) in den USA, die European Medicines Agency (EMA) auf EU-Ebene oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland verlangen, dass man eine klinische Studie registriert, bevor der erste Proband auf der Matte steht – damit man Hypothesen nicht nachträglich anpassen kann. Überdies vereinfacht die Vorab-Registrierung das Erkennen eines möglichen Publikationsbias. Wenn folglich zu einer Therapie deutlich mehr Studien registriert sind als innerhalb eines angemessenen Zeitraums Ergebnisse dazu berichtet wurden, dann stimmt wahrscheinlich irgendetwas nicht.

Seitdem Vorregistrierung und das Berichten von Ergebnissen auf diese Weise verbindlich sind, hat die Qualität von Medikamentenstudien große Fortschritte gemacht, bestätigt Till Bruckner. Weniger optimistisch hingegen schaut er auf klinische Studien jenseits der Medikamentenzulassung: „Anders sieht es aus bei den Medizingeräteversuchen, also zum Beispiel Herzschrittmacher“, nennt Bruckner ein Beispiel. Auch Studienergebnisse zu Physiotherapien und ähnlichen nicht-medikamentösen Interventionen sind in vielen europäischen Ländern nur schwer zu beurteilen. „Diese ganzen Versuche werden in Deutschland einfach nicht in dem Sinne auf Bundesebene reguliert, dass man sie registrieren oder die Ergebnisse veröffentlichen müsste.“

Till Bruckner gründete 2017 die Plattform TranspariMED ([transparimed.org](http://transparimed.org)), die sich für mehr Transparenz rund um klinische Studien einsetzt – zum einen, damit keine Steuergelder verschwendet werden, zum anderen aber auch, um die Gesundheit von Probanden zu schützen und die Patientenversorgung mit wirkungsvollen Therapien zu verbessern. Bruckner und seine Mitstreiter tragen selber Daten zur Qualität von Studien zusammen und stellen außerdem Links zu Analysen anderer Autoren rund um das Thema „Trial Transparency“ zur Verfügung.

„Wir sehen sehr viel guten Willen durch das BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut hinsichtlich derjenigen Versuche, für die sie zu-

ständig sind“, schaut Bruckner auf die derzeitige Lage in Deutschland. Während das BfArM die Zulassung von Fertigarzneimitteln prüft, zeigt sich das Paul-Ehrlich-Institut verantwortlich für die Zulassung von Impfstoffen, Sera oder neuartigen Therapien wie Gentherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten. Allerdings können diese Behörden nur im Rahmen ihrer Zuständigkeit ausstehende Ergebnisse bei den Sponsoren und Studienleitern anmahnen. So schreibt uns das BfArM per E-Mail: „Lediglich für die Berichte auf der Basis des Paragraphen 42b des Arzneimittelgesetzes besteht für das BfArM die gesetzliche Möglichkeit, eine fehlende Einsendung als Ordnungswidrigkeit zu sanktionieren.“ Im zitierten Paragraphen des Arzneimittelgesetzes ist die Pflicht zur Veröffentlichung der Ergebnisse aus Studien erläutert.

Zwar genehmigen Ethikkommissionen natürlich auch in Deutschland alle medizinischen Studien – mit der Auflage, diese vorab zu registrieren und die Ergebnisse zu berichten. Hingegen gibt es für Nicht-Arzneimittelstudien keine kontrollierende Instanz. „Die Ethikkommission stimmt zu und verlangt eine Registrierung, sie verfolgen das in der Praxis dann

aber nicht weiter“, erläutert Bruckner und fügt hinzu: „Ich glaube, das kann man den Ethikkommissionen auch nicht übel nehmen, weil ihnen dafür einfach die Ressourcen fehlen.“

### Pharmafirmen besser als Unis

Auch in seiner Wahlheimat Großbritannien habe es ähnliche Probleme gegeben, berichtet Bruckner. Allerdings habe sich vieles zum Positiven entwickelt, indem eine eigene Einrichtung geschaffen wurde, die alle klinischen Studien genau verfolgt: Die Health Research Authority (HRA). Britische Ethikkommissionen berichten der HRA, welche Studien sie genehmigt haben, und die HRA übernimmt dann die Registrierung und schreibt Studienleiter und Sponsoren an, falls innerhalb einer angemessenen Frist keine Ergebnisse zurückkommen.

Ein ähnliches System auch in anderen Ländern könnte dazu beitragen, nicht nur bei Medikamenten-basierten, sondern bei allen klinischen Studien einem Publikationsbias entgegenzuwirken. „Um die 20 Prozent werden noch gar nicht registriert“, resümiert Bruckner die ihm hierzu vorliegenden Daten.

Allerdings ist es sehr schwer, einen zuverlässigen Überblick zu bekommen über Studien, die gar nicht erst angemeldet worden sind. Dazu muss man zunächst in Erfahrung bringen, was jede einzelne Ethikkommission genehmigt hat – und welche dieser Projekte dann tatsächlich in den Studienregistern auftauchen. Immerhin, für die Medikamentenzulassung kann man sich inzwischen darauf verlassen, dass Studien auch tatsächlich vorab gemeldet werden. „Wenn Sie da als Pharmafirma ankommen würden mit einer Studie, zu der Sie sich erst drei Jahre später Endpunkte ausgedacht und diese registriert hätten, dann würden Sie die Aufsichtsbehörden aus dem Raum lachen“, so Bruckner.

Und tatsächlich seien die Pharmafirmen entgegen ihrem oftmals schlechten Ruf in der öffentlichen Wahrnehmung hier sehr zuverlässig geworden. Problemkind ist vielmehr die akademische Forschung, oder, wie es Bruckner in einem Vortrag auf den Punkt bringt: „Universities perform worse than pharma.“ Dass ein Unternehmen seine Verpflichtungen einhält, leuchtet natürlich ein: Schließlich gehen die Kosten für die Zulassung eines Medikaments in die Milliarden, und daher will man

## DISPENSIEREN IN MIKROTITERPLATTEN JETZT KOSTENGÜNSTIG UND ZEITSPAREND



# INTEGRA

Revolutionäre  
Kassettentechnologie  
senkt Betriebskosten!

### WELLJET Reagenziendispenser

Der **WELLJET**-Dispenser und der Plattenstapler bieten zusammen mit der **EasySnap™**-Dispensierkassette eine hervorragende Benutzerfreundlichkeit und Flexibilität für Anwendungen, die eine kostengünstige und präzise Reagenziendispensierung bei minimalem Platzbedarf erfordern.

**Sparen auch Sie Zeit, Platz und Geld!**

[integra-biosciences.com](http://integra-biosciences.com)



nur dann in die klinische Phase einsteigen, wenn ein Erfolg zu erwarten ist. Dieser Erfolg soll dann nicht an einer versäumten Registrierung im Register scheitern.

Wer eine akademische Laufbahn anstrebt, hat diese Anreize vielleicht nicht und ist anderen Zwängen unterworfen: Viel publizieren, und das möglichst hochrangig – da kann eine begonnene klinische Studie mit mauen Zwischenergebnissen schon mal im Sande verlaufen. Auch Studienleiter, die das Institut verlassen, in den Ruhestand gehen oder versterben, hinterlassen Datensätze, die die Nachfolger mitunter nur schwer zuordnen können. „Wir als TranspärMED halten niemals individuellen Forschern vor, dass sie irgendetwas böswillig falsch gemacht haben“, betont Bruckner an dieser Stelle. „Aber wir werfen den Unis sehr wohl vor, wenn sie keine Übersicht haben über das, was unter ihrem Dach abläuft.“ Universitäten sollten dafür sorgen, dass die Forschung im eigenen Haus den ethischen Standards genügt.

### In der Schublade versteckt

Ein weiterer Punkt betrifft die Art und Weise, wie Wissenschaftler ihre Ergebnisse berichten. Die Zulassungsbehörden prüfen die Berichte zu den vorab registrierten Studien, um die Sicherheit und Wirksamkeit eines Medikaments zu beurteilen. Sie kontrollieren aber nicht, ob diese Ergebnisse auch öffentlich zugänglich gemacht werden.

Bruckner verweist hier auf eine Erhebung aus dem Jahre 2008, die damals im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht wurde (358(3): 252-60). Da einer der Autoren damals bei der FDA tätig war, hatte man Zugriff auf alle Dokumente, die für die Zulassung von zwölf Antidepressiva hinzugezogen worden waren. Insgesamt hatten mehr als 12.000 Probanden an diesen Studien mitgewirkt. Die Frage war nun: Welche dieser Daten, die der FDA vorlagen, waren auch in Fachzeitschriften publiziert? „Da hat man dann gesehen, dass ein großer Teil fehlte – vor allem die negativen Daten“, so Bruckner.

Insgesamt ging es in der Arbeit um 74 bei der FDA registrierte Studien. 37 von der FDA als positiv eingeordnete Studien waren auch publiziert worden, nur eine Positiv-Studie blieb unveröffentlicht. 22 Studien mit Negativ-Ergebnissen aber tauchten in keiner Fachzeitschrift auf. Nur eine Arbeit mit negativen Resultaten erblickte das Licht der Öffentlichkeit. Elf erschienen zwar in Journalen, obwohl die Ergebnisse aus Sicht der FDA nicht für den jeweiligen Wirkstoff sprachen – der Outcome sei dort aber als positiv dargestellt worden.

Man könnte argumentieren, dass die Zulassungsbehörden ja alle wichtigen Informa-

tionen haben und die Patientensicherheit damit gewährleistet sei. Und wer als Forscher in das Thema einsteigt, kann ja die veröffentlichten Studien abgleichen mit der Anzahl der registrierten Studien. Damit wäre zumindest dahingehend Transparenz geschaffen, dass jeder nachvollziehen kann, welcher Anteil der Ergebnisse unveröffentlicht in den Schubladen einer Zulassungsbehörde liegt.



... Zumindest die Registrierung von klinischen Studien ist kein Hexenwerk. Foto: Pixabay / Stokpic

Bruckner hingegen sieht das weniger gelassen: „Die FDA hatte Einsicht in all diese Studien, die Ärzte aber nicht. Wenn nun ein Arzt in der Literatur sucht, ob er ein bestimmtes Antidepressivum einer schwangeren Patientin verschreiben sollte oder nicht, dann findet er zu dieser speziellen Frage vielleicht gar nichts.“

### Grippemittel wirkt ... nicht gut

Sechs Beispiele für zurückgehaltene Ergebnisse, die nachweislich Schaden angerichtet haben, trug Bruckner gemeinsam mit seiner Mitstreiterin Beth Ellis 2017 in einer Übersicht zusammen („Clinical Trial Transparency: A Key to Better and Safer Medicines“, doi.org/j39c). Einige Fälle könnten sich in dieser Form heute nicht mehr wiederholen, weil das Registrieren von Medikamentenstudien mit anschließendem Bericht an die Zulassungsbehörden mittlerweile verpflichtend ist.

Wie wichtig darüber hinaus aber auch der Zugang zu den Ergebnissen für die forschende Community ist, zeigt das Beispiel Oseltamivir, besser bekannt unter dem Handelsnamen Tamiflu. Zwischen 1999 und 2014, so schreiben

Bruckner und Ellis, hätten Länder rund um die Welt insgesamt 18 Milliarden US-Dollar ausgegeben – nicht zuletzt, um sich 2009 gegen die sogenannte „Schweinegrippe“ zu wappnen, sowie nochmals 2006, als man die Gefahr einer Pandemie durch die Vogelgrippe sah. „Bis 2009 deuteten alle in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten Ergebnisse darauf hin, dass Tamiflu ein effizientes und sicheres Medikament sei, dass Grippe-symptome lindert und sekundäre Komplikationen wie einer Lungenentzündung vorbeugt“, schreiben die Autoren. Dann aber durchsuchte die Cochrane Collaboration die veröffentlichte Literatur sowie diverse Register und fand zwanzig klinische Studien zu dem antiviralen Wirkstoff. Tatsächlich bestätigte sich scheinbar die hohe Wirksamkeit von Oseltamivir gegen Grippeviren in erkrankten Patienten.

### Publikationsflut?

Allerdings berief sich eines dieser zwanzig Paper auf unveröffentlichte Daten, die den Wissenschaftlern nicht zugänglich waren. Wie sich herausstellen sollte, basierte jene Arbeit auf zehn Versuchsreihen, von denen aber nur zwei in Fachblättern veröffentlicht waren. Nach einigem Hin und Her bekamen dann auch andere Forscher

die zuvor unveröffentlichten Daten vom Hersteller Roche zu sehen. Diese erwiesen sich jedoch als nicht aussagekräftig, sodass die Cochrane-Gruppe ihr Review überarbeitete. Übrig blieb ein moderater Effekt, der wohl die Erkrankungsdauer im Schnitt um einen Tag verkürzen konnte, aber keine Krankenhaus-Einweisungen verhindert. Mit diesem Wissen hätten die Staaten dieser Welt wohl nicht solch große Tamiflu-Vorräte eingekauft.

Es reicht also nicht, einfach nur dem Gesetz genüge zu tun und Ergebnisse an die Registrierungsbehörden zu melden. Auch Ärzte und Wissenschaftlerinnen müssen sich ein Bild machen können und benötigen daher Einblicke in die durchgeführten Studien. Auf der anderen Seite aber überblickt kaum ein Forscher noch die Flut an Publikationen seines eigenen Forschungsgebiets. Die COVID-19-Pandemie war ein Beispiel dafür, wie schnell man sich verlieren konnte in Ergebnissen, die sich teils widersprechen. Und wie gleichsam Preprints aufpoppen, noch bevor die gebrauchten Pipettenspitzen entsorgt sind.

Sollte man also jedes noch so unspektakuläre Ergebnis einer klinischen Studie in ei-

nem Fachjournal publizieren? Wird es dabei nicht noch schwerer, die wirklich relevanten Arbeiten auffindig zu machen? „Eigentlich sollte sich diese Frage nicht stellen“, mahnt Daniel Strech, Arbeitsgruppenleiter am QUEST Center for Responsible Research am Berlin Institute of Health. „Ethikkommissionen für Forschung am Menschen oder auch für die Forschung an Tieren sollten Projekte ja nur genehmigen, wenn die Antragstellerinnen und Antragsteller begründen, warum diese Studie notwendig ist. Also wird ja offenbar ein Erkenntnisgewinn generiert, sonst hätte man diese Studie niemals durchführen sollen.“

Strech stimmt aber zu, dass das Format nicht in jedem Fall eine begutachtete Zeitschrift sein müsste. Wichtig sei jedoch, dass die Ergebnisse verfügbar und auffindbar sind. Als eine Idee für die Zukunft nennt er kontinuierliche Metastudien. „Wer zu einem Thema wie Brustkrebs oder Diabetes arbeitet, könnte seine Studien von vornherein so designen, dass die Resultate dem Gesamtpool an Daten zugeführt werden können. Die Idee dahinter ist ein Living Systematic Review oder eine Living Meta Analysis.“ Von gemeinsamen Standards, die für ein solches System, das sich kontinuierlich aktualisiert, notwendig wären, sei man aber noch weit entfernt. Es gebe aber auch andere Möglichkeiten, seine Ergebnisse über den Registereintrag zu verlinken – sei es als Preprint oder in Form einer kurzen Zusammenfassung.

### Besser, aber Luft nach oben

Auch für abgebrochene Studien kann man also berichten, warum diese nicht zu Ende geführt werden konnten. Anderen Wissenschaftlern erspart man damit, in die gleiche Sackgasse zu laufen. „Und es sind ja auch Menschen involviert, die Risiken hinnehmen oder wenigstens einen deutlichen Aufwand, wenn sie an einer Studie teilnehmen“, ergänzt Strech. Auch Tierversuche sollten nicht von anderen Forschern wiederholt werden, wenn sie eigentlich unnötig sind. Aus all diesen Gründen müssen Negativresultate auffindbar sein.

Strech selbst veröffentlichte Ende März mit seiner Gruppe ein interaktives Dashboard, um die Performance hinsichtlich Registrierung und Reporting klinischer Studien von 35 universitätsmedizinischen Zentren in Deutschland nachzuvollziehen ([quest-cttd.bihealth.org](http://quest-cttd.bihealth.org)). Die Methodik erläutert das Team mit Erstautorin Delwen Franzen in einem Artikel bei *PLOS Medicine* (20(3): e1004175).

In das Dashboard eingeflossen sind Daten zu Studien, die zwischen 2006 und 2018 registriert worden waren. Das Kriterium „Prospektive Registrierung“ sahen die Autoren als erfüllt an, wenn die Studie im selben Monat

der Registrierung oder später begann. Im Artikel erläutern die Autoren außerdem die gängigen Guidelines, wie sie zum Beispiel WHO, BMBF oder DFG vorgeben. Ergebnisse sollten innerhalb von ein bis zwei Jahren zurückgemeldet werden, innerhalb von zwei Jahren fordern die meisten Richtlinien sogar eine reguläre Publikation. Die WHO schreibt eine Open-Access-Veröffentlichung vor. Links zur Publikation sollen später im Register stehen, und umgekehrt müssen die Studienleiter in ihrer Publikation die Registrierungsnummer ihrer klinischen Studie angeben.

Zusammenfassend berichten die Autoren über einen positiven Trend. Für das Register *ClinicalTrials.gov* stellen sie fest: Registrierten klinische Forscher 2006 nur 33 Prozent ihrer Studien im Voraus, so lag dieser Anteil ein Jahrzehnt später bei 75 Prozent. Beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) stieg der Anteil in einem vergleichbaren Zeitfenster von null auf 79 Prozent. Ein Report der Studienergebnisse innerhalb von zwei Jahren erfolgt in rund 40 Prozent der Fälle. Fünf Jahre nach Studienende sind in knapp 70 Prozent der Fälle die Ergebnisse auffindbar.

Fazit: Vieles hat sich verbessert, und bei der Medikamentenzulassung funktioniert das Registrieren und Berichten der Studien inzwischen wohl zuverlässig. Den deutschen Universitäten hingegen bleibt viel Spielraum nach oben. „Ich glaube, der Status quo ist nicht nur ‚nicht perfekt‘, sondern eigentlich ‚nicht akzeptabel‘“, findet Strech. Dabei sei der Zeitaufwand für das Registrieren eigentlich überschaubar. „Das sind am Ende vielleicht zwei oder drei Stunden Zeit, wenn man sich mit jemandem zusammensetzt, der darin bereits erfahren ist.“

Strech betont aber, dass auch bei präklinischen Studien ein Publikationsbias dem Fortschritt der Wissenschaft wie auch den Patienten und Probanden schaden kann. „Die Ergebnisse aus der Tierforschung motivieren schließlich überhaupt erst dazu, am Menschen zu forschen“, begründet Strech. „Und es beschweren sich ja auch Pharmafirmen darüber, dass sie Daten aus der Tierforschung kaum noch trauen können“ (siehe hierzu Daniel Strechts Essay in *Laborjournal* 7-8/2018: 26-29). Nicht zuletzt deshalb existieren inzwischen auch Register für Tierstudien, sodass man prinzipiell jede Studie vorab registrieren könne. Und tatsächlich fordern das mittlerweile auch mehr und mehr Fachzeitschriften. Folglich wird man die Ergebnisse klinischer Studien heute wohl nur noch schwerlich in angesehenen Journalen unterbringen können, wenn sie nicht allen Guidelines entsprechend vorab registriert worden waren.

Mario Rembold



## Überwachung empfindlicher Systeme

## Sicherung von Kühlketten

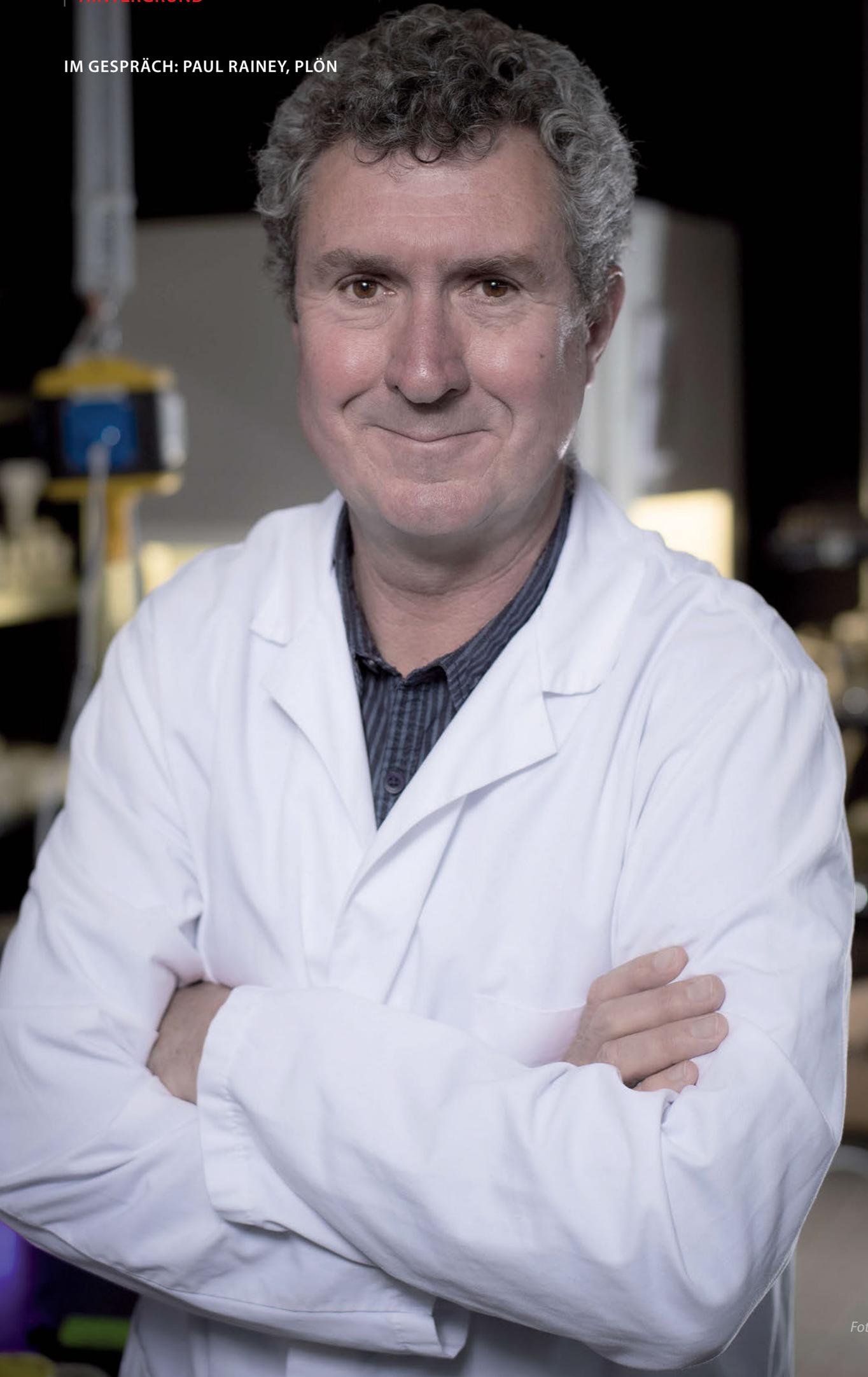
## Laborautomatisierung

< LABFORWARD >

essentim  
essential improvement.



IM GESPRÄCH: PAUL RAINEY, PLÖN



# Mensch und KI als evolvierende Einheit?

Ohne Smartphone fühlt man sich heute nicht mehr vollständig.

Der Evolutionsbiologe Paul Rainey geht in einer aktuellen Publikation noch weiter:

Er warnt davor, dass Mensch und KI bald wie ein Individuum Spielball der Evolution werden könnten.

Können Menschen und KI-Systeme gemeinsam einen evolutionären Übergang durchlaufen, bei dem eine neue Art der Individualität entsteht? Über diese Möglichkeit schreibt Paul Rainey, Direktor am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön. Erschienen ist Raineys Artikel Anfang des Jahres in der Zeitschrift *Philosophical Transactions of the Royal Society B* (378(1872): 20210408).

Wie aber könnten Mensch und Maschine zu einer Einheit werden, die einer darwinistischen Selektion unterliegt? Wir haben den Autor gefragt und uns zunächst einmal Grundkonzepte evolutionärer Übergänge erklären lassen, um einigen Missverständnissen vorzubeugen. Die im Gespräch diskutierten Beispiele sind ausführlich in Raineys Artikel illustriert und erklärt.

*Laborjournal: Sie arbeiten im Labor mit – wie Sie es beschreiben – „experimentellen Populationen“ aus Mikroorganismen, um Prinzipien der Evolution zu verstehen. Dabei geht es auch um große evolutionäre Übergänge, im Englischen „major evolutionary transitions“.*

**Paul Rainey** » Wir verwenden Mikroben, weil wir die Evolution sozusagen in Echtzeit verfolgen können. Die Populationen sind sehr groß und die Generationszeiten sehr kurz. Wir nutzen mikrobielle Populationen also als Werkzeuge, um grundlegenden Fragen der Evolutionsbiologie auf den Grund zu gehen. Insbesondere der Ursprung des vielzelligen Lebens geht auf solch einen großen evolutionären Übergang zurück. Ein weiterer Übergang fand statt, als zwei Bakterien-ähnliche Organismen aufeinandertrafen, was zur Entstehung der eukaryotischen Zelle führte: Aus einem Eubakterium wurde das Mitochondrium, aus dem Archae, „bakterium“ der Zellkern.

Diese großen evolutionären Übergänge gehen also von einer niedrigeren Ebene replizierender Strukturen aus, und wenn der Übergang abgeschlossen ist, sind diese Strukturen Teil einer höheren Ebene mit selbstreplizierender Eigenschaft und in diese eingebettet. Wir bauen solche Übergänge experimentell im Labor nach.

*Richard Dawkins hat die Metapher vom „egoistischen Gen“ geprägt. Gene als kleinste Einheit der vererbaren Information müssen also*

*für sich selbst vorteilhafte Information codieren, um erhalten zu bleiben. Es gebe demnach keinen Altruismus zum Wohle der Spezies. Ich glaube, man kann das Konzept großer evolutionärer Übergänge leicht missverstehen. Können Sie erläutern, wie das mit Dawkins' Sichtweise zusammenpasst?*

**Rainey** » Dawkins hat komplett recht, wenn er sagt, dass sich Arten oder Individuen nicht zum Wohle der Gruppe entwickeln. Aber Selektion kann auf Organisationsebenen wirken, die jenseits des Individuums liegen. Dazu bedarf es besonderer Bedingungen, die in der Geschichte des Lebens immer wieder erfüllt waren. Das sehen wir an der hierarchischen Struktur des Lebens. Es ist nicht immer leicht ersichtlich, wie Einheiten gemeinsam auf einem übergeordneten Level am Prozess der natürlichen Selektion teilnehmen können. Nehmen wir das Experiment mit den roten und grünen Bakterien, das im Paper erwähnt ist.

»Selektion kann auf Organisationsebenen wirken, die jenseits des Individuums liegen.«

*Ja, das ist eine sehr einfache, aber zugleich eindrucksvolle Idee: Man hat einen Bakterienstamm, der das grün fluoreszierende Protein (GFP) exprimiert, ein anderer Stamm trägt rot fluoreszierendes RFP. Die Idee ist nun, dass man im Labor experimentell auf eine gemischte Gemeinschaft hin selektiert, die dann durch die additive Farbmischung gelb fluoresziert.*

**Rainey** » Dieses Experiment basiert auf einer noch tiefer gehenden theoretischen Arbeit, die wir 2020 in *eLife* veröffentlicht haben (9: e53433). Wir haben also eine Mischung grüner und roter Zellen in einer Flasche oder einem Tube. Abgesehen von ihrer Farbe sind die Bakterien gleich. Nun vermehren wir die Probe, sagen wir, indem wir einen Teil davon alle 24 Stunden in ein frisches Medium geben, dort wieder wachsen lassen und so weiter. Die roten und grünen Zellen nehmen an einem darwinistischen Selektionsprozess teil. Es kommt zu Mutationen, und der Fortpflanzungsprozess stellt sicher, dass Nachkommen

ihre Elterntypen repräsentieren. Es wird Unterschiede geben in der Fitness, und so kommt es zu einer evolutionären Entwicklung. Das Ergebnis davon ist Anpassung.

Wir haben dieses Experiment gemacht, und was wir dann wie erwartet gesehen haben: Früher oder später treten vorteilhafte Mutationen auf, entweder zuerst in einer grünen oder zuerst in einer roten Zelle. Eine vorteilhafte Mutation wird in der Community häufiger werden, somit wird die eine Farbe ebenfalls häufiger und die andere Farbe aussterben. Im Laborexperiment setzt sich normalerweise Grün durch, weil diese Bakterien einen leichten Wachstumsvorteil haben. Der Grund dafür ist, dass die Selektion an der individuellen Zelle ansetzt. Wichtig dabei ist aber, dass sich Selektion nicht direkt auf ein Gen richtet, sondern immer auf einen Phänotyp.

*Und das könnte auch die Farbe „Gelb“ sein, für die man sowohl GFP als auch RFP braucht. Dafür muss der Experimentator aber gezielt eingreifen.*

**Rainey** » Ja, wir könnten eine gelbe Community aufrechterhalten, wenn wir ein identisches Verhältnis zwischen roten und grünen Zellen sicherstellen. Führen wir das Experiment aber so durch, wie ich es eben beschrieben habe, wird entweder Rot oder Grün gewinnen. Es mag ein wenig fluktuieren, aber am Ende setzt sich eine Farbe durch und wird endgültig dominant. Gelb ist eine emergente Eigenschaft einer Gemeinschaft, es braucht dazu sowohl grüne als auch rote Zellen. Aber indem wir die Bakterien seriell vermehren, gibt es keine Möglichkeit für die Selektion, an diesem emergenten Phänotyp „Gelb“ anzusetzen.

Wir können den Communitys aber einen gemeinsamen Evolutionsprozess aufzwingen, sodass sie der natürlichen Selektion unterliegen, nämlich indem wir die gesamte Probe als eine Einheit behandeln. Dafür haben wir dann nicht eine Community in einer Flasche, sondern dutzende Communitys, also sozusagen eine Population aus vielen Gemeinschaften. Von jeder einzelnen Community messen wir nun, wie nah sie an der Farbe Gelb ist. Das wird stark variieren, einige werden stärker grün und andere stärker rot sein. Man wird eine breite Verteilung der „Gelbheit“ sehen.

Was wir als Experimentatoren nun machen können: Wir erlauben nur ganz wenigen Com-

munities, dass sie Nachkommen hinterlassen, nämlich denen, die besonders nah am idealen Gelb sind. Von diesen nehmen wir je eine kleine Probe und verteilen sie dann wieder auf mehrere Gefäße. Nachdem sie sich vermehrt haben, können wir wieder die Farbe messen und die wenigen auswählen, die besonders gelb sind. Wir sprechen von einem „Scaffolding“ darwinistischer Eigenschaften.

»Die Entwicklung der Vielzelligkeit ist nicht trivial erklärbar, weil der Verzicht vieler Zellen auf Reproduktion auf den ersten Blick nicht darwinistisch wirkt.«

In Ihrem Paper beschreiben Sie ökologisches Scaffolding als einen Prozess, bei dem die Umgebung neue Lösungen zum Überleben erfordert, zu denen zwei verschiedene Entitäten beitragen müssen – wie die roten und grünen Zellen in unserem Beispiel. Kein Individuum kann diese Lösung allein erreichen. Das ökologische Scaffolding bringt also Einheiten niedrigerer Ebenen dazu, unwillkürlich an einem Selektionsprozess auf höherer Ebene teilzunehmen. In diesem Fall als Gemeinschaft roter und grüner Bakterien. Das liest sich recht trocken, aber die Selektion auf eine gelbe Population veranschaulicht, dass die Bakterien ja nichts voneinander wissen müssen und zunächst einmal rein zufällig dadurch überleben, dass sie in einem idealen Verhältnis in einer Probe vorliegen. Und Sie als Experimentator schauen niemals auf die einzelnen Zellen oder gar Gene, sondern interessieren sich bloß für den Gesamt-Phänotyp „Gelb“.

**Rainey** » Das stimmt, und das ist der wesentliche Punkt: Natürliche Selektion kann nicht auf der Ebene von Gemeinschaften wirken, solange diese Gemeinschaften nicht als Individuen behandelt werden. Im Experiment haben wir diskrete Gemeinschaften in getrennten Gefäßen. Und wir erlauben einigen Gemeinschaften, Nachkommen-Gemeinschaften zu bilden. Indem wir auf Ebene der Gemeinschaften selektieren, können wir den Phänotyp über Generationen erhalten, obwohl die grünen Typen eigentlich einen Wachstumsvorteil haben.

Jetzt treiben wir unser Experiment aber noch weiter: Stellen wir uns vor, eine einzelne Community bestünde aus  $10^9$  Zellen pro Milliliter, wenn sie gewachsen ist. Aber für die Reproduktion wählen wir nur zehn Zellen pro Gefäß aus. Es gibt keinerlei Interaktion zwischen roten und grünen Zellen. Wir gehen nun also durch einen extremen Flaschenhals, indem wir diese zehn Zellen rein zufällig aus der

einzelnen Gemeinschaft für die nächste Generation wählen. Selbst wenn die Community ein 1:1-Verhältnis zwischen roten und grünen Zellen hat, so ist es durch stochastische Effekte beim Sampling extrem unwahrscheinlich, dass diese zehn Zellen das Verhältnis der Elterngeneration repräsentieren.

Also müssen die beiden Bakterientypen einen Mechanismus finden, ihr Zahlenverhältnis zu kontrollieren.

**Rainey** » Das ist genau der Punkt. Eine Möglichkeit wäre, dass je eine grüne und eine rote Zelle aneinanderkleben. Dann würde jede Nachkommen-Community ihre Eltern-Community repräsentieren. Diese Art der Selektion wird also Interaktion zwischen den Individuen fördern, weil die Interaktion eine Vererbbarkeit der emergenten Eigenschaft sicherstellt, auf die selektiert wird.

Sind das bloß theoretische Modellierungen, oder haben Sie diese Versuche auch wirklich so im Labor durchgeführt?

**Rainey** » Ja, wir haben dieses Experiment mit echten Bakterien gemacht und gezeigt, dass wir die Farbe Gelb erhalten können. Wofür wir allerdings in diesen Versuchen keine Belege gefunden haben, ist irgendeine signifikante Interaktion zwischen den roten und grünen Zellen. Das hat sich nur aus den theoretischen Studien ergeben, ist aber auch intuitiv nachvollziehbar, wie ich ja gerade erklärt habe. Der Grund, warum wir das Experiment gestoppt haben, war die Zeit. Wir hatten gesehen, dass es einfach viel zu lange dauern würde, bis Interaktionen evolvieren, ganz einfach weil unsere Populationsgrößen zu klein waren.

Wir haben das Experiment daher in einer anderen Skalierung wiederholt: Anstatt roter und grüner Zellen in Reagenzgläsern haben wir Plasmide in Hefezellen verwendet. Jedes Plasmid ist ja ein selbstreplizierendes DNA-Element. In dieser Variante des Versuchs trägt ein Plasmid entweder GFP oder RFP, es gibt also sozusagen rote und grüne Plasmide in der Hefezelle.

Die Hefezellen entsprechen also den Kulturgefäßen und die Plasmide den einzelnen individuellen Bakterienzellen.

**Rainey** » Genau. Wir haben jetzt also  $10^6$  bis  $10^7$  Hefezellen, und jede mit einer eigenen Gemeinschaft von Plasmiden. Über einen Cell-Sorter können wir die Farbe jeder einzelnen Zelle messen und somit exakt das Rot-Grün-Experiment durchführen, nur eben an Plasmiden. Vorher hatten wir effektiv 60 Wells für jede Population von Bakterien-Communitys, also ist das jetzt wirklich ein Game Changer. Wegen der viel höheren Populati-

onsgröße sehen wir jetzt schnell eine evolutionäre Veränderung. Wir können nicht bloß die Farbe Gelb erhalten, sondern auch Interaktionen zwischen den Plasmiden sehen. Ich denke, wir werden das im Laufe dieses Jahres auch publizieren.

Das Modellsystem zur Selektion auf gelbe Bakterien- oder Plasmid-Communitys ist ein Beispiel für etwas, das man als egalitären Übergang bezeichnet. Dabei stehen die Individuen zunächst einmal in keinem verwandtschaftlichen Verhältnis zueinander. Anders sieht es bei einem fraternalen, also „brüderlichen“ Übergang aus. Zum Beispiel, wenn ein Einzeller zu einem Vielzeller wird. Alle Zellen gehen dabei ja auf eine Ausgangszelle zurück, die die vielzellige Struktur gegründet hatte. Aber auch diese Entwicklung ist nicht trivial erklärbar, weil der Verzicht vieler Zellen auf Reproduktion auf den ersten Blick nicht darwinistisch wirkt.

»Bakterien haben nie die Absicht verfolgt, zu einem mehrzelligen Organismus zu werden. Aber die ökologischen Umstände haben diesen Prozess begünstigt.«

Sie haben auch für den fraternalen Übergang vom Einzeller zum Vielzeller ein Modellsystem in der Arbeit beschrieben. Die Idee: Ein Bakterium in einem Tümpel hätte einen Vorteil, wenn es sich am Schilf festklebt und dann durch Teilung eine mehrzellige Matte bildet. So kann es nahe an der Oberfläche bleiben. Diese Matten können sich dann auch vermehren.

**Rainey** » Wenn wir gleich auf das Zusammenleben des Menschen mit künstlicher Intelligenz zu sprechen kommen, geht es um einen egalitären Übergang, bei dem zwei separate Entitäten zusammenkommen. Es ist aber tatsächlich hilfreich, den Unterschied zum fraternalen Übergang zu erklären, weil zwei verschiedene Probleme dahinterstecken.

Im Rot-Grün-Experiment ist die Vererbbarkeit das Problem. Deshalb habe ich diesen Flaschenhals erwähnt, bei dem wir nur einzelne Zellen für die nächste Generation auswählen. Für einen egalitären Übergang muss also ein Schritt stattfinden, bei dem die Tochter-Community die Eigenschaften der Eltern-Community repräsentiert. Beim fraternalen Übergang ist die Vererbbarkeit zwar gewährleistet, aber das Problem ist die Reproduktion.

Also brauchen diese Zellmatten im Schilf eine Art Keimbahn: Nur einige wenige Zellen „entscheiden“ sich dazu, aus der Matte herauszuwan-

# AUTOMATE - DON'T IRRITATE



Erleben Sie die Zukunft der Labor-automation mit unserem Pipettierroboter flowbot@ONE.

Hervorragende Flexibilität und Zuverlässigkeit, intuitive Bedienung und geringe Betriebskosten machen ihn zum idealen Partner in Ihrem Labor.

BESUCHEN SIE FLOW ROBOTICS AUF DER LABVOLUTION  
– WIR SIND AM STAND C38, HALLE 020.

MELDEN SIE SICH FÜR EIN SPEZIELLES WERBEGESCHENK AN.

DEMO BUCHEN: [FLOW-ROBOTICS.COM](http://FLOW-ROBOTICS.COM)



dern, sich an neue Halme zu heften und Tochtermatten zu bilden.

**Rainey** » Ja. Und dazu haben wir auch viele Experimente mit Bakterien durchgeführt, die dieser Analogie mit den Matten im Schilf entsprechen. Dazu finden Sie verschiedene Quellen im Artikel mit unterschiedlichen Aspekten. Das ist ziemlich spannend, zum Beispiel der von Ihnen genannte Punkt zur Unterscheidung von Soma und Keimzellen. Ich glaube nämlich, es ist nicht korrekt, dass einige Zellen Soma sein „wollen“! Die Matten sind im Endeffekt zwar Soma, aber mit dem Ziel, an den Sauerstoff an der Oberfläche zu gelangen. Evolutionär sind sie eigentlich eine Sackgasse.

»Stellen Sie sich vor, jedes Mal, wenn Sie Nachkommen zeugen, würden Sie auch Inhalte Ihres Mobilgeräts reproduzieren.«

Worauf ich im Paper aus *Philosophical Transactions* nicht weiter eingehe, ist, dass wir in diesen Experimenten immer sehen, dass sich fast zwangsläufig ein Lebenszyklus herausbildet. Es ist nämlich kostspielig, dieses Kleber-Polymer zu produzieren. Allerdings wiegt der Zugang zum Sauerstoff diese Kosten wieder auf. Nun könnte es aber passieren, dass einzelne „Betrüger“ im Verbund auftauchen. Die nutzen zwar den Sauerstoff, sparen sich aber die Produktion des Klebers. Und genau das beobachten wir. Diese Betrüger destabilisieren die Matten und führen zu deren Auseinanderfallen.

*Es sind also quasi Krebszellen.*

**Rainey** » Ja, das trifft es genau! Auf der anderen Seite liefern diese Betrüger die Lösung für das größere Problem – nämlich wie sich die Matten reproduzieren. Die Betrüger können nämlich fortschwimmen aus der zerfallenden Matte, sich woanders niederlassen und ihrerseits neue Matten hervorbringen. Plötzlich sehen wir also einen Lebenszyklus zwischen Soma-ähnlichen und Gameten-ähnlichen Entitäten. Aus den Betrügern wird die Keimbahn. Sie sehen an diesem Beispiel: Die Bakterien haben nie die Absicht verfolgt, zu einem mehrzelligen Organismus zu werden. Aber die ökologischen Umstände haben diesen Prozess begünstigt. Diese Evolution einer Soma-Keimbahn-Differenzierung interessiert uns sehr.

*Kommen wir zu menschlichen Gesellschaften. Ich zitiere dazu mal aus Ihrem Artikel: „Menschliche Gesellschaften hinterlassen keine Tochter-*

*gesellschaften“. Es findet also keine darwinistische Selektion auf eine menschliche Gruppe statt. Ganz anders ist das bei Staaten bildenden Insekten: Ein Bienenvolk kann sehr wohl Königinnen hervorbringen, die neue Völker gründen. Hier kann man durchaus sagen, dass Bienenvölker Nachwuchsvölker hervorbringen.*

**Rainey** » Vollkommen richtig, und deshalb betone ich im aktuellen Paper wirklich die evolutionären Übergänge im Hinblick auf die Individualität. Es braucht eine Einheit, die als Individuum fungiert, und ein Bienenvolk ist genau das. Die Königin entspricht dabei der Keimbahn. Bei menschlichen Gesellschaften sehen wir diese Individualität nicht; es gibt kulturelle Transmission, aber keine Individualität im darwinistischen Sinne.

*Nun sagen Sie weiterhin: Der Mensch könnte gemeinsam mit KI-Geräten eine neue Individualität bilden, an dem die darwinistische Evolution ansetzen kann. Damit ist nicht gemeint, dass wir einfach nur kulturell immer mehr an die Technik gewöhnt sind, sondern dass wirk-*

*lich die menschliche DNA und die codierten Algorithmen der KI-Systeme emergente Phänotypen codieren und deren Information auch weitervererbt wird.*

**Rainey** » Das stimmt, und es ist eine direkte Analogie zum Rot-Grün-Experiment. Dann entspricht der Mensch vielleicht der grünen Zelle und die KI der roten Zelle. Falls die Selektion übergeordnet zum individuellen Menschen ansetzt, der mit einem KI-Device verbunden sein muss, dann braucht es Variation auf Ebene des Menschen zusammen mit der KI, und die beiden müssen sich gemeinsam reproduzieren. Der Nachkomme muss die elterlichen Eigenschaften dann widerspiegeln. Das mag derzeit unrealistisch erscheinen, aber zu einem gewissen Grad sehen wir ja schon eine Tendenz dorthin. Eltern geben ihre alten Smartphones an die Kinder weiter. Und dort sind vielleicht noch Apps drauf oder Abos für Zeitschriften oder Dienste. Wir sehen also schon eine Art Vererbung von Algorithmen, auch wenn man das derzeit noch als kulturelle Transmission sehen würde.



*Geben wir irgendwann auch unsere individuell via künstlicher Intelligenz (KI) optimierten Apps an unsere Nachkommen weiter? Dann wäre der Schritt zu einer Selektionseinheit von Mensch und KI nicht mehr weit.*

*Illustration via NightCafe Creator*

Der wesentliche Punkt dabei sind nicht die eigentlichen Geräte, sondern dass die Software und die Arbeitsweise einer KI über einen binären Quellcode definiert sind, der sowohl mutierbar als auch replizierbar ist.

**Rainey** » Das KI-Device verändert sich, während es individuell auf unser Verhalten reagiert. Diese Interaktionen gibt es schon heute. Nun stellen Sie sich vor, jedes Mal, wenn Sie Nachkommen zeugen, würden Sie auch Inhalte Ihres Mobilgeräts reproduzieren – die Algorithmen, die während der Interaktion mit Ihnen evolviert sind. Die geben Sie weiter an Ihr Kind. Durch eine einzelne Regel schaffen Sie ein Scaffolding, das sicherstellt, dass Mensch und KI eine Einheit der Selektion sind. Genau wie bei den roten und grünen Bakterien haben Sie eine vererbare Fitness, ganz einfach indem Sie sicherstellen, dass die Inhalte Ihrer Geräte an die Kinder weitergegeben werden.

»Meine Neigung, im Straßenverkehr umzukommen, vererbe ich an meine Kinder. Aber ich vererbe auch den Algorithmus, der diesen Nachteil ausgleicht.«

Derzeit habe ich eher den Eindruck, dass mir alle paar Monate neue Geräte mit ganz neuen Betriebssystemen und neuen Apps aufgezwungen werden und ich gar nicht viele Möglichkeiten habe, solche Algorithmen auf meinem Gerät zu behalten oder gar zu vererben. Andererseits sehe ich natürlich, dass sich diverse Dienste unabhängig von Gerät und Betriebssystem merken, wo ich unterwegs bin oder welche Produkte ich gern konsumiere. Und Sie betonen ja auch im Paper: Es geht nicht um das konkrete Gerät, sondern um die zugrunde liegende Information. Aber haben Sie auch ein konkretes Beispiel, wie ein Selektionsvorteil im Zusammenspiel mit KI entstehen könnte?

**Rainey** » Ich nehme mal ein etwas absurdes Beispiel, was sich aber sicher auf andere Situationen übertragen lässt, weil Machine Learning immer cleverer wird. Stellen Sie sich vor, ich hätte eine genetische Disposition, durch einen Verkehrsunfall zu sterben, bevor ich mich fortpflanzen kann. Ich neige vielleicht besonders stark dazu, unvorsichtig im Straßenverkehr zu sein und überfahren zu werden. Mein KI-Device gibt mir aber immer einen Alarm, bevor ich in eine riskante Situation gerate. Meine Neigung, im Straßenverkehr umzukommen, vererbe ich an meine Kinder. Aber ich vererbe auch den Algorithmus, der

diesen Nachteil ausgleicht. Diese Abhängigkeit könnte mit der Zeit immer weiter steigen, zumal die Algorithmen immer smarter werden. Irgendwann können Sie das Gerät vielleicht nicht mehr einfach wegnehmen.

*Ich hörte von einer Kinderärztin, dass sich Menschen mit ADHS häufiger versehentlich verletzen. Geht man davon aus, dass auch genetische Faktoren zu ADHS mit beitragen, dann ist Ihr Beispiel vielleicht gar nicht so absurd. Und tatsächlich evolviert dadurch ja eine gegenseitige Abhängigkeit, denn eine KI, die vor Missgeschicken warnt, hat nur bei den Menschen einen Selektionsvorteil, die davon profitieren. Und umgekehrt haben ungeschickte Menschen mehr Nachkommen, wenn sie durch die KI vor Unfällen bewahrt werden.*

**Rainey** » Diese Abhängigkeit geht noch in andere Lebensbereiche, wenn Sie an Gesundheitsapps und Datingseiten denken. Unsere Lebenserwartung und Partnerwahl könnten also irgendwann obligat von der richtigen KI abhängen.

*Immerhin sind wir Menschen aber diejenigen, die die KIs entwickeln.*

**Rainey** » Die Algorithmen lernen aber oft in einer Weise, die wir nicht verstehen und gar nicht mehr nachvollziehen können. Außerdem sehe ich die Gefahr der Manipulation. Stellen Sie sich vor, jemand wie Kim Jong-un könnte den Inhalt der Devices kontrollieren, auf die die Menschen angewiesen sind. Die eine Gesellschaft möchte vielleicht, dass die Menschen netter zueinander sind, eine andere Gesellschaft möchte womöglich aggressivere Bürger.

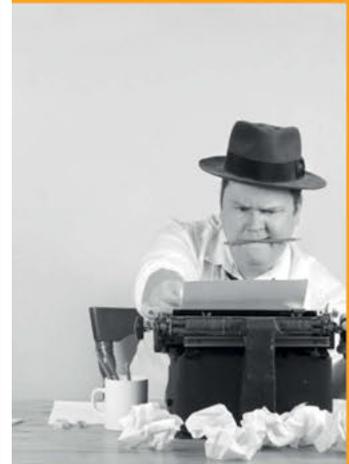
Wir wissen schon heute, dass die Interaktion mit dem Smartphone sowohl unsere Stimmung als auch unsere Entscheidungsprozesse beeinflussen kann. Und das könnte auf eine höhere Ebene gelangen, bei der Mensch und KI als Einheit, als Individuum funktionieren und mehr sind als die Summe ihrer Teile. Alles, was es dazu braucht, ist eine rechtliche oder gesellschaftliche Struktur, die Interaktion mit den Algorithmen und Weitergabe an die Nachkommen sicherstellt.

*Also kein ökologisches Scaffolding...*

**Rainey** » ... sondern ein soziales Scaffolding, genau. Ich bin mir recht sicher, dass es gar nicht allzu lange brauchen würde, bis sich solch eine Abhängigkeit einstellt. Ich habe einfach die Sorge, dass diese Technik furchtbar missbraucht werden könnte. Daher wünsche ich mir, dass wir jetzt erkennen, was prinzipiell möglich ist.

*Das Gespräch führte Mario Rembold*

## LABOR JOURNAL



Inhalte  
verantworten

Fakten  
erkennen

Propaganda  
entlarven

Sprache  
beherrschen

Freie Presse

Wissen, wen man liest.



## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (55)

# Mit NARRativen läuft das Leben besser

*Das klassische Format des akademischen Curriculum vitae schwindet. Und durch die Alternativen weht tatsächlich ein Hauch von wissenschaftlich-inhaltlicher Bewertung.*

Kaum ein Schritt im beruflichen Werdegang von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, der nicht durch die Linse eines schriftlichen Lebenslaufes betrachtet wird: Stipendien, Anträge, Anstellungen, Verstetigungen, Berufungen, Preise – alle erfordern die Abgabe eines „Curriculum vitae“ (CV). Darin finden sich zunächst mal der Familienstand, die Anzahl der Kinder – manchmal auch deren Geburtsjahre – sowie das Alter und das Geschlecht der Antragstellerin oder des Antragstellers. Dazu kommt natürlich noch ein Porträtfoto – am besten nicht aus dem Fotofix-Automaten, sondern eines von einem professionellen Studio.

*»Je nach Karrierestadium füllt ein akademischer CV damit locker zehn Seiten und mehr.«*

Gelistet werden dann:

- » die einzelnen Stadien der Ausbildung vom Abitur weg;
- » alle Publikationen – manchmal getrennt in Erst-, Letzt- und Co-Autorschaft, aber so gut wie immer garniert mit den jeweiligen Journal-Impact-Faktoren (JIF) inklusive drei Nachkommastellen Genauigkeit;
- » eine Liste aller gehaltenen – oder wenigstens der eingeladenen – Vorträge, Preise und Patente (sofern vorhanden);
- » die eingeworbenen Förderanträge, mit Fördersumme in Euro;
- » eine Erwähnung der Aktivitäten in wissenschaftlichen und akademischen Gremien, meist komplementiert durch Nennung der Journale, für die man schon mal begutachtet hat.

Auch kumulative Metriken machen sich gut im CV – etwa der h-Index, die Anzahl der Zitate, der durchschnittliche JIF (oder die Anzahl der Artikel mit JIF größer als X). Gleiches gilt natürlich für die Gesamtsumme der eingeworbenen Drittmittel. Und in den fortgeschritteneren Stadien des Berufslebens kommt dann noch die Zahl der betreuten Promotionen dazu – oft auch mit Titel der jeweiligen Arbeit und Prädikat.

Es gibt sogar welche, die Auskunft über die Religionszugehörigkeit erteilen, den Berufsstand der Eltern oder die Anzahl der Geschwister.

Je nach Karrierestadium füllt ein akademischer CV damit locker zehn Seiten und mehr. Die Aktualisierung und Pflege dieses Dokuments ermöglichen dem Akademiker unzählige Stunden der Selbstreflexion und Selbstdarstellung. Dabei geht allein schon deshalb sehr viel Zeit drauf, weil je nach Art der Bewerbung unterschiedliche Formatierungen erwartet werden – auch wenn der Informationsgehalt der gleiche ist.

Kaum zu glauben, aber die Zeiten dieses über Jahrzehnte entwickelten und mittlerweile lieb gewonnenen tabellarischen CV-Formats könnten gezählt sein! In gewohnt behutsamer – man könnte auch sagen: bedächtiger – Weise hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Ersten dieses Monats ein neues Format für Lebensläufe verbindlich gemacht. Dieses nimmt einige Elemente auf, die bei den größten Fördergebern anderer Länder schon wesentlich weitgehender umgesetzt worden sind – beispielsweise bei den National Institutes of Health in den USA, UK Research and Innovation in England oder der Swiss National Science Foundation in der Schweiz. Aber, wie vom Narren in einer der letzten *Laborjournal*-Ausgaben ausgeführt: Hier gilt es nicht zu nörgeln, sondern zu applaudieren – denn für die DFG gilt: „Spät kommt Ihr, doch Ihr kommt, der weite Weg entschuldigt Euer Säumen“ (LJ 12/22: 26-28)!

Ein prototypisches Beispiel für das, was sich derzeit weltweit diesbezüglich tut, kommt aus einem Land, das erst 1971 das Frauen-

wahlrecht eingeführt hat und auch sonst nicht für radikale Reformen bekannt ist: Das CV-Format des Schweizer Nationalfonds (SNF), dem eidgenössischen Äquivalent der DFG. Darin gibt man nach der derzeitigen beruflichen Position nur das akademische Alter an, nicht etwa das Geburtsdatum. Das akademische Alter ist die Zeit, die man tatsächlich der Forschung widmen konnte, nach Abzug von Unterbrechungen und nicht-wissenschaftlicher Arbeit. Auch die Open Researcher and Contributor ID (ORCID) wird abgefragt. Schließlich ermöglicht diese die eindeutige elektronische Zuordnung von Publikationen sowie anderen Forschungsaktivitäten und -erzeugnissen – auch von solchen, die im CV nicht gelistet wur-



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

## Ulrich Dirnagl

*ist experimenteller Neurologe an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des QUEST Center for Responsible 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.*

den. Danach folgen ganz konventionell tabellarisch die Stationen der akademischen Ausbildung und Beschäftigungsverhältnisse.

Dann erst wird es richtig interessant. Denn nun werden nur noch die maximal drei bedeutendsten Leistungen der akademischen Laufbahn abgefragt. Die Gesamtlänge dieses Narrativs ist somit auf eine (!) A4-Seite beschränkt.

### »Die DFG pirscht sich an solch revolutionäre Umtriebe erst einmal langsam heran.«

Die Beschreibungen können zum Beispiel Folgendes enthalten: Den eigenen Beitrag zur Forschung, die gewonnenen Erkenntnisse, deren Einfluss auf Wissenschaft und/oder Gesellschaft – oder auch den historischen Kontext des wissenschaftlichen Problems. Dafür kann man maximal zehn eigene Arbeiten als Referenzen angeben, die man frei auf die drei Leistungen verteilen kann. Verwendet werden dürfen alle Arten von wissenschaftlichem Output – also nicht nur Artikel in wissenschaftlichen Zeitschriften, sondern auch Buchkapitel, Konferenzbeiträge, Preprints, Daten-Sets *et cetera*.

Ein Lebenslauf so klar wie Schweizer Gebirgswasser! Das CV-Template wurde vom SNF partizipativ – also unter Beteiligung von potenziellen Antragstellern und Gutachtern sowie Wissenschaftsadministratoren des SNF – entwickelt. Dazu wird seine Verwendungspraxis wissenschaftlich begleitet, erste Ergebnisse sind bereits publiziert.

Die DFG pirscht sich an solch revolutionäre Umtriebe erst einmal langsam heran: In ihrem neuen CV-Template findet sich nun ein optionales Freitextfeld für ergänzende Angaben zum Werdegang. Da kann man dann zusätzliche Informationen eingeben oder Angaben zu einer besonderen persönlichen Situation machen, die für eine angemessene Begutachtung und Bewertung der wissenschaftlichen Leistung relevant sein könnten. Dazu zählen auch Kinderbetreuungsaufgaben, Mutterschutz-, Eltern- oder Erziehungszeiten, chronische oder langfristige Erkrankungen und so weiter. Auch ein optionales Freitextfeld für Engagement im Wissenschaftssystem – wie etwa Gremientätigkeiten, Engagement in der Selbstverwaltung der Wissenschaft, Organisation wissenschaftlicher Veranstaltungen, Aktivitäten in der Lehre oder Tätigkeiten als Mentorin beziehungsweise Mentor – ist nun vorhanden.

Der Abschnitt „Wissenschaftliche Ergebnisse“ im DFG-Vordruck ist von der Struktur her erstmal wie gehabt, man hangelt sich also

entlang an maximal zehn ausgewählten Peer-Review-Publikationen. Aber nun hören wir Kuhglocken von fernen Almwiesen läuten: „Wo möglich“ (!), soll man den eigenen Anteil an den öffentlich gemachten Ergebnissen darlegen und ausführen, warum man die jeweilige Publikation an dieser Stelle genannt hat. Das steht zwar irgendwie auf dem Kopf – zu erst das Abstraktum „Autoren, Titel, Journal“, und dann erst wird es durch deren Inhalt und den eigenen Beitrag daran gerechtfertigt („wo möglich“). Aber sei's drum – immerhin wird hier nicht exklusiv auf die Reputation des Journals geschielt, sondern es weht erstmals ein zarter Hauch von tatsächlichem Inhalt der Forschung sowie deren wissenschaftlichem oder gesellschaftlichem Impact.

Doch dann steht da noch der Satz: „Angaben zu quantitativen Metriken wie Impact-Faktoren und h-Indizes sind nicht erforderlich und werden bei der Begutachtung nicht berücksichtigt.“ Auch das ist wieder typisch DFG: zwei Schritte vorwärts, einer zurück. Zwar werden diese Metriken angeblich nicht berücksichtigt, aber man kann sie trotzdem angeben. Vielleicht ist ja doch der eine oder andere Gutachter unter Zeitdruck und will sich nicht um lästige Forschungsinhalte kümmern.

Schließlich hat man in dem DFG-CV via weiterem optionalem Freitextfeld die Möglichkeit, zehn jenseits des Peer-Reviews öffentlich gemachte Forschungsergebnisse anzuführen. Wie zum Beispiel Preprints, Datensätze, Protokolle, Software-Pakete, Patente und

#### PAUL EHRLICH-STIFTUNG

AUSSCHREIBUNG  
Paul Ehrlich & Ludwig Darmstaedter Nachwuchspreis  
für hervorragende biomedizinische Forschung an  
deutschen Forschungseinrichtungen

Dieser Preis wird von der Stiftung einmal jährlich an **eine\*n promovierte\*n Nachwuchswissenschaftler\*in** verliehen, die/der an einer Forschungseinrichtung in Deutschland **herausragende Leistungen auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung** erbracht hat. Die Höhe des Preisgeldes beträgt € 60.000. Das Preisgeld darf ausschließlich forschungsbezogen verwendet werden.

#### Preisträger\*innen der letzten 5 Jahre

2023	Leif Ludwig
2022	Laura Hinze
2021	Elvira Mass
2020	Judith Reichmann
2019	Dorothee Dormann

#### Forschungsthemen

From human lineage tracing to mitochondrial genetics
Mechanisms of amino acid metabolism in cancer cells
The role of macrophages in health and disease
Chromosome segregation at the beginning of life
Molecular mechanisms of neurodegeneration

**Die Preisverleihung findet in Form einer feierlichen Übergabe durch die Stiftung am 14. März 2024 in der Paulskirche Frankfurt statt.**

Vorschlagsberechtigt sind Hochschullehrer\*innen sowie leitende Wissenschaftler\*innen von Forschungseinrichtungen in Deutschland. Selbstbewerbungen werden nicht berücksichtigt. Zum Zeitpunkt der Preisverleihung soll der/die Preisträger\*in das vierte Lebensjahrzehnt noch nicht vollendet haben und keine Lebenszeitprofessur oder vergleichbare Position innehaben. Vorschläge werden ausschließlich in elektronischer Form per E-Mail bis zum **14. April 2023** erbeten. Sie sollen eine detaillierte Begründung, ein Schriftenverzeichnis sowie die drei wichtigsten Publikationen und ein *Curriculum Vitae* der/des Vorgeschlagenen zusammengefasst in einer PDF-Datei enthalten.

**Bitte richten Sie Ihre Vorschläge an den Vorsitzenden der Auswahlkommission:**

Prof. Dr. Robert Tampé, Institut für Biochemie, Biozentrum, Goethe-Universität Frankfurt,  
Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt a.M., [paul-ehrlich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de](mailto:paul-ehrlich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de)

Der/die Preisträger\*in wird vom Stiftungsrat auf Vorschlag einer Auswahlkommission ernannt. Kandidat\*innen der engeren Wahl werden zuvor zu einem Symposium nach Frankfurt am Main eingeladen. Informationen dazu erteilt:

Christel Fäßler, Tel. 069 798-17250, [paul-ehrlich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de](mailto:paul-ehrlich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de)  
[www.uni-frankfurt.de/44953552/Nachwuchspreise#pen](http://www.uni-frankfurt.de/44953552/Nachwuchspreise#pen)

– man höre und staune! – sogar Blog-Beiträge. All dies wird allerdings als „Kategorie B“ leicht stigmatisiert und unter Quarantäne gestellt, sodass die Liste der Peer-Review-Artikel in der „Kategorie A“ um Himmels willen nicht kontaminiert wird. Tu felix Helvetia!

*»Subjektivität ist kein Fehler im System, sondern Merkmal der bereits gängigen Auswahlpraxis.«*

Solche „alternativen“ CV-Formate, wie sie nun langsam Eingang ins akademische Begutachtungswesen finden, zeichnen sich dadurch aus, dass sie über die Integration des akademischen Alters den Vergleich verschiedener Karrierestadien erlauben, den Blick auf den wissenschaftlichen Beitrag fokussieren und neue Disseminations-Formate einschließen. Sie überwinden damit Schwächen des etablierten klassischen Formats, welches Innovation, gesellschaftliche Auswirkungen, verantwortungsbewusste Forschungspraktiken, Vielfalt von Forschung und Forschungskarrieren sowie die Qualität der Forschung als Ganzes ausblendet beziehungsweise eindimensional auf wenige ungeeignete Metriken reduziert. Nebenbei könnte das neue Format dazu beitragen, Salami-Taktiken beim Veröffentlichlichen entgegenzuwirken sowie ganz allgemein die Diversität des agierenden Personals zu erhöhen.

Klingt das alles vielleicht zu gut, um wahr zu sein? Oder ist es vielmehr so, dass hier der Teufel mit dem Beelzebub ausgetrieben wird? Fördern die Narrative nicht gar ein „Self-Marketing“ der Wissenschaftlerinnen und Wissen-

schaftler? Dieser momentan laut werdende Einwand entlarvt sich schon alleine deshalb, weil es ja auch jetzt schon ein wesentliches Merkmal unseres Wissenschaftsbetriebes ist, dass jene, die sich gut verkaufen können, stark im Vorteil sind. Im schlimmsten Fall würde also die Kosmetik am klassischen CV durch ausgefeilte Narrative ersetzt werden. Noch wichtiger aber: Ist es nicht eine intellektuelle Bankrotterklärung der Gutachter, wenn sie zu Protokoll geben, in 500 Zeichen langen Texten nicht die Blender erkennen zu können? Würde da nicht schon ein Blick auf den Inhalt der Schlüsselreferenzen genügen, die das Narrativ begleiten?

Und noch ein häufig gehörter Einwand: Die Narrative würden alle gleich klingen, man könne die Antragsteller beziehungsweise die Bewerber gar nicht mehr unterscheiden. Auch dies ist eine eigentümliche Befürchtung. Sollte das tatsächlich der Fall sein, dann hätte die bisher praktizierte Fokussierung auf die Reputation der Journale als wesentliches Exzellenzkriterium den Bewerbern und den Gutachtern gleichermaßen die Fähigkeit geraubt, Inhalte zu transportieren oder diese zu würdigen. Das wäre dann aber ein weiteres gewichtiges Argument, sich mit den neuen CV-Formaten wieder auf eine wissenschaftlich-inhaltliche Bewertung zu verpflichten und diese dann damit einzuüben.

Und noch ein Totschlag-Argument sei hier erwähnt: Die alternativen Lebensläufe öffnen der Subjektivität Tür und Tor. Auch dieser Vorbehalt zielt ins Leere: Die Narrative, der Hinweis auf das akademische Alter, auch die Angabe von besonderen persönlichen Situationen werden ja immer begleitet von Referenzen, die das Behauptete objektiv belegen sollen. Zudem ist Subjektivität kein Fehler im

System, sondern ebenfalls ein Merkmal der bereits gängigen Auswahlpraxis. Wie die Inhalte der Tabellen und langen Publikationslisten der konventionellen Lebensläufe von den Gutachtern in ihrem Gesamturteil berücksichtigt werden, wird doch auch jetzt stark von deren persönlichen Vorlieben und Anschauungen beeinflusst.

*»Die Zeit, die wir als Antragsteller, aber auch als Gutachter einsparen würden, wäre substantiell.«*

Fantastisch wäre es allerdings, wenn die Fördergeber und Institutionen sich eines *gemeinsamen* alternativen CV-Formates bedienen würden – und dazu ein Tool zur Verfügung stellten, mit dem man einmal seinen Lebenslauf einpflegt, und danach nur noch editiert, wenn sich was ändert. Das würde den Aufwand für alle Beteiligten massiv vermindern. Wieder einmal schauen wir diesbezüglich neidisch in andere Länder, wie zum Beispiel in die USA, wo das schon länger der Fall ist (siehe SciENcv: *Science Experts Network Curriculum Vitae*). Stellen Sie sich vor, die Europäische Kommission, die DFG, das BMBF hätten so etwas – und auch die Unis würden sich dessen bedienen. Die Zeit, die wir als Antragsteller, aber auch als Gutachter einsparen würden, wäre substantiell. Ganz zu schweigen von dem Quantensprung in der guten Evaluationspraxis, der damit verbunden wäre.

Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter <http://dirnagl.com/lj>.

*Sie kommen aus Forschung und Wissenschaft? Und wollen gerne schreiben?*



*Bei uns können Sie reinriechen in die Welt des Wissenschaftsjournalismus!*  
[redaktion@laborjournal.de](mailto:redaktion@laborjournal.de)



## Erlebnisse einer TA

# Vaya con Rollwagen

Für die Arbeit im Gewächshaus hatte ich Papiertüten bestellt: Große zum Eintüten der abreifenden Arabidopsis-Pflanzen und kleine für die Aufbewahrung des so gewonnenen Saatguts.

Insgesamt brachte es das Papiertüten-Paket auf 11 Kilogramm. Also nahm ich den Wagen.

An der Pforte wuchtete der hilfsbereite Pförtner das schwere Paket auf meinen Wagen. Ich wollte Wagen und Paket gerade losschieben, da fiel mir ein, dass ich ja gleich noch auf einen Sprung bei der nahe gelegenen Poststelle vorbeischauchen könnte. Dort sammelt sich stets so einiges an Umläufen, Briefen, Zeitschriften und anderem Zeug, das ich auf dem Rückweg bequem mit dem Wagen ins Labor transportieren könnte. Dann muss unsere Sekretärin später nicht so schwer schleppen.

In unserem Postfach lag ein einziger Brief!

Erst mal egal, der fand locker Platz neben dem Paket. Befremdlich wurde das Ganze erst, als auf dem Rückweg vom Gewächshaus ins Labor nur mehr der Brief auf dem Rollwagen lag. Natürlich liefen mir gerade jetzt jede Menge Leute über den Weg.

### Lächerlicher Brieftransport

Ungläubiger hätten die wohl nur geguckt, wenn ich einen halben Brief auf meinem Rollwagen transportiert hätte – aber die Beförderung eines solchen Briefformates ist im deutschen Postwesen nicht vorgesehen. Ich glaube, so lächerlich bin ich mir zum letzten Mal bei der vierteljährlichen Sichtprüfung unserer Trittleitern vorgekommen.

Einen Standardbrief hätte ich kurzerhand in meiner Hosentasche ver-

schwinden lassen können. Keine große Sache! Bei meinem Exemplar handelte es sich allerdings um einen Großbrief. Per Hand adressiert und mit einer Briefmarke im Wert von 1,60 Euro vorschriftsmäßig in der rechten oberen Ecke frankiert.

Eine TA, die einen einzigen Großbrief auf einem Rollwagen befördert – so etwas sieht man an der Uni nicht alle Tage. Ich hörte die Leute im Gang hinter mir tuscheln: „Laut Geschäftsbedingungen der Deutschen Post AG darf ein mit 1,60 Euro freigemachter Großbrief maximal 500 g wiegen. Dafür braucht die einen Rollwagen?“

### Seltsame Liedwahl

Um den Spott zu übertönen und endgültig zum Tagesgespräch zu werden, hob ich zu singen an: „Hab mein Wagen vollgeladen, voll mit schweren Briefen“. Derart musikalisch beschwingt erreichte ich unser Labor, just als ein Kollege mit einer Brezel in der Hand die Treppe hochkam. Sein Blick fiel auf meinen Rollwagen.

„Das ist aber nur EIN Brief“, kommentierte er meine Liedauswahl.

Ich wischte mir ächzend den nicht vorhandenen Schweiß von der Stirn.

„Aber schwer ist er trotzdem. Hilfst du mir tragen?“ Er guckte wie zuvor die Kollegen im Gang, dann warf er einen Blick auf die Briefmarke.

„Also laut Geschäftsbedingungen der Deutschen Post AG ...“

„Ich weiß! Aber wenn du eine Brezel vom Kiosk hier hoch tragen kannst, kannst du auch diesen Großbrief zum Eingangskorb schleppen.“

Mit diesen Worten drückte ich ihm den Brief in die brezelfreie Hand und schob kichernd mit dem Rollwagen ab.

Maike Ruprecht

# PlasmidFactory

The Minicircle Company

The better way to DNA!

## High Quality Grade Plasmid & Minicircle DNA

- Kundenspezifische High Quality Grade DNA für GMP Produktion von viralen Vektoren, RNA und CAR-T Zellen
- QC einschließlich CGE Service
- pDG/pDP Plasmide für AAV Produktion

- 2 Plasmid System
- Serotypen inklusive AAV8 & AAV9
- GFP-Transferplasmide
- ITRRESCUE®
- In Stock Service

Demnächst auch  
**GMP**

**PlasmidFactory.com**

PlasmidFactory GmbH  
Meisenstraße 96 | 33607 Bielefeld  
Germany | ☎ +49 521 2997 350

## Corona-Club

» *Flauen Corona-Ausbrüche zu nicht mehr als saisonalen Grippewellen ab? Mediziner um **Rami Sommerstein** von der **Universität Luzern** verglichen die **Krankheitsverläufe** von 3.066 mit der **Omikron-Variante** von SARS-CoV-2 hospitalisierten Personen mit denjenigen von 2.156 **Influenza-Erkrankten**. Für beide RNA-Viren galt: Intensivstationen mussten ähnlich viele Personen betreuen. Die Sterblichkeit infolge von COVID-19 erwies sich jedoch als 1,5-mal höher (JAMA Netw Open. doi.org/jznn) – trotz zunehmender Immunität in der Bevölkerung und trotz etablierter Therapiestrategien.*

» *Können mRNA-basierte COVID-19-Auffrischimpfungen und Influenza-Vakzine gleichzeitig verabreicht werden? Ja, sagt die am **Universitätsklinikum Würzburg** unter Leitung von **Nils Petri** und **Manuel Krone** durchgeführte CoVacSer-Kohortenstudie an 1.750 Personen: Eine **Co-Administration** wird so gut vertragen wie die alleinige COVID-19-Impfung. Anti-Spike-IgG-Titer sind zwar etwas niedriger. Gegen einen schweren Krankheitsverlauf schützen sie aber trotzdem (Eur Respir J. doi.org/jzvn). Noch zwei Erkenntnisse lieferte die Studie: Nikotinkonsum schränkt die humorale SARS-CoV-2-Immunität ein und erhöht damit das Infektionsrisiko (J Med Virol. doi.org/jznt). Bivalente Booster-Vakzine gegen den Omikron-Wildtyp und BA.4/5 erzeugen häufiger lokale Impfreaktionen als monovalente Impfstoffe – aber nur kurzfristig und leicht (Clin Microbiol Infect. doi.org/jznw).*

» *Wie häufig leiden COVID-19-Erkrankte unter **Langzeitfolgen**? Die Arbeitsgruppe um **Johannes Schetelig** am **Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden** wertete Online-Gesundheitsfragebögen von 12.600 Alpha/Delta-SARS-CoV-2-infizierten Personen im Vergleich zu 186.800 Kontrollpersonen aus: Über Erschöpfung, Konzentrationsstörungen, Atembeschwerden sowie Geschmacks- und Geruchsverlust klagten zwölf Monate nach einer Infektion noch 28, 10, 3 und 9 Prozent der Infizierten – im Vergleich zu 19, 4, 0,5 und 0,3 Prozent der Kontrollpersonen (J Intern Med. doi.org/jznx).*

-HM-

## Münster

### Achillesferse des Influenza-A-Virus

Je nach Stärke der Grippewelle sterben an einer Influenza-Infektion jedes Jahr in Deutschland mehrere hundert bis über 25.000 Menschen wie etwa in der Saison 2017/18. Die hohe Mutationsrate des Virus lässt Fluchtvarianten die menschliche Immunantwort regelmäßig umgehen – trotz saisonaler Auffrischungen. Die Forschungsgruppe um Erstautorin **Franziska Günl** und Letztautorin **Linda Brunotte** vom Institut für Virologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster hat eine Schwachstelle des Influenza-A-Virus kartiert (Nat Commun. doi.org/grtth2) – dessen RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRP). Denn bevor das Enzym das virale Genom replizieren kann, muss es von zellulären E3-Liga-

sen ubiquitiniert werden. Mittels Massenspektrometrie identifizierten die Virologinnen 59 modifizierte Lysine innerhalb der drei RdRP-Untereinheiten, von denen 17 die Entstehung neuer Viruspartikel beeinflussen. Vor allem die Ubiquitinierung eines Lysins in Position 578 (K578) in der PB1-Domäne ist essenziell: Sie unterbricht eine Interaktion mit einer unstrukturierten Schleife im N-Terminus der PB2-Domäne, die es der viralen RNA-Replase erst ermöglicht, in ihre aktive Form zu dimerisieren. Die Hoffnung daran: Zelluläre E3-Ligasen mutieren im Gegensatz zu viralen Proteinen nicht sonderlich schnell. Vielleicht stellen sie einen Angriffspunkt für neue Medikamente dar.

-HM-

## Bayreuth

### Antibabypille für den Mann

Die Adenylyl-Cyclase (sAC) produziert cyclisches Adenosin-Monophosphat (cAMP), das als Botenstoff unentbehrlich für die Reifung und die Beweglichkeit von Spermien ist. Eine transatlantische Kooperation unter Mitwirkung von **Clemens Steegborn** von der Abteilung für Biochemie der Universität Bayreuth identifizierte einen niedermolekularen sAC-Inhibitor, der die Befruchtungsfähigkeit von Mause-Spermien unterdrückt. Nach oraler Gabe oder intraperitonealer Injektion verhütet TDI-11861 eine Empfängnis während der folgenden zwei Stunden zu 100 Prozent. Drei Stunden nach Einnahme können sich die Spermien wieder bewegen. Einen Tag später sind sie

wieder komplett befruchtungsfähig. Entscheidend dabei: Über die sechs Wochen, in denen die Mäuse sAC-Inhibitoren erhielten, zeigten sie keinerlei gesundheitliche Beeinträchtigungen (Nat Commun. doi.org/jznh). Der Proof of Concept für ein Hormon-freies Kontrazeptivum für den Mann, das selbst kurzfristig eingenommen eine Schwangerschaft verhindert, ist somit erbracht. Sicher ist es eine willkommene Alternative zu Kondomen und Vasektomie. Um die Entwicklung des Verhütungsmittels für den Mann voranzutreiben, gründeten Steegborn und fünf US-Kollegen in New York City bereits das Start-up Sacyl Pharmaceuticals.

-HM-

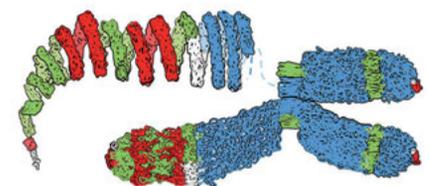
## Gatersleben

### Chromosomen-Spirelli

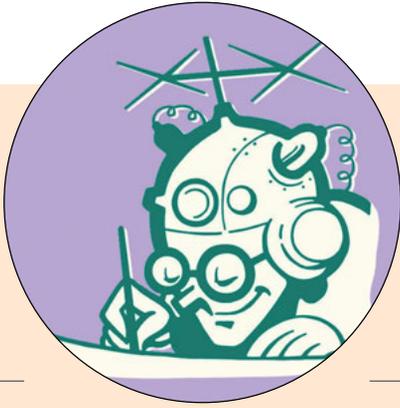
Die Ultrastruktur in X-Form kondensierter Metaphase-Chromosomen ist seit Jahrzehnten im Detail verstanden – sollte man meinen. Schließlich erklärt jedes Biolehrbuch, wie Chromatiden entstehen. Tatsächlich existierten bisher aber zwei Modelle: Laut einem rollt sich Chromatin zu Spiralen auf. Laut dem anderen faltet sich Chromatin innerhalb von Chromatiden, ohne Spiralen zu bilden. Ein visueller Nachweis fehlte. Ein Forschungsteam unter Leitung von **Veit Schubert** vom Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung in Gatersleben bewies die Korrektheit des zweiten Modells mittels Hi-C-Analyse interner Kreuzvernetzungsmuster isolierter Mitose-Chromosomen sowie hochauflösender 3D-SIM-Mikroskopie Fluoreszenz-markier-

ter Chromosomen-Segmente. Zumindest das Chromonema von Kulturgerste bildet Spiralen. Jede 400 Nanometer dicke Chromatin-Faser besteht aus helikalen Windungen von je nach Chromatin-Dichte 20 bis 38 Megabasen DNA (Nucleic Acids Res. doi.org/jznc). Wie sieht wohl das Chromonema anderer Pflanzen- und Tierarten aus?

-HM-



Die spiralförmige Struktur kondensierter Chromosomen. Illustr.: IPK Gatersleben



## Schöne Biologie

# Hölzerne Philosophien

Alles beginnt mit der Beobachtung. Durch Beobachtung erhalten wir Informationen und Erkenntnisse über unsere Welt. Erst mit dem Bewusstmachen von Beobachtungen kann der Wissenschaftler beginnen, gezielt Fragen zu dem betreffenden Phänomen zu stellen und Experimente zu ihrer Beantwortung zu entwerfen. Und erreichen die gesammelten Daten dann eine gewisse Stringenz, wird es ihm möglich, Hypothesen und Theorien zu entwickeln, die er wiederum durch weitere Tests überprüfen kann.

Auf diese Weise bildet die Beobachtung das Fundament der sogenannten wissenschaftlichen Methode. Wobei dem Wissenschaftler letztlich egal ist, ob er seine Beobachtung mit den eigenen Sinnen macht (*Feuer tut weh!*), ob er Dinge durch Hilfsmittel überhaupt erst beobachtbar macht (*Zellen haben Membranen!*) oder ob er durch Intervention eine neue Beobachtung herbeiführt (*Streue ich Salz auf die Schnecke, trocknet sie aus – und stirbt*). Hauptsache, er kann mit dem Beobachteten schließlich sinnvolle Fragen stellen, Experimente entwerfen, Hypothesen formulieren, ... – siehe oben.

Philosophen ist das interessanterweise nicht egal. Unter ihnen läuft bis heute eine Debatte darüber, ob wir etwas nur dann Beobachtung nennen können, wenn wir es tatsächlich wahrnehmen können. Nervenimpulse oder Metagenome können wir demnach nicht beobachten, Mitochondrien oder Mycoplasmen schon – allerdings nur mit Hilfsmitteln, in dem Fall Mikroskopen.

Die Grenze zwischen dem, was als beobachtbar gilt, und dem, was nicht mehr dazu zählt, muss folglich stets neu entlang des Spektrums immer komplizierterer Instrumente gezogen werden. Wobei einige Philosophen sich dadurch behelfen, dass sie die Instrumenten-gestützte empirische Forschung vielmehr als Werkzeuggebrauch vom Wahrnehmungsprozess abkoppeln. So argumentierte 1981 etwa deren Vertreter Ian Hacking, dass wir kleine Dinge ja nicht *aufgrund* eines Mikroskops sehen, sondern dass

wir sie *mit* ihm sehen. Der Beobachter kann damit also prinzipiell sichtbare Objekte lediglich genauer betrachten.

Das Dumme an dem Ganzen ist, dass gerade Naturwissenschaftler mittlerweile die meisten Dinge auf eine Weise untersuchen, die unseren Wahrnehmungssystemen keinerlei Zugang erlauben. Womit sich der Einwand der Philosophen eigentlich erledigt haben sollte, dass wir lediglich Beobachtung nennen dürfen, was wir nicht nur messen, sondern auch wahrnehmen können.

Für Naturwissenschaftler dürfte dieser Philosophen-Einwand wohl allenfalls semantischer Natur sein. Behalten wir aber dennoch mal deren Brille auf und schauen uns die folgende Beobachtung an, die auch philosophisch unbedenklich sein dürfte: Via korrekter Wahrnehmung weiß man schon lange, dass Licht den Abbau von Pflanzenmaterial und anderer Biomasse beschleunigt – ein Phänomen, das insbesondere bei Holz sehr deutliche Effekte zeigt. Wie Licht allerdings genau den Holzabbau antreibt, war bislang nicht bekannt.

Die Frage war aufgrund der Beobachtungen also lange gestellt, doch an die richtigen Daten kam man irgendwie nicht dran. Offenbar waren die methodischen Werkzeuge dafür bislang zu schwach. Erst jetzt hat ein norwegisches Team mit einer Kombination von Hightech-Methoden entschlüsselt, dass die Bestrahlung von Lignin mit sichtbarem Licht zur Produktion von Wasserstoffperoxid führt (*Nat. Commun.* 14:1063). Als „Sonnensammler“ sorgt es damit für genau die Substanz, die viele Enzyme zum Abbau von Pflanzenmaterial brauchen – darunter etwa die lytischen Polysaccharid-Monooxygenasen (LPMOs), die die oxidative Spaltung kristalliner Polysaccharide wie Cellulose besorgen.

Zwölfmal sprechen die Norweger im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen von „Beobachtungen“. Wenn da mal nicht der eine oder andere Philosoph was zu meckern hat.

Ralf Neumann



**CANDOR – Originator of LowCross-Buffer®**

- innovative solutions
- highest quality standards
- expert technical support

**for optimizing reliability of your immunoassays**

CANDOR Bioscience GmbH

www.candor-bioscience.com

**Hall 19, Stand A79**  
09 – 11 May 2023



# Exoten am Meeresboden

*GREIFSWALD/WIEN: Marine Asselspinnen lassen nicht nur verlorene Gliedmaßen nachwachsen. Ihre Fähigkeit, sogar den Hinterleib zu regenerieren, verspricht tiefgreifende Einblicke in einen auch für die regenerative Medizin interessanten Prozess.*

Es ist ein Menschheitstraum und beliebtes Motiv in Science-Fiction-Filmen: Wäre es nicht praktisch, wenn wir beschädigte oder verlorene Körperteile wie Arme oder Beine nachwachsen lassen könnten? Für viele Tiere ist das Realität: angefangen bei Schwämmen und Nesseltieren, die ihren vollständigen Körper aus kleinen Gewebestücken regenerieren, über Plattwürmer mit nachwachsendem Kopf bis hin zur Eidechse, die ihren Schwanz abwirft und anschließend nachbildet.

Die faszinierende Regenerationsfähigkeit von Tieren hat es auch Georg Brenneis vom Department für Evolutionsbiologie der Universität Wien angetan. „Im Tierreich ist sie weit verbreitet“, erzählt er. „Ein klares Muster gibt es aber nicht.“ Auffällig ist laut Brenneis, dass Vertebraten – von Ausnahmen wie Fischen, Salamandern und dem „Regenerationswunder“ und Modellsystem Axolotl abgesehen – eher schlecht darin sind, Gliedmaßen oder Organe nachzubilden. Das Warum ist umstritten. Möglicherweise sei die Entstehung des adaptiven Immunsystems einer der Faktoren, so der Evolutionsbiologe: „Aus Kosten-Nutzen-Gründen könnte es in der Evolution aller Lebewesen zu Trade-offs zwischen den energetischen Kosten aller vorteilhaften Fähigkeiten gekommen sein. Wahrscheinlich hat die Fähigkeit zu komplexer struktureller Regeneration den meisten Wirbeltiere keinen ausreichend großen Nutzen gebracht.“

## Mix aus Altem und Neuem

Brenneis selbst befasst sich mit Asselspinnen (Pycnogonida), die er schon als Student in Berlin kennenlernte. Sie gehören neben Pfeilschwanzkrebse (Xiphosura) und Spinnentieren (Arachnida) zu den Kieferklauenträgern (Chelicerata). Vor allem zwei Dinge sind für ihn interessant: „Zum einen entspringen Asselspinnen im Stammbaum der Kieferklauenträger an der untersten Aufzweigung; sind also die Schwestergruppe aller übrigen Ordnungen an Spinnentieren und Pfeilschwanzkreben. Zum anderen leben sie rein marin und zeigen einen ursprünglichen Entwicklungsmodus

mit winzigen Larvenstadien. Damit können sie uns helfen, die Evolution der Spinnentiere zu verstehen.“

Optisch sehen Asselspinnen aus wie eine Mischung aus Spinne und Krebs: An einem vergleichsweise kleinen Körper sitzen meist acht lange Beine. Der Körper besteht aus einem Vorderteil, einem durch Querfurchen segmentierten dünnen Mittelteil mit den Laufbeinpaaren und einem reduzierten Hinterleib mit Enddarm und After. Teile des Darmtrakts und die Gonaden sind in die Beine ausgelagert. „Das gibt es nur bei den Asselspinnen“, sagt der Zoologe. Die mehr als 1.300 Pycnogonida-Arten besiedeln die Böden aller Ozeane – von den Polen bis in die Tropen und dem Flachwasserbereich bis in die Tiefsee – und bewegen sich dort langsam krabbelnd fort. „Sie ernähren sich von Tieren, die noch langsamer sind als sie selbst“, sagt Brenneis mit einem Schmunzeln. Bevorzugte Beute sind sessile Tiere wie Polypen, Moostierchen und Schwämme, aber auch Meeresnachtschnecken und Quallen. Oft dient ihnen ein Rüssel am Vorderende dazu,



*Georg Brenneis forscht seit Sommer 2022 als Postdoktorand an der Universität Wien. Sein bevorzugter Sammelort für *P. littorale* liegt jedoch in der Nordsee – im Felswatt von Helgoland.*

*Foto: G. Brenneis*

ihre Beute auszusaugen. Auch sind Detritivoren unter ihnen, die folglich zerfallende Reste abgestorbener Pflanzen und Tiere fressen.

Warum ist ihre Regenerationsfähigkeit für die Forschung so interessant? Brenneis muss ausholen: „Es gibt bei vielen Tieren prinzipiell zwei Körperachsen: eine primäre Körperachse, die eine Einteilung in vorne und hinten ergibt, sowie eine sekundäre Körperachse, deren Körperanhänge wie Arme und Beine beginnend vom Körper in die Peripherie verlaufen.“ Bekannt war, dass Asselspinnen ebenso wie andere Gliederfüßer Beine nachwachsen lassen und wie manche Krabben sogar gezielt abwerfen, um Fressfeinde zu entkommen. Verlässliche Hinweise darauf, dass Gliederfüßer allerdings ihre primäre Körperachse regenerieren können, gab es keine. „Auch Asselspinnen können das nicht, besagte deshalb die Lehrmeinung, und keiner schaute mehr genau hin“, so der Evolutionsbiologe. „Hinzu kommt: Gliederfüßer sind Häutungstiere, die oft wurmartig aufgebaut sind und somit keine ausgeprägten Strukturen der sekundären Körperachse besitzen. Einige Autoren vermuten deshalb, dass die Regenerationsfähigkeit der Gliederfüßer zusammen mit der Evolution ihrer Beine neu entstand.“

## Fürsorgliche Väter

Brenneis schaute genauer hin (PNAS. doi.org/gphfw). Nach seiner Promotion an der Berliner Humboldt-Universität und einigen Jahren als Postdoktorand in Boston kehrte er als Principal Investigator mit eigenem Forschungsprojekt nach Greifswald zurück, wo er als Student bereits zwei Semester verbracht hatte. Mit dabei war sein „Haustier“: die Asselspinne *Pycnogonum littorale*. „Sie ist für uns ein optimales Modellsystem, weil wir ihre Haltungsbedingungen kennen und wissen, was alle Entwicklungsstadien fressen“, freut sich der Zoologe. Natürlicherweise lebt *P. littorale* im Nordatlantik. Doch auch in der Nordsee ist das Tier zu finden – vorausgesetzt, man schaut genau hin, denn einschließlich seiner Beine ist es nur bis zu zwei Zentimeter lang.

Die Projektidee der kleinen Greifswalder Arbeitsgruppe war einfach: Den Tieren verschieden große Teile ihres Hinterkörpers amputieren und beobachten, welche Strukturen sie nachbilden. Zuerst mussten sie dafür jedoch die geeignetsten Entwicklungsstadien auswählen: Asselspinnen-Weibchen legen Eier, die Asselspinnen-Männchen außerhalb des Körpers befruchten und dann als Eiballen am Bauch tragen. Aus jedem Ei schlüpft eine 150 Mikrometer große Protonymphen, die aussieht wie ein Kopf mit Rüssel. Mit jeder Häutung kommt ein Stück Körper hinzu, bis das Larvenstadium VII letztlich wie eine Miniversion adulter Asselspinnen mit allen Körpersegmenten und den vier Laufbeinpaaren aussieht. Diese Juvenilstadien häuten sich mehrmals, bis sie ausgewachsen sind. „Zuerst wollten wir herausfinden, ob vollständig ausdifferenziertes Gewebe regeneriert werden kann“, erinnert sich der Forscher. „Deshalb schauten wir nach, in welchem Larvenstadium der Hinterkörper bereits Enddarm, Anus und zugehörige Muskulatur funktionsfähig ausgebildet hat.“ Das entsprechende Larvenstadium V nahmen die Evolutionsbiologen als jüngstes Entwicklungsstadium in ihre Studie auf. Die Larve besitzt zwei volle Laufbeinpaare plus Knospen, aus denen sich das dritte Beinpaar mit der nächsten Häutung entwickelt.

### Hauptsache Geschlechtsorgane

Insgesamt operierte Brenneis' Team 23 Tiere, darunter die zwei letzten Larvenstadien, mehrere Juvenilstadien sowie ausgewachsene Tiere. Letztere regenerierten nie, überlebten zum Teil aber über Monate. Interessanterweise nahmen selbst ausgewachsene Asselspinnen mit großen Verletzungen Nahrung auf, auch wenn sie keinen Anus mehr besaßen, und würgten ihren Kot vermutlich aus der Mundöffnung hervor, wie es auch für frühe Larvenstadien ohne Anus bekannt ist.

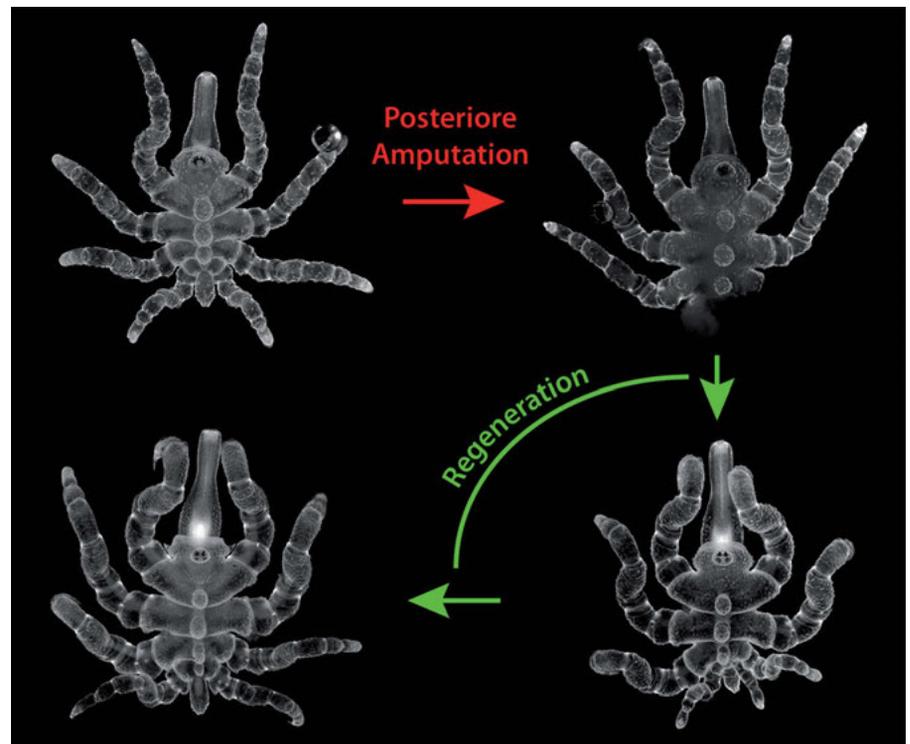
Anders die Larven- und Juvenilstadien: Sie bildeten verlorene Strukturen nach – wie gut, hing vom Ausmaß ihrer Verletzung ab, erklärt Brenneis: „Wir erhielten entweder vollständige achtbeinige Tiere oder aber sechsbeinige Tiere, denen ein Körpersegment fehlte. Unabhängig davon regenerierten die Asselspinnen aber fast immer ihren hinteren Körperpol mit Enddarm, Anus und Muskulatur.“ Was die Rege-

neration der Körpersegmente initiiert, darüber kann Brenneis derzeit nur spekulieren. „Scheinbar gibt es einen Zusammenhang zur Amputation der innervierenden Ganglien“, sagt der Evolutionsbiologe nicht gänzlich überrascht. „Beim Axolotl lässt sich die Regeneration verstärken, indem man die Innervierung anregt.“

Hohe Priorität besteht für verletzte Asselspinnen indes darin, ihre Fortpflanzungsfähigkeit wiederherzustellen: Tiere, die nur das dritte Beinpaar nachbildeten, besaßen darinnen Samen- beziehungsweise Eileiter sowie die da-

nachbilden. Ihre außerordentliche Regenerationsfähigkeit könnte somit zum evolutiven Erfolg der Tiergruppe beigetragen haben.

Seit August 2022 forscht Brenneis an der Universität Wien. *P. litorale* ist natürlich wieder mit von der Partie. Die spannendste Arbeit liegt vor ihm, ist der Biologe überzeugt: „Unsere Studie hat die Grundlage geschaffen, um die zellulären und molekularen Mechanismen der Regeneration aufzuklären. Mit Genexpressionsanalysen und Fluoreszenzmarkern möchten wir das Schicksal einzelner Zel-



Fluoreszenzaufnahmen eines Juvenilstadiums von *P. litorale* nach Amputation.

Illustr. G.Brenneis

zugehörigen Geschlechtsöffnungen. Eigentlich liegen diese im vierten Beinpaar. Brenneis erklärt: „Regenerierte Körperteile haben oft andere Eigenschaften als ihre Vorgänger. Neugebildete Beine tendieren dazu, Geschlechtsöffnungen auszubilden – sozusagen als Sicherheitsmaßnahme.“ Auch in der Natur sind sechsbeinige Asselspinnen gelegentlich anzutreffen. Die Greifswalder Studie bietet dafür nun eine Erklärung: Vermutlich verletzten Räuber die Asselspinnen in frühen Entwicklungsstadien, die daraufhin einen Teil ihres Körpers

verfolgen.“ Brenneis' Ziel ist es, die Zelltypen aufzuspüren, die für die Regeneration verantwortlich sind. Das müssen nicht unbedingt totipotente Stammzellen sein. Bei Krebsen sind für die Beinregeneration beispielsweise spezielle Muskelvorläuferzellen verantwortlich. „Bei Asselspinnen könnten auch in der Hämolymphe flottierende Zellen, die am Wundverschluss beteiligt sind, die Regeneration anstoßen“, spekuliert Brenneis und freut sich auf die Experimente seiner To-do-Liste.

Larissa Tetsch



# Optische Filter

Für die Fluoreszenzmikroskopie





Besuchen Sie uns!  
Stand B1.200

Große Auswahl · Komplett Filter-Sets

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

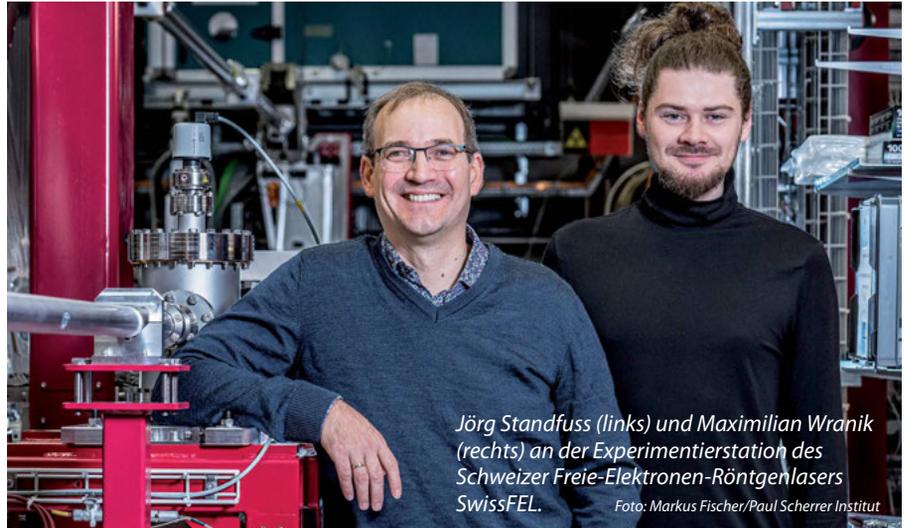
# Licht, Kamera, Action!

VILLIGEN, SCHWEIZ: Forschende des Paul Scherrer Instituts bauen einen Lichtschalter in ein potenzielles Krebsmedikament ein und nehmen dessen Strukturodynamik in einem 740 Meter langen Teilchenbeschleuniger auf.

Es klingt wie eine ferne Utopie: Ein Krebsmedikament wandert durch den Körper. Der Wirkstoff ist hochpotent, kann aber nicht zwischen gesunden und entarteten Zellen unterscheiden. Normalerweise wäre das eine brenzlige Situation, denn gesundes Gewebe sollte schließlich nicht zu Schaden kommen. Doch was hier in der Blutbahn zirkuliert, ist kein gewöhnlicher Wirkstoff: Das Medikament liegt in einer inaktiven Form vor. Um es in den Tumorkiller zu verwandeln, bedarf es nicht viel – ein Lichtstrahl genügt.

Dieses Konzept ist unter dem Namen Photopharmakologie bekannt und steckt noch in den Kinderschuhen. Die Biochemiker um Jörg Standfuss vom Paul Scherrer Institut im schweizerischen Villigen möchten es in eine praktikable Methode verwandeln. Unter ihnen ist auch Maximilian Wranik, dessen Promotion bei Standfuss ihn zum Erstautor der neuesten Publikation der Arbeitsgruppe machte (*Nat. Commun.* doi.org/grs72x).

Pharmakologische Fragestellungen haben es Wranik schon länger angetan, sagt er. Besonders interessiert er sich für die Dynamik von Wirkstoffen und deren Zielstrukturen: „Durch mein Studium der Pharmazie habe ich einen nahen Bezug zu Drug-Target-Interaktionen und beschäftige mich besonders gern mit strukturellen Fragestellungen, um detaillierte Einblicke zu gewinnen“, erzählt er. Auf der Suche nach einem Promotionsthema stieß er auf das Paul Scherrer Institut (PSI) und sein Interesse war doppelt geweckt: „Licht ist ein sehr guter Trigger, um genau die Reaktionen auszulösen, die ich verfolgen möchte. Es ermöglicht eine herausragende zeitliche Auflösung“, erläutert der Pharmazeut. Für Wranik und seinen Gruppenleiter Jörg Standfuss macht das die Photopharmakologie zur Methode der Wahl.



Jörg Standfuss (links) und Maximilian Wranik (rechts) an der Experimentierstation des Schweizer Freie-Elektronen-Röntgenlasers SwissFEL.

Foto: Markus Fischer/Paul Scherrer Institut

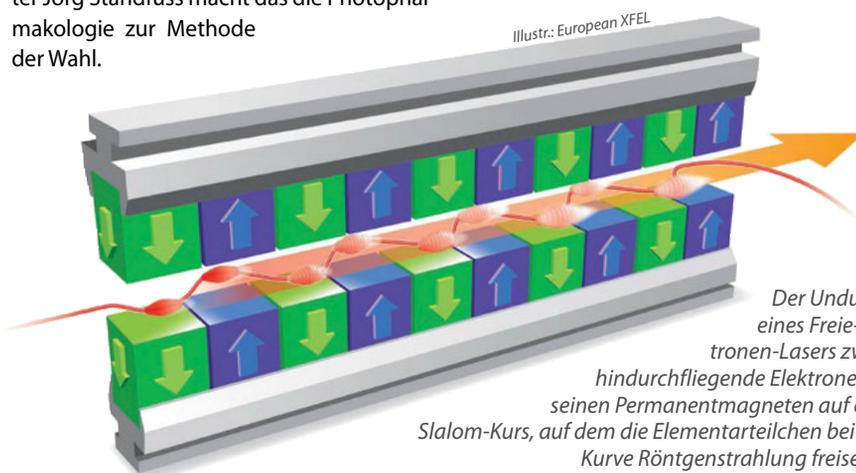
Bisher hatte sich Standfuss' Arbeitsgruppe vor allem mit Molekülen wie Rhodopsin beschäftigt, die von sich aus photoaktiv sind. In ihrer neuesten Studie gingen die Schweizer jetzt einen Schritt weiter: Sie führten eine Photoaktivität künstlich in einen pharmakologischen Wirkstoff ein. Den Ausgangspunkt ihrer Experimente bildete Combretastatin A4, ein Naturstoff aus der Gruppe der Stilbene sowie vaskuläres Disruptivum, das die Angiogenese von Tumorgefäßen hemmt. Eine seiner Zielstrukturen ist Tubulin, also der Grundbaustein aller Mikrotubuli. Genauso wie das Zellteilungsgift Colchicin bindet es in einer Tasche zwischen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit von Tubulin und verhindert dadurch, dass sich die Tubulin-Moleküle zu funktionierenden Mikrotubuli vereinen. Derivate des Combretastatins werden derzeit in klinischen Studien gegen diverse Tumoren getestet. Wie der Wirkstoff

jedoch mit seinem Zielmolekül interagiert, blieb bisher unbekannt. Wranik erklärt: „Die intermediären Zustände zwischen Bindung von Combretastatin und Tubulin und Lösen der Bindung sind zu kurzlebig, als dass es bisher möglich war, ihre Struktur aufzuzeichnen.“ Statische Standardverfahren wie die Röntgenkristallographie versagten.

„Erst die Entwicklung der Röntgen-Freie-Elektronen-Laser (XFEL) in der letzten Dekade machte derartige Experimente realisierbar“, sagt er. Nach Angaben der Internationalen Atomenergie-Behörde (IAEA) existieren weltweit derzeit nur 14 dieser Großanlagen. Dabei ist das Wort „groß“ pure Unterbreitung: Der Tunnel, in dem der Teilchenbeschleuniger des Schweizer Lasers SwissFEL untergebracht ist, erreicht eine Länge von 740 Metern. Der XFEL am Deutschen Elektronen-Synchrotron (DESY) in Hamburg erstreckt sich sogar über 3,4 Kilometer.

## Slalom für Elektronen

Das theoretische Konzept des FEL hat schon über 50 Jahre auf dem Buckel. Es wurde 1971 von dem US-amerikanischen Physiker John Madey entwickelt (*J. Appl. Phys.* doi.org/fqbjcp) und 1976 in ein funktionierendes Testsystem übertragen (*Phys.Rev.Lett.* doi.org/bv5pzt). Bis zur Fertigstellung des ersten Röntgen-FEL sollten allerdings noch 35 Jahre vergehen. Die Röntgenlaserquelle der Linac-Coherent-Light-Source (LCLS) am Stanford-Linear-Accelerator-Center (SLAC) in Kalifornien nahm erst 2011 ihren Betrieb auf. Die Funktion dieser Laser basiert darauf, dass Elektronen, die

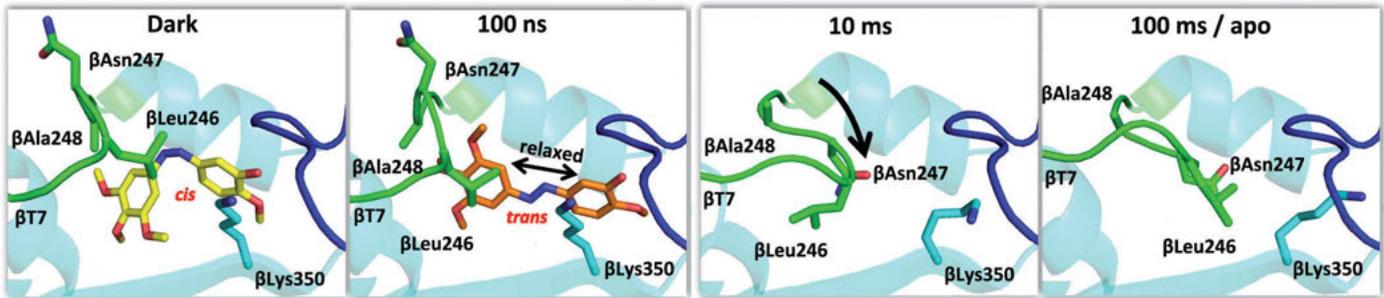


Der Undulator eines Freie-Elektronen-Lasers zwingt hindurchfliegende Elektronen mit seinen Permanentmagneten auf einen Slalom-Kurs, auf dem die Elementarteilchen bei jeder Kurve Röntgenstrahlung freisetzen.

um eine Kurve fliegen, Licht emittieren. Dafür werden die Elektronen eines Freie-Elektronen-Lasers zunächst in einem Teilchenbeschleuniger auf annähernde Lichtgeschwindigkeit gebracht und schießen dann durch einen sogenannten Undulator. Dessen Dipolmagneten, die in abwechselnder Nord-Süd-Ausrichtung hintereinanderstehen, zwingen die Elektro-

kristallisierten den Wirkstoff-Target-Komplex. Durch Bestrahlung der Kristalle mit blauem Licht einer Wellenlänge von 385 Nanometern lagen alle Wirkstoffmoleküle in der hochaffinen cis-Form vor. Eingebettet in eine Hydroxyethylcellulose-Matrix führten sie die Kristalle nun dem Freie-Elektronen-Laser zu und inaktivierten das Wirkstoffmolekül in

Molekül um mehr als zwei Ångström. Dadurch verändern sich seine Interaktionen mit Tubulin. Der Wirkstoff bindet nur noch mit niedriger Affinität, verlässt die Bindetasche aber nicht“, skizziert Wranik. Dieses unter der Bezeichnung Induced-Fit bekannte Modell erweitert die überholte Vorstellung starrer Schlüssel-Schloss-Beziehungen zwischen Enzymen



Die  $\beta 7$ -Schleife (grün) von Tubulin dient der Colchicin-Bindungstasche zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten als Deckel: Isomerisiert Combretastatin von seiner cis-Form (gelb) in die trans-Form (orange), öffnet sich die 446 Kubik-Ångström große Bindungstasche binnen hundert Nanosekunden um fast 80 Kubik-Ångström. In Abwesenheit des Liganden faltet sich die  $\beta 7$ -Schleife dagegen zurück und arretiert in der leeren Bindungstasche. Sie fasst dann nur noch ein Volumen von 71 Kubik-Ångström.

Illustr.: Nach Abbildung 3 von Nat. Commun. doi.org/grs72x

nen auf eine Slalom-ähnliche, meist sinusförmige Flugbahn, wodurch die Teilchen Lichtstrahlung aussenden. Dieses Grundprinzip haben FEL mit Synchrotron-Lichtquellen gemein. In einem FEL werden die umherschlingenden Elektronen jedoch zusätzlich durch die Wechselwirkung mit Strahlung derselben Wellenlänge zu kleinen Grüppchen zusammengeschoben. Die von den Elektronengruppen emittierte Strahlung überlagert sich dabei perfekt und wird verstärkt.

### Ein Molekül mit Lichtschalter

Mithilfe derart massiver Laser konnten bereits Detailaufnahmen der Wechselwirkungen von Liganden und ihren Zielstrukturen aufgezeichnet werden – allerdings nur von Molekülen mit natürlicher Photoaktivierbarkeit. Combretastatin A4 zählt nicht zu ihnen, weshalb das Team um Standfuss die Photoreaktivität des Wirkstoffs verbesserte. „Wir tauschten seine zentrale Kohlenstoff-Doppelbindung gegen eine Stickstoffbindung aus“, fasst Wranik ihr Vorgehen zusammen. Durch die kleine Änderung schufen die Forschungstreibenden einen Photoswitch: „Unser verändertes Combretastatin lässt sich durch grünes Licht von einer aktiven und Tubulin-bindenden cis-Konformation reversibel in eine schlecht bindende trans-Form überführen. Bestrahlen wir das Molekül dann mit blauem Licht, stellen wir die cis-Konformation wieder her.“

Endlich konnten sich die Schweizer die Bindungsdynamik des Tubulin-Inhibitors im Detail anschauen. Dazu ließen sie ihr lichtreaktives Combretastatin an Tubulin binden und

unterschiedlichen Zeitintervallen mit kurzen Lichtpulsen im grünen Bereich zwischen 450 und 530 Nanometern. Dieses als serielle Kristallographie bezeichnete Verfahren erlaubte es den Forschenden, die Strukturänderungen von Ligand und Protein nachzuverfolgen. Trivial waren diese Experimente nicht, denn die strukturellen Anpassungen finden im Nanosekunden-Bereich statt. „Der Schweizer Freie-Elektronen-Laser SwissFEL erzeugt eine qualitativ höherwertige Röntgenstrahlung als Synchrotron-Röntgenquellen und ermöglichte uns eine zeitliche Auflösung im Femtosekunden-Bereich“, schwärmt Wranik. Die Methode erlaubte den Schweizern zudem eine räumliche Auflösung von 1,7 Ångström. Zusammen mit Computersimulationen gelang es dem Team um Standfuss, einen an ein Dauerkino erinnernden Film der Strukturdynamik von Combretastatin zu erstellen.

Allerdings zeichneten die Schweizer alle Strukturänderungen innerhalb eines Kristallgitters auf. Verhalten sich die Interaktionspartner in Lösung tatsächlich ähnlich? Für eine Antwort verglichen die Forschenden ihre Ergebnisse mit Spektroskopie-Daten, die in einem Puffersystem aufgenommen worden waren. Signifikante Unterschiede fanden sie nicht.

### Adé Schlüssel-Schloss-Prinzip

Die Gruppe beobachtete erstmalig, dass sich nicht nur die Konformation ihres Wirkstoffs änderte, sondern sich auch die Bindungstasche des Tubulin anpasste. „Weil sich die cis-Bindung in unserem modifizierten Combretastatin entspannt, streckt sich das

und ihren Substraten. Da sich Combretastatin strukturell entspannt, bläht sich auch die Bindetasche des Tubulins von einem Volumen von 446 Kubik-Ångström auf ein Volumen von 525 Kubik-Ångström auf. Verlässt Combretastatin dann das Tubulin, schrumpft die Tasche schrittweise auf 71 Ångström. Eine entscheidende Rolle spielt bei all dem die  $\beta 7$ -Schleife des Tubulins, sagt Wranik: „Wir konnten die Hypothese bestätigen, dass diese Schleife als molekulare Schranke fungiert und abhängig von ihrer Konformation mit der Ligandenbindung konkurriert. Nur hochaffine Liganden mit einer bestimmten Struktur triggern ein Umklappen der Schleife und öffnen damit die Bindetasche.“

### Licht am Horizont

Für das rationale Wirkstoffdesign hat das natürlich Konsequenzen. Nicht länger sollte das Hauptaugenmerk ausschließlich auf einer starken Bindung von Zielstrukturen liegen. Denn einige Targets erfordern Liganden, die konformationell flexibel sind. Erst sie erreichen die Bindestelle.

Abgesehen von der Grundlagenforschung eröffnet die Studie der Schweizer natürlich auch der Klinik völlig neue Möglichkeiten. „Das junge Feld der Photopharmakologie könnte dafür sorgen, dass Wirkstoffe erst an ihrem Zielort durch ein simples Bestrahlen mit Licht aktiviert werden“, blickt Wranik in die Zukunft. Neben Krebsmedikamenten wäre das auch für viele andere Therapeutika wie etwa Antibiotika denkbar.

Tobias Ludwig



## Stichwort des Monats

# Nucleophagie

Obwohl der Zellkern das genetische Material schützt und die Genexpression steuert, kann er abgebaut werden. Die Rede ist dann von Nucleophagie als einer Form selektiver Autophagie. Doch welchen Sinn ergibt es, die eigene Kontrollzentrale loszuwerden?

Autophagie ist ein hochselektiver und streng kontrollierter Abbauprozess im Inneren eukaryotischer Zellen. Drei Hauptarten sind bekannt: Makroautophagie, Mikroautophagie und Chaperon-vermittelte Autophagie. Bei Ersterer umschließen Membranen des endoplasmatischen Reticulums die zum Abbau markierten Strukturen und bilden ein Autophagosom, das mit einem Lysosom fusioniert. Dessen Hydrolasen bauen alle Inhaltsstoffe ab. Die Mikroautophagie kommt dagegen ohne Autophagosomen aus. Eine lytische Organelle nimmt das zu degradierende Material über Membran-Einstülpungen auf. Bei der Chaperon-vermittelten Autophagie hingegen erkennen cytosolische Chaperone die abzubauen Proteine und geleiten sie zu Rezeptoren auf der Lysosomen-Membran.

Schlüsselrollen in den meisten Abbauprozessen spielen der ULK1 (Unc-51-ähnliche Autophagie-aktivierende Kinase 1)-Komplex, der PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase)-Komplex sowie mehrere Proteine aus der Familie der Autophagy-Related Proteins (Atg). Vor allem Stressfaktoren wie Nährstoffmangel, DNA-Schäden und reaktive Sauerstoffverbindungen aktivieren sie. Selbst komplette Organellen wie etwa beschädigte Mitochondrien, die ihr Membranpotenzial verlieren, werden von Isolationsmembranen des Autophagosoms versiegelt und Lysosomen zugeführt. Neben Mitochondrien können auch Peroxisomen, also die Entgiftungsapparate der Zelle, recycelt werden.

### Hausputz bei Pilzen

Zurück zur Ausgangsfrage: Warum sollten nicht-apoptotische Zellen über einzelne Organellen hinaus ihren Zellkern abbauen? Wenig ist darüber in Säugerzellen bekannt. Ganz anders in Hefen, in denen die Nucleophagie ge-

schädigter Teile des Zellkerns – von Nucleoli und Chromatin über Histone und Kernporenkomplexe bis hin zum Nucleoplasma – und sogar ganzer Zellkerne untersucht ist. So baut beispielsweise *Saccharomyces cerevisiae* bereits nach wenigen Stunden Stickstoffmangel, bei Nährstoffentzug oder bei Rapamycin-Behandlung Kernbestandteile über einen als „piecemeal microautophagy of the nucleus (PMN)“ bezeichneten Prozess ab. Dafür bildet die Kernmembran der Hefe Ausstülpungen, die nach und nach von Einstülpungen der Vakuolenmembran umschlossen werden. Letztendlich fusionieren die Membranstrukturen, und vakuoläre Hydrolasen gelangen ans zu degradierende Kernmaterial. Auch kann eine gescheiterte DNA-Reparatur in *S. cerevisiae* eine Autophagie des Chromatins von Mikrokernen auslösen. Hefen vermeiden dadurch die nachteiligen Auswirkungen aneuploider Zellen mit von der Norm abweichender Anzahl an Chromosomen und bewahren ihre Genomstabilität. Details beschreibt ein Review in *Cell Death & Differentiation* (doi.org/jzwg).

Eine Makroautophagie ganzer Zellkerne ist darüber hinaus vom Fadenpilz *Aspergillus oryzae* bekannt, dem – aufgrund seiner Bedeutung für die Herstellung von Sake, Miso und Sojasauce – nationalen Mikroorganismus Japans (*Biosci Biotechnol Biochem.* doi.org/gfwbf6). Seine Hyphen enthalten Zellen mit mehreren Kernen, deren Abbau die Pilzzellen jedoch nicht abtötet. Ganz im Gegenteil, die Abbauprodukte tragen durch Nährstoffrecycling zur Zellproliferation an den Hyphen-Enden bei. Nucleophagie agiert also als eine Art Nährstofflieferdienst für kontinuierliches Gewebewachstum.

### Säuger machen Ausnahmen

Im Gegensatz zu Pilzen geben Säugerzellen besser auf ihren Zellkern Acht. Meist behalten sie ihn ein Leben lang. Nur drei Ausnahmen sind bekannt, bei denen Nucleophagie sogar unerlässlich ist. Zum einen degradieren die Epithelzellen der Augenlinse neben allen anderen Organellen auch ihren Zellkern,

um eine transparente Linsenstruktur zu erzeugen. Reife Linsenfaserzellen sind nur noch mit dicht gepackten Strukturproteinen, sogenannten Crystallinen, gefüllt. Auch Erythroblasten stoßen noch im Knochenmark ihren Zellkern ab, um zu deformierbaren Erythrocyten zu reifen, die sich selbst durch engste Kapillaren zwängen können. Makrophagen fressen die als Pyrenocyten bezeichneten Kernüberbleibsel auf. Pro Sekunde stoßen im menschlichen Körper 2,5 Millionen Erythrocyten ihre Zellkerne auf diese Weise ab. Schließlich verdauen Keratinocyten in der Basalschicht der Oberhaut binnen weniger Stunden alle Organellen inklusive dem Zellkern, um als ausgetrocknete Corneocyten zu einer zähen Hornschicht zu erstarren und eine epidermale Wasserbarriere zu bilden. (*Nucleus.* doi.org/jzwh). An keinem dieser drei Prozesse ist übrigens die Apoptose-Maschinerie beteiligt.

Im Allgemeinen ist in höheren Lebewesen jedoch noch wenig über Nucleophagie auslösende Mechanismen und ihre Signalkaskaden bekannt. Fest steht: Nucleophagie ist nicht selten. Sie ist in Pilzen bis Säugetieren konserviert. Makronucleophagische Vorgänge scheinen sogar bei Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen von Bedeutung zu sein (*Cell Death Differ.* doi.org/jzwg).

### Unsterblichkeit?

Darüber hinaus verdeutlichen Experimente an *Caenorhabditis elegans*, dass Nucleophagie die Größe von Nucleoli beschränkt, die ihrerseits als Biomarker für das Alter eines Organismus dienen: Je größer die Kernkörperchen, umso älter die Zelle. Ein Recycling von Kernbestandteilen bewahrt scheinbar die Kernarchitektur, erhöht die Stressresistenz und verhindert Alterungsprozesse (*Nat Aging.* doi.org/grj5nd). Würde die Wiederverwertung von Zellkernbestandteilen hochreguliert, erlangten Körperzellen dann Keimbahn-ähnliche Eigenschaften inklusive verlängerter Lebensspanne? Falls ja, würden die Nucleophagie fördernde Substanzen auch die Zellalterung in Säugerzellen verzögern? *Henrik Müller*



*Kennen Sie sie?*

## Die Kettenbausteinerweiterin

*In Schlamm Bakterien fand unsere Gesuchte erstmals einen ungewöhnlichen Makromolekül-Baustein. Und später auch in Menschengewebe.*

Fangen wir mal ganz anders an. Und zwar mit den folgenden Sätzen aus einer E-Mail, in welcher der Verfasser unserer Redaktion eine kleine Subklasse weitverbreiteter Kettenmoleküle als Artikelthema vorschlug:

„Vor vielen Jahren hatte die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ein rückblickend gesehen sehr nachhaltiges Schwerpunktprogramm aufgelegt, das weltweit das Feld der [betreffenden Biomoleküle] geboostet hatte. Bereits zuvor wurden in Tübingen, München, Halle, Berlin und auch anderswo in Deutschland eine Reihe wegweisender Erkenntnisse in diesem teils ‚anrühigen‘ Themengebiet gewonnen. Und durch das Schwerpunktprogramm stimuliert wurden neue Generationen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern motiviert – und sind darin weiterhin aktiv! Viele der 25 humanen Vertreter [dieser Biomoleküle] spielen sehr zentrale Rollen – zum Beispiel während der Entwicklung, in der hormonellen Regulation, bei der Redoxkontrolle, in der Qualitätssicherung der Proteinbiosynthese et cetera.“

Neugierig geworden schauten wir nach, wie das kleine Subfeld einst überhaupt entstand. Und siehe da, den allerersten Vertreter der in der Mail beworbenen Biomolekül-Exoten fand in den 1970ern eine Frau. Nach ihr fragen wir hier.

Geboren wurde unsere Pionierin vor 103 Jahren in Sichtweite des Ontario-Sees. 22 Jahre später machte sie bereits ihren Master in Bakteriologie an einer Universität am Südufer des Cayuga-Sees. Ihren Dokortitel erwarb sie dann auf der anderen Seite der USA – an einer kalifornischen Universität am Ufer einer Meeresbucht.

Der Schlamm dieser Bucht wurde für sie zur Goldgrube, denn dieser enthielt zwei sauerstoffmeidende Bakterien, die – nachdem

sie diese daraus isoliert hatte – zu Zugpferden ihrer weiteren Forschungserfolge werden sollten. Zunächst fertigte sie im Labor des Entdeckers einer wichtigen Vitamin-Form ihre Doktorarbeit über die Stoffwechselbedingte Biogasbildung dieser beiden Bakterien an. Dabei lernte sie auch ihren späteren Mann kennen, der in der Gruppe als Techniker angestellt war und dort ebenfalls promovierte.

Nach sieben Jahren an der kalifornischen Bucht ging das Ehepaar mitsamt ihren Bakterienkulturen wieder zurück an eine Edel-Universität an der US-Ostküste. Er arbeitete dort zunächst mit *einem* späteren Nobelpreisträger, sie mit einem *anderen*. Nur ein Jahr später übernahm Letzterer allerdings die Leitung eines neuen Instituts des Gesundheitsministeriums – und nahm gleich beide dorthin mit. Ein ungewöhnlicher Schritt, denn dass zwei Ehepartner als unabhängige Forscher in ein und demselben Institut eingestellt wurden, war damals eher ein No-go. Beide blieben jeweils bis zu ihrer Emeritierung dort.

Mehr als zehn Jahre lang studierte unsere Gesuchte dort den speziellen Energie- und Vitamin-Stoffwechsel ihrer beiden Bakterien-Haustiere, bis sie im Jahr der Olympischen Spiele in München bei einem von deren Makromolekülen eine seltsame Eigenschaft entdeckte: Die für diese Makromoleküle übliche Kette enthielt in diesem Fall ein unerwartetes chemisches Element. Was gleichsam die Geburtsstunde des gesamten heutigen Subfeldes markierte.

In den folgenden zwei Jahrzehnten purzelten die Erkenntnisse dazu nur so aus der Kiste – und wenn sie nicht direkt aus der Gruppe unserer Gesuchten kamen, war sie meist zumindest beteiligt. So wies sie selber nach, dass das unübliche Element sich stets am selben Kettenglied im Molekül beteiligt und eine wesentliche Rolle bei der Aktivität des Makromoleküls spielt. Tauschte sie die betreffenden Kettenglieder gegen ähnliche Bausteine ohne das Element aus, war die Funktion dahin.

In der Zwischenzeit spürte man solche „Makromoleküle plus Element“ auch in an-

deren Organismen auf. Unsere Gesuchte selbst fand etwa in Proben eines humanen Lungenkarzinoms einen der ersten eukaryotischen Vertreter. In Kooperation mit einer Münchener sowie anderen Gruppen kam schließlich heraus, dass das Element keineswegs erst nachträglich in das bestehende Makromolekül eingepasst wird. Vielmehr wird es zuerst in den Solo-Baustein eingebaut, der dann direkt bei der initialen Kettensynthese zum Einsatz kommt. Wozu dieser natürlich ein spezifisches Positionssignal für den korrekten Ketteneinbau braucht. Und frei nach dem Motto „Stopp ist nicht immer Stopp“ war dessen Struktur womöglich die größte Überraschung. Nicht zuletzt deshalb fordert die Community schon seit einiger Zeit, das Elementhaltige Kettenglied endlich als Voll-Mitglied in die klassische Baustein-Liste mit aufzunehmen.

Vor sieben Jahren starb die „Mutter“ dieses gesamten Feldes. Ein späterer Nobelpreisträger, der sie als Postdoc erlebt hatte, würdigte sie damals mit den Worten: „Ihr Interesse an der Biologie war so rein wie das von niemand anderem, den ich je kannte. Sie liebte die wissenschaftliche Schönheit ohne Rücksicht auf ihren Nutzen. Sie war die Wissenschaftlerin unter den Wissenschaftlern.“

Wie heißt sie?

-RN-

### Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: [redaktion@laborjournal.de](mailto:redaktion@laborjournal.de)

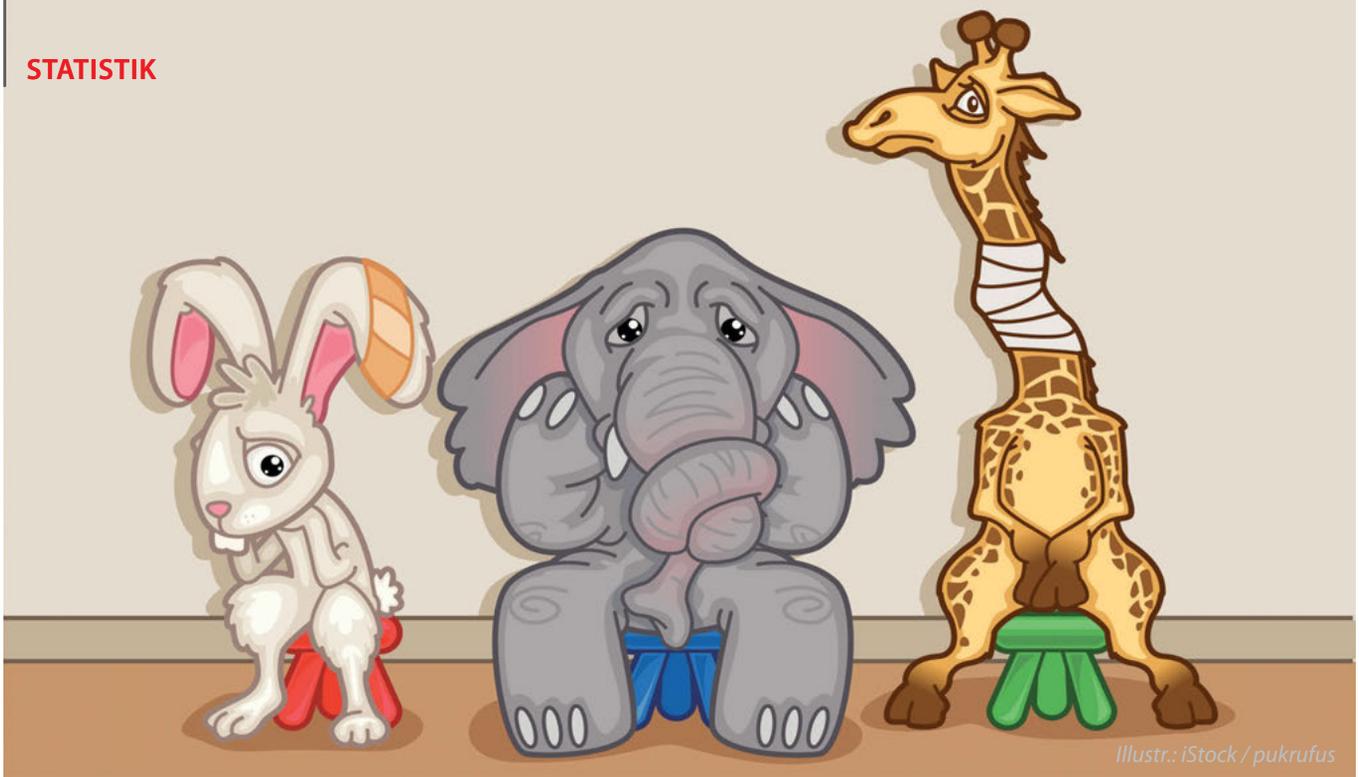
Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts.

In LJ 1-2/2023 suchten wir **Marilyn Kozak**.

Gewonnen haben **Birke Tews** (Wackerow) und **Friedemann Weber** (Gießen).

### Auflösung aus LJ 3/2023:

„Der Falschvorbereitete“ ist **Robert Galbraith Heath**, der neben seiner Schizophrenie-Forschung auch versuchte, über Tiefenhirnstimulation Drogensucht „auszulöschen“ sowie Männer von ihrer Homosexualität zu „heilen“.



## Publikationsanalyse 2012 – 2021: Hals-Nasen-Ohren-Forschung

# Selbst Karl-Friedrich Boerne lernt dazu

*Im Analysezeitraum präsentiert sich die HNO-Forschung als bunte Disziplin. Auch ein Artikel für Fans des „Tatorts aus Münster“ ist dabei.*

In Vorbereitung auf dieses Ranking hat sich der Autor das Wort „Otorhinolaryngology“ in die Zwischenablage kopiert, um bloß keinen Vertipper zu riskieren – die Datenbank im Web of Science nimmt die Suchanfragen sehr genau. Mit dem Begriff „Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde“ kann dagegen jeder etwas anfangen, aber wir werden im Folgenden der Lesbarkeit halber einfach nur das Kürzel „HNO“ verwenden.

Thematisch befinden wir uns mit der vorliegenden Publikationsanalyse zwar am Kopf, nicht aber im zentralen Nervensystem. Die Grenzen mögen im Einzelfall verwischen – ein aktuelles Beispiel hierfür betrifft den Geruchs- und Geschmacksverlust während einer SARS-CoV-2-Infektion. Sind die oberen Atemwege bei einem Infekt betroffen, ist der HNO-Arzt zuständig. Die Riechrezeptoren jedoch sind direkte Ausläufer des Riechnervs, der wiederum ohne Verschaltung direkt ins zentrale Nervensystem führt. Damit kann die Nasenschleimhaut für die Coronaviren zum Einfallstor ins Gehirn werden. Genau darum geht es in der Arbeit der aktuellen Artikel-Tabelle, die im Analysezeitraum am zweithäufigsten zitiert wurde.

### Corona mit in der Liste

Andere Veröffentlichungen mit HNO-spezifischen Schlagwörtern rund um SARS-CoV-2 haben wir aber nicht berücksichtigt. Warum? Die Studien, die für die Top Ten in Frage gekommen wären, verfolgten die Viruslast in den einzelnen Organen oder die Symptome der Betroffenen. Dabei war der Nasen-Rachen-Raum nur einer von vielen Schauplätzen, und es ging darüber hinaus um Lungenentzündungen oder die Antwort des Immunsystems. Das war uns dann nicht genug aufs Thema fokussiert. Zumal auf den Autorenlisten dieser Corona-Artikel kein Name steht, den wir – trotz Daten zum Geschehen in Nase und Rachen – explizit der HNO-Forschung zuschreiben. Vielmehr sind dort in erster Linie Neuropathologen und Virologen gelistet.

Wer in diesem Publikationsvergleich tatsächlich als vielzitatierter HNO-Vertreter in Frage kommt, dafür haben wir uns ziemlich konsequent an unsere beiden wichtigsten Kriterien gehalten: Jemand sollte entweder regelmäßig Artikel in entsprechenden HNO-Fachblättern veröffentlichen oder aber sich über die Institutsbezeichnung der HNO-Community zugehörig zeigen.

Dennoch gibt es einige wenige Ausnahmen. Eine davon steht gleich auf Platz 2 der „Köpfe“-Liste: Bill Hansson vom Max-Planck-Institut (MPI) für Chemische Ökologie in Jena. Er erforscht das Verhalten von Insekten und insbesondere deren Geruchssinn. Dabei liegt er an der Schnittstelle zwischen Sinnesphysiologie, Neurobiologie und Verhaltensforschung. Weil das Riechen bei seinen Arbeiten aber einen so zentralen Platz einnimmt und er grundlegende Mechanismen aufdeckt, die auch Gemeinsamkeiten und Unterschiede zur menschlichen Nase aufzeigen, haben wir ihn hier berücksichtigt. Auch sein Kollege Markus Knaden landet deswegen auf Platz 20.

### Kriterien eng halten

Ein anderer Exot ist der Zellphysiologe Hanns Hatt (16.) von der Uni Bochum, der Sinneszellen erforscht, dabei aber ein besonderes Interesse für die Riechrezeptoren erkennen lässt.

Der Blick über den Tellerrand der klassischen HNO-Zunft birgt für die vorliegende Publikationsanalyse allerdings auch Fallstricke: Weil diese Leute nicht primär in den typischen HNO-Journalen veröffentlichen und auch nicht über ihre Institutsnamen im Filter hängenbleiben, kann uns der eine oder andere Kandidat durchs Netz schlüpfen. Allerdings dürfte das vor allem jene betreffen, die ohnehin besser unter den Neuroforschern, Immunologen oder Physiologen aufgehoben sind, die ja jeweils eigene Publikationsvergleiche bekommen. Würden wir jeden berücksichtigen, der im Analysezeitraum Schlagworte rund um das Riechen, Hören oder zu Allergi-

## Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

en in seinen Artikeln hatte, würden wir weit über die reine HNO-Forschung hinausgehen.

Dank dieser eng gefassten Kriterien liegt der Fokus bis auf wenige, aus unserer Sicht gut begründbare Ausnahmen nahe an jenen humanmedizinischen Inhalten, die auch einer HNO-Ärztin in ihrer Laufbahn begegnen. Schnittstellen zur Neuroforschung gibt es unter anderem etwa dort, wo es um Cochlea-Implantate geht. Hier aber bleibt der Ort des Interesses im Innenohr. Der meistzitierte Vertreter dieser Teilrichtung heißt Thomas Lenarz (7.) und ist tätig an der Medizinischen Hochschule Hannover. Darüber hinaus schreibt Lenarz auch Paper zu pharmakologischen Interventionen bei Hörstörungen.

### Bunte Tabellen

Mit der Onkologie überschneidet sich die HNO-Community wiederum wegen der Kopf-Hals-Karzinome. In dieser Riege am häufigsten erwähnt war Orlando Guntinas-Lichius (8.) von der Uniklinik Jena. Für jene – oft chirurgisch erfahrenen – Tumorexperten gilt aber, dass sie hauptsächlich „am Kopf“ tätig sind. Wer sich allgemein für die Krebsentstehung interessiert und die Kopf-Hals-Tumore nur als eine von vielen Manifestationen der Erkrankung auf der Liste hat, gehört zu den Onkologen.

Allergien sind zwar grundsätzlich Sache der Immunologen, aber natürlich kommen auch Dermatologen, Lungenforscherinnen und eben HNO-Ärzte auf ihre Kosten. Wir haben uns dabei auf die Nase beschränkt und damit auf Forscher, deren Arbeiten vor allem Themen wie Heuschnupfen oder chronische Rhinosinusitis abdecken. Hier landet Oliver Pfaal von der Uniklinik Marburg mit über 5.300 Zitierungen auf dem dritten Platz.

Auch wenn die wenigsten „Köpfe“ exklusiv zu einem einzelnen Schlagwort publizieren – die zuletzt genannten Themen sind dann doch Schubladen, in die man den einen oder anderen Namen klar einsortieren kann. Demnach kommen wir auf acht Namen mit Bezug zu onkologischen Kopf-Hals-Erkrankungen, sieben „Köpfe“ forschen über Allergien – und viermal kommen die Zitate in erster Linie über Beiträge zu Cochlea-Implantaten zustande.

Alles in allem fallen die Tabellen aber thematisch sehr bunt aus. Es gibt kein klares Cluster in den Top Ten, sondern die Interessen der „Köpfe“ verteilen sich recht homogen über die Top 30. Die Pole Position ergattert dabei Thomas Hummel von der Technischen Universität Dresden, der damit seit dem letzten HNO-Ranking 2016 mit Bill Hansson (2.) die Plätze getauscht hat. Störungen beim Riechen, zum Beispiel im Rahmen neurologischer Erkrankungen wie Parkinson, stehen im Mittelpunkt seiner Forschung.

Auch Gleichgewichtsstörungen, sofern sie mit dem Innenohr im Zusammenhang stehen, gehören zum Tätigkeitsfeld der HNO-Community. Mit Michael Strupp (4.) von der LMU München steht auch hier ein Repräsentant in den Top Ten.

### Zum Tatort aus Münster

Die reinen Zitierzahlen reichen von 9.387 auf Platz 1 bis 1.648 für Position 30. Große Sprünge gibt es nicht, vielmehr liegen einige Plätze nur wenige Zitate auseinander. Ohne große Zahlensprünge und thematisch vielfältig liest sich auch die Tabelle mit den zehn meistzitierten Artikeln. Lesestoff gibt es dort zu Schlafapnoe (1.), Corona (2.), HP-Viren und deren Einfluss auf Krebserkrankungen am Kopf (5.), zum Geruchssinn der Insekten (7.) und zu Hörimplantaten (9.). Mit vier Artikeln hat die Nase „die Nase vorn“ – es geht um chronischen Schnupfen (3., 4., 9.) und eine Immuntherapie gegen Gräserallergien (6.).

Was aber hat es mit dem Artikel auf Platz 10 der Tabelle auf sich? Falls Sie mit erblich bedingten tödlichen Kehlkopfattacken nichts anfangen können, sind Sie in guter Gesellschaft. Selbst Rechtsmediziner Professor (!) Karl-Friedrich Boerne war zunächst ratlos, als er im Münsteraner Tatort mit dem Titel „MagicMom“ den rätselhaften Tod einer Frau aufdecken wollte. Falls Sie die Folge noch in der ARD-Mediathek nachholen wollen, möchten wir nicht weiter spoilern. Aber das Hereditäre Angioödem gibt es nicht nur im Krimi, sondern es handelt sich tatsächlich um eine seltene Erbkrankheit, die mit einem Mangel des C1-Inhibitors (C1-INH) einhergeht. Schwellungen der Haut und Schleimhäute können auftreten, und selten kommt es eben auch zu jenem lebensbedrohlichen Anschwellen des Kehlkopfes, dem sich die Autoren des Artikels auf Platz 10 widmen.

Namentlich hervorheben wollen wir die beiden einzigen Frauen der „Köpfe“-Liste: Silke Sachse (30.) erforscht wie Hansson und Knaden am MPI Jena den Geruchssinn der Insekten. Chronischem Schnupfen und Allergien auf der Spur ist Heidi Olze (13.) an der Berliner Charité.

Ein deutliches regionales Cluster der HNO-Forschung geht aus den Top-30-„Köpfen“ hingegen nicht hervor. Am häufigsten, nämlich viermal, taucht Jena auf – dreimal dank der Insekten-affinen Neuroethologen am MPI. Andere Städtenamen gibt es aber maximal zweimal zu lesen, sodass ein regionaler Vergleich wenig sinnvoll scheint. Auch in der Fläche verteilt sich die HNO-Forschung also homogen. Und Österreich und die Schweiz sind übrigens je zweimal unter den 30 meistzitierten „Köpfen“ vertreten.

Mario Rembold



Expanding horizons

**qTOWERiris**

EXTENDED FEATURES – NEW DESIGN

Real-time PCR-Thermocycler

Hochpräzise Technologie trifft auf zukunftssichere Flexibilität: Mit einem umfassenden Spektrum von UV bis NIR in einem Gerät, bietet der neue qTOWERiris zuverlässige Ergebnisse und das beste Preis-Leistungs-Verhältnis auf dem Markt.

Geringe Geräuschemission, erweiterte Netzwerkanbindung und einfache Handhabung schaffen ein angenehmes Arbeitsumfeld.

www.analytik-jena.de

**analytikjena**  
An Endress+Hauser Company

# Hals-Nasen-Ohren-Forschung

## Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. **Strollo, PJ;...; Maurer, JT;...; Knaack, L; Strohl, KP**  
Upper-Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea.  
*NEW ENGL J MED* 370(2): 139-49 (9 JAN 2014) **643**
2. **Meinhardt, J;...; [+42 Koautoren aus D]**  
Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19.  
*NAT NEUROSCI* 24(2): 168-75 (FEB 2021) **583**
3. **Tomassen, P;...; Olze, H; Forster-Ruhrmann, U;...; Bachert, C**  
Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers.  
*J ALLERGY CLIN IMMUN* 137(5): 1449-56 (MAY 2016) **566**
4. **Bachert, C;...; Olze, H;...; Mannent, LP**  
Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *LANCET* 394(10209): 1638-50 (2 NOV 2019) **497**
5. **Castellsague, X;...; Halec, G;...; Biegner, T;...; Holzinger, D;...; Pawlita, M;...; Bosch, FX**  
HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *JNCI-J NATL CANCER I* 108(6): djv403 (JUN 2016) **454**
6. **Durham, SR;...; Kapp, A;...; Dahl, R**  
SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial.  
*J ALLERGY CLIN IMMUN* 129(3): 717-25 (MAR 2012) **372**
7. **Stensmyr, MC;...; [+15 Koautoren, darunter 14 aus D mit Hansson, BS]**  
A Conserved Dedicated Olfactory Circuit for Detecting Harmful Microbes in *Drosophila*. *CELL* 151(6): 1345-57 (7 DEC 2012) **367**
8. **Blamey, P;...; Dillier, N;...; Huber, AM;...; Lazard, DS**  
Factors Affecting Auditory Performance of Postlinguistically Deaf Adults Using Cochlear Implants: An Update with 2251 Patients.  
*AUDIOL NEURO-OTOL* 18(1): 36-47 (2013) **348**
9. **Soyka, MB;...; [+ 7 Koautoren aus CH und A]**  
Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4.  
*J ALLERGY CLIN IMMUN* 130(5): 1087-96 (NOV 2012) **307**
10. **Bork, K; Hardt, J; Witzke, G**  
Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J ALLERGY CLIN IMMUN* 130(3): 692-7 (SEP 2012) **296**



Thomas Hummel, Dresden (li., 1.)



Bill Hansson, Jena (re., 2.)



Herbert Riechelmann, Innsbruck (li., 5.)



Ludger Klimek, Wiesbaden (re., 6.)



Joachim Maurer, Mannheim (li., 12.)



Heidi Olze, Ort (re., 13.)

## Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. **Fokkens, WJ;...; Riechelmann, H;...; Wormald, PJ**  
European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012.  
*RHINOLOGY* 50: 1-298 (MAR 2012) **3.018**
2. **Brozek, JL;...; Klimek, L;...; Schmid-Grendelmeier, P;...; Zuberbier, T; Schunemann, HJ**  
Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision.  
*J ALLERGY CLIN IMMUN* 140(4): 950-58 (OCT 2017) **783**
3. **Lopez-Escamez, JA;...; Strupp, M;...; Bisdorff, A**  
Diagnostic criteria for Meniere's disease.  
*J VESTIBUL RES-EQUIL* 25(1): 1-7 (2015) **665**



Marco Caversaccio, Bern (li., 23.)



Fritz Horak, Wien (re., 25.)

# Publikationsanalyse 2012 – 2021

Von Mario Rembold



**Oliver Pfaar**, Marburg (li., 3.),



**Michael Strupp**, München (re., 4.)



**Thomas Lenarz**, Hannover (li., 7),



**Christoph Alexiou**, Erlangen (re., 10)



**Sven Brandau**, Essen (li., 17),



**Christoph Reichel**, München (re., 19)



**Alexander Huber**, Zürich (li., 29),



**Silke Sachse**, Jena (re., 30)

## Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. <b>Thomas Hummel</b> , Klin. u. Polikl. f. HNO-Heilk. TU Dresden	<b>9.387</b>	<b>446</b>
2. <b>Bill S. Hansson</b> , Abtl. Evolut. Neuroethol. MPI f. Chem. Ökol. Jena	<b>6.056</b>	<b>163</b>
3. <b>Oliver Pfaar</b> , Rhinol. u. Allergol. Univ.-klin. Marburg (zuvor Wiesbaden)	<b>5.336</b>	<b>139</b>
4. <b>Michael Strupp</b> , Neurol. Univ.-klin. Großhadern LMU München	4.580	137
5. <b>Herbert Riechelmann</b> , HNO Univ.-klin. Innsbruck	4.579	96
6. <b>Ludger Klimek</b> , Zentr. f. Rhinol. & Allergol. Wiesbaden	4.443	200
7. <b>Thomas Lenarz</b> , HNO-Klinik MH Hannover	4.380	328
8. <b>Orlando Guntinas-Lichius</b> , Klin. f. HNO-Heilkunde Univ.-klin. Jena	3.248	279
9. <b>Jens Peter Klußmann</b> , HNO-Klin. Univ. Köln (zuvor Gießen)	3.153	133
10. <b>Christoph Alexiou</b> , HNO-Klinik Univ.-klin. Erlangen	3.007	103
11. <b>Stephan Lang</b> , Klin. f. HNO-Heilk. u. Kopf- u. Halschirurg. Univ. Essen	2.971	148
12. <b>Joachim T. Maurer</b> , HNO-Klin. Univ.-klin. Mannheim	2.847	56
13. <b>Heidi Olze</b> , HNO-Klin. Charité Berlin	2.841	108
14. <b>Tobias Moser</b> , Auditor. Neurowiss. Univ. Göttingen	2.651	73
15. <b>Heinrich Iro</b> , HNO-Klinik & Kopf-Hals-Tumorzent. Univ.-klin. Erlangen	2.580	205
16. <b>Hanns Hatt</b> , Zellphysiol. Ruhr-Univ. Bochum	2.480	85
17. <b>Sven Brandau</b> , HNO-Klin. Univ.-klin. Essen	2.451	67
18. <b>Thomas K. Hoffmann</b> , Poliklin. f. HNO-Heilk. Univ.-klin. Ulm	2.407	203
19. <b>Christoph A. Reichel</b> , Klin. f. HNO, Kopf- u. Halschirurgie LMU München	2.386	66
20. <b>Markus Knaden</b> , Evolut. Neuroethol. MPI f. Chem. Ökol. Jena	2.354	61
21. <b>Rudolf Hagen</b> , HNO-Klin. Univ.-klin. Würzburg	2.253	182
22. <b>Andreas Dietz</b> , HNO-Heilkunde Univ.-klin. Leipzig	2.137	178
23. <b>Marco Caversaccio</b> , Univ.-klin. HNO- u. Kopf- u. Halschirurgie Inselspital Bern	2.134	164
24. <b>Peter K. Plinkert</b> , HNO-Klin. Univ. Heidelberg	2.114	111
25. <b>Friedrich „Fritz“ Horak</b> , Allergiezentrum Wien West	1.891	41
26. <b>Johannes Zenk</b> , HNO-Heilkunde Univ.-klin. Augsburg	1.883	87
27. <b>Patrick J. Schuler</b> , HNO-Klin. Univ. Ulm	1.794	96
28. <b>Birger Kollmeier</b> , Med. Physik u. Akustik Univ. Oldenburg	1.757	116
29. <b>Alexander M. Huber</b> , Ohren-, Nasen-, Hals- & Gesichtschirurgie Univ.-Spital Zürich	1.707	89
30. <b>Silke Sachse</b> , Evolut. Neuroethol. MPI f. Chem. Ökol. Jena	1.648	30

## So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2012 bis 2021 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 14. März 2023.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2012 und 2021 bevorzugt in Fachblättern zur Otorhinolaryngologie – 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

SPECIAL:

# 3D-Zellkultur und Organoide

Über Mikroelektroden können Forschende bereits mit Hirnorganoiden in „Kontakt“ treten. Im Moment ist aber kaum vorstellbar, dass Hirnorganoide einen Zustand erreichen könnten, der mit einem Bewusstsein vergleichbar wäre.

Foto: David Baillot

WELCHEN MORALISCHEN STATUS HABEN ORGANOIDE?

## Noch kein Handlungsbedarf

*Eigentlich gelten Organoide als Königsweg, um Tierleid zu vermeiden und Menschen-ähnlichere Modelle zu erzeugen. Am Horizont tauchen aber bereits neue ethische Fragen im Umgang mit ihnen auf.*

Unsterbliche Zelllinien waren über Jahrzehnte das Mittel der Wahl, um *in vitro* zu erforschen, wie menschliche Zellen auf molekulare Signale, Gifte oder Medikamente reagieren. Dass man damit weit weg ist von einem echten Gewebe oder Organ, leuchtet ein. Erst recht, wenn Zelllinien über Generationen in Laboren weitergereicht werden und Mutationen ansammeln. Hinzu kommt, dass Linien wie HeLa-Zellen von Krebszellen abstammen, die sich schon vor der Kultur aus dem konstruktiven Zusammenwirken im Organismus verabschiedet hatten.

Inzwischen werden immer mehr dreidimensionale Kulturmodelle etabliert. Besonders induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) bieten Forschenden weitreichende Möglichkeiten: Der Startpunkt ist keine uralte Zelllinie, sondern eine frisch gewonnene Körperzelle, die in einen früheren pluripotenten Zustand zurückprogrammiert wird. Der Experimentator bettet die Zellen in spezielle Medien ein, etwa das aus Sarkomzellen stammende, eine extrazelluläre Matrix nachbildende Matrigel, und steuert das weitere Ausdifferenzieren. Mit Morphogenen wie BMP4, Signalen des WNT-Pathways oder Activin gibt er den rückprogrammierten Zellen eine Entwicklungsrichtung vor und erzeugt aus ihnen dreidimensionale Verbände, die an Organe im Miniaturformat erinnern – natürlich mit einigen Einschränkungen, weshalb man etwas bescheidener von Organoiden spricht. Im Idealfall kann man hierdurch Tierversuche einsparen und stattdessen mit dreidimensi-

onal arrangierten Kulturmodellen arbeiten, die dem menschlichen Organismus viel näher kommen. Bei Studien an Organoiden muss kein Lebewesen leiden und auch ethisch ist man bislang auf der sicheren Seite – schließlich verwendet man als Ausgangsmaterial lediglich Körperzellen, und die Spender geben aktiv ihre Einwilligung für die Experimente. Doch welches Entwicklungspotenzial steckt in den auf diesem Weg erzeugten Organoiden?

In einem Gespräch mit *Laborjournal* wies der Embryologe Michele Boiani unlängst darauf hin, dass man mit iPS-Zellen faktisch das Verbot des Klonens von Menschen umgehen könne (*Laborjournal* 1-2/2023, Seiten 16-19). Schon jetzt lassen sich aus menschlichen Körperzellen Embryoide erzeugen (*Nature* 591(7851): 627-32). Zugegeben, das erreichte Stadium entspricht lediglich dem einer Blastocyste. Würde man allerdings die gleichen Gebilde nicht aus iPS-Zellen herstellen, sondern aus Stammzellen eines sehr frühen menschlichen Embryos isolieren, würde man sich laut Embryonenschutzgesetz in Deutschland strafbar machen. Hier mag man fragen: Warum hat schon eine einzelne menschliche Zygote einen höheren ethischen Status als der viel weiter ausdifferenzierte Blastocysten-ähnliche Embryoid?

Wenn wir uns als Gesellschaft darauf einigen, dass aktuelle ethische Grundsätze sinnvoll und richtig sind, sollten wir auch mit offenen Augen die Fortschritte rund um Organoide verfolgen. Dabei gilt es, kritisch zu hinterfragen, ob wir nicht qualitativ gleiche

Dinge mit zweierlei Maß messen. Die Leopoldina hat ihr Augenmerk in diesem Zusammenhang besonders auf Hirnorganoiden gerichtet, die aus menschlichen iPSC-Zellen erzeugt werden. In ihrer Stellungnahme zu Hirnorganoiden vom Oktober 2022 diskutieren die Autorinnen und Autoren ethische Aspekte rund um die neuen Technologien und geben einen Ausblick auf künftige Herausforderungen (DOI: 10.26164/leopoldina\_03\_00514). Unter den Mitwirkenden des Papiers sind zum Beispiel die Stammzellforscherin Magdalena Götz aus München oder der Organoid-Experte Jürgen Knoblich aus Wien.

Die Autoren gehen auf zwei Punkte ein, die auch in der Vergangenheit als ethische Wegweiser maßgeblich waren: Zum einen ist die Frage nach der Leidensfähigkeit zentral. Egal um welche Spezies es sich handelt: Keinem Lebewesen soll aus unvernünftigen Gründen Leid zugefügt werden. Deshalb sind Tierversuche insbesondere an Säugetieren hierzulande streng reguliert und müssen von Ethikkommissionen zuvor geprüft werden.

Unabhängig von der Leidensfähigkeit schreiben wir dem Menschen einen moralischen Status „um seiner selbst Willen“ zu. Um es überspitzt zu formulieren: Man könnte sich vorstellen, dass ein Mensch nach einer schweren Hirnschädigung zwar noch basale Vitalfunktionen aufrechterhält, er aber nicht mehr zur Verarbeitung von Sinnesreizen fähig ist und auch kein Bewusstsein mehr erlangen kann. Obwohl dieser Mensch nicht leidensfähig ist, dürfte man seinen Körper nicht für beliebige Experimente freigeben. Selbst nach dem Tode wirkt die individuelle Menschenwürde weiter, sodass selbst der Leichnam einem besonderen Schutz unterliegt – einfach nur deshalb, weil er menschlich ist.

Die Frage nach der Leidensfähigkeit ist für die aktuell gängigen Organoid-Modelle schnell beantwortet: Zwar lassen sich neurophysiologische Aktivitäten messen, es gibt aber keinerlei Grund zur Annahme, dass auch nur annähernd eine Art von Empfindungsfähigkeit vorhanden sein könnte, geschweige denn ein Bewusstsein. Für die mediale Wissenschaftskommunikation sehen die Autoren daher auch den Begriff der „Minigehirne“ kritisch, weil dieser suggeriert, man könne die verkleinerte Version eines menschlichen Gehirns im Labor wachsen lassen.

## Keine Blaupause des Originals

Korrekt ist: Eine zum Hirnorganoid heranwachsende 3D-Kultur differenziert sich zu verschiedenen Zelltypen, die man aus dem menschlichen Gehirn kennt. Man findet diverse Arten von Gliazellen und myelinisierte Axone. Die Fähigkeit zur Selbstorganisation reicht so weit, dass selbst eine Strukturierung des Nervengewebes erfolgt, die an den geschichteten Aufbau der menschlichen Hirnrinde erinnert. Die neuronalen Aggregate durchlaufen also ein Stück weit die frühen Entwicklungsprozesse eines embryonalen menschlichen Gehirns. Dennoch sollte man sich Hirnorganoiden nicht als originalgetreue Blaupause der Embryonalentwicklung vorstellen, denn einzelne Zellpopulationen ähneln eher dem Zustand nach der Geburt. Nicht zuletzt deshalb kommen sie in Frage, um auch Vorgänge rund um neurologische Erkrankungen besser erforschen zu können. Aber es findet bislang kein originalgetreuer, chronologischer Ablauf der Embryonalentwicklung statt.

„Zudem verlieren Hirnorganoiden im Laufe ihrer Entwicklung nach Aussehen und Aufbau jegliche Ähnlichkeit mit einem Gehirn“, schreiben die Autoren der Leopoldina-Stellungnahme. Die Zellaggregate eines Organoids befinden sich nicht in einer embryonalen Umgebung, in der sich ein gesamter Organismus heranbildet. Vor allem bilden sich in den Organoiden keine

Blutgefäße, sodass die Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff ab einem bestimmten Entwicklungsgrad nicht mehr gegeben ist. „Insofern führt der Begriff des Minigehirns zu falschen Vorstellungen und Erwartungen“, bemängeln die Autoren in der Stellungnahme der Leopoldina.

## Fundamentaler Unterschied

Die Nervenetze stehen in keinerlei Verbindung mit Sinnesorganen und können auch kein Verhalten generieren – das unterscheidet die meisten Hirnorganoiden fundamental von den einfachsten Gehirnen im Tierreich. Hierzu resümiert das Autorenteam: „Um das Vorhandensein eines bewussten Zustandes zu diagnostizieren, bedarf es der Analyse von Verhaltensleistungen und im Idealfall der Berichte des betreffenden Organismus über seinen inneren Zustand. Solange Hirnorganoiden in sich geschlossene Systeme darstellen, die nicht über Sinnesorgane und Effektoren mit der Umwelt kommunizieren können, stehen solche verhaltensbasierte Diagnosemethoden nicht zur Verfügung.“

Damit ist aber auch ein Ausblick gegeben, ab wann bei der Arbeit mit Hirnorganoiden eine zumindest prinzipiell mögliche Leidensfähigkeit in Erwägung gezogen werden muss: Dann nämlich, wenn die Neuronen nicht bloß spontan feuern, sondern tatsächlich sinnvolle Informationen verrechnen und dabei in irgendeiner Form mit ihrer Umwelt in Kontakt treten. In der Tat kann man menschlichen Organoiden bereits primitive Computerspiele beibringen (siehe Seite 44), und sicher sind das erst die Anfänge des Machbaren. Wer nicht überzeugt ist von einem Körper-Geist-Dualismus, sondern Bewusstsein und Leidensfähigkeit stattdessen als emergente Phänomene neuronaler Aktivität sieht, der wird auch anerkennen müssen, dass Korrelate von Bewusstsein zumindest im Prinzip durch eine Verschaltung von Neuronen *in vitro* abgebildet werden können.

Auch hier sollte man aber die Dimensionen nicht aus den Augen verlieren: Im Papier der Leopoldina ist von 86 Milliarden Neuronen im erwachsenen menschlichen Gehirn die Rede. Die Zahl der Synapsen, den eigentlichen „Verrechnungseinheiten“, dürfte nochmal um den Faktor Tausend höher sein, auch wenn man das vermutlich niemals nachzählen kann. Der Toxikologe, Pharmakologe und Organoid-Forscher Thomas Hartung (auf seine Arbeit gehen wir ebenfalls ab Seite 44 ein) erklärt hierzu: „Unsere Organoiden kommen gerade mal auf 50.000 bis 100.000 Zellen. Das ist das, was eine Fliege an Nervenzellen hat.“ Mögliche ethische Grenzen kann





**Cell Stretching Bioreactors for Life Science Research**

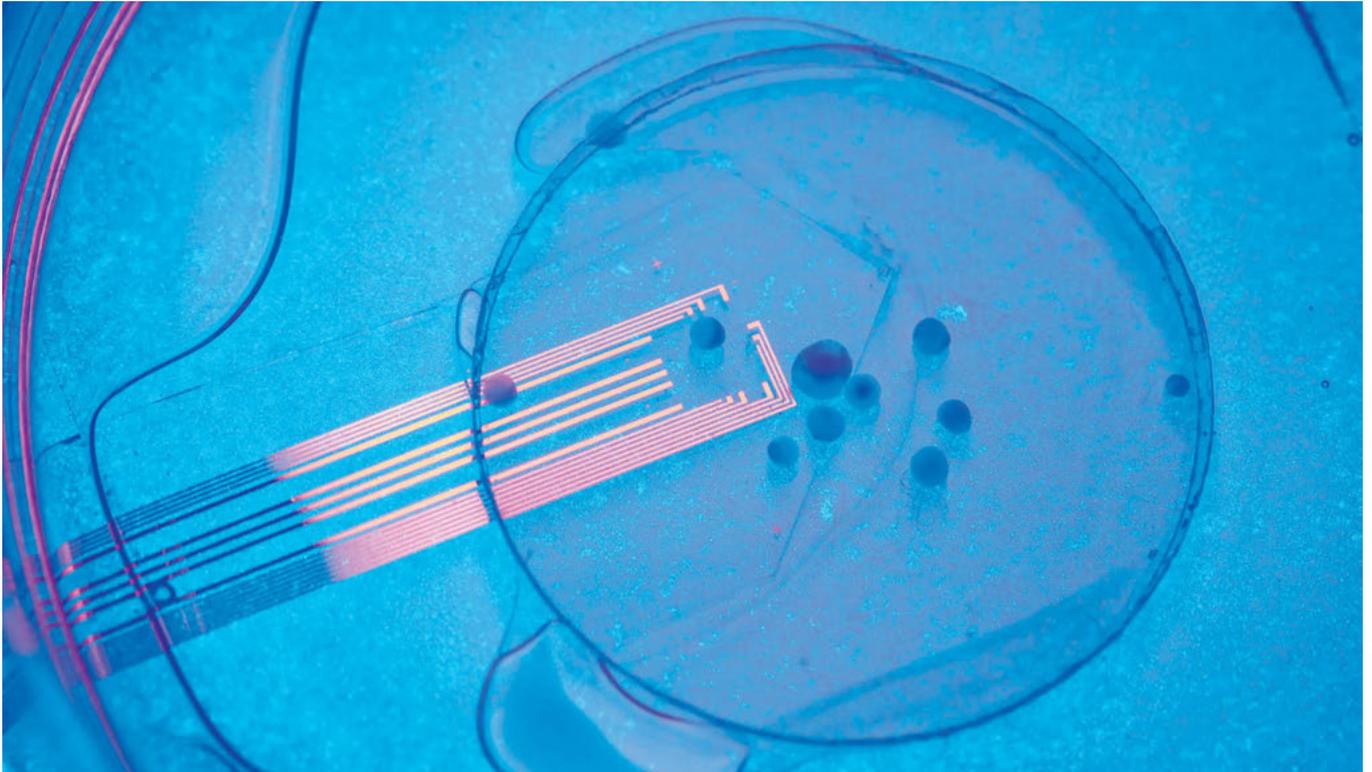


**Study the effects of tension, compression and shear stress on 2D and 3D cell cultures.**

**Also for high-throughput applications and real-time observations with either an upright or inverted microscope.**

*Visit our booth at the "28<sup>th</sup> Congress of the European Society of Biomechanics", on 9<sup>th</sup> – 12<sup>th</sup> July, in MECC Maastricht, Netherlands.*

**Your Flexcell® distributor for Europe and the Middle East:**  
**Dunn Labortechnik GmbH** · Thelenberg 6 · D-53567 Asbach  
 Tel. +49 (0) 26 83 / 4 30 94 · info@dunnlab.de · www.dunnlab.de



Winzige Elektroden messen die Nervenaktivität von Gehirnanorganoiden, die in das Gehirn einer Maus transplantiert wurden.

Foto: David Baillot

sich Hartung etwa vorstellen, wenn man Organoide gezielt mit Schmerzrezeptoren koppelt und in ihnen Zustände induziert, die man dann auch als ein neuronales Korrelat für Schmerz oder Leiden interpretieren könnte. „Vielleicht ist das etwas, das man unterlassen sollte“, meint Hartung, gibt aber zugleich auch zu bedenken: „Was ist aber, wenn ich genau damit ein wichtiges Modell etabliere, um chronischen Schmerz zu erforschen? Das alles sind Diskussionen, die wir künftig führen müssen!“

Die Lebensdauer von Hirnanorganoiden *in vitro* ist begrenzt, sie entwickeln sich ab einem bestimmten Punkt nicht Gehirn-ähnlicher sondern sterben ab. Transplantiert man solche Organoide aber in ein Mäusehirn, bilden sich Blutgefäße aus und die Strukturen bleiben ein halbes Jahr oder länger erhalten. Bei diesen chimären Organismen aus Empfängertieren und menschlichen Spenderzellen stellt sich eine weitere ethische Frage: Wie sehr bleibt eine Maus noch eine Maus? Wird ein Tier Menschen-ähnlicher, wenn man ihm menschliche Neuronen-Netzwerke ins Gehirn implantiert? Man spricht dabei von einer „Vermenschlichung“ der Empfängertiere. Hierzu heißt es im Leopoldina-Text: „Die zum Zweck der Hirnanorganoid-Vaskularisierung vorgenommenen Verpflanzungsexperimente jedenfalls sind – nach gegenwärtigem Kenntnisstand – gänzlich frei von Vermenschlichungspotenzialen für die Empfängertiere.“

### Stärkere Organoid-Integration bei Fötus

Anders sieht es aus, wenn menschliche Hirnanorganide bereits in einen Tierfötus eingesetzt werden. „Dies könnte zu einer deutlich stärkeren Integration der menschlichen Zellen in funktionelle Schaltkreise des Tiergehirns führen“, räumen die Autoren ein. Auch die Frage, ob menschliche Organoide in Gehirnen größerer und langlebiger Säugetiere wie Schweine oder Affen größer werden und sich komplexer ausdifferenzieren, lasse sich derzeit weder verneinen noch bejahen.

Aktuell sieht die Leopoldina keinen Handlungsbedarf des Gesetzgebers, da die Erzeugung von Hirnanorganoiden aus

menschlichen Zellen hinreichend reguliert sei. Für das Transplantieren in Versuchstiere sei ohnehin das Tierschutzgesetz einschlägig und die Forscher müssen Ethikkommissionen einbinden. Allerdings weisen die Autoren auch auf die Dynamik des Forschungsfeldes hin. „[Es] sollte zumindest hypothetisch darüber nachgedacht werden, welche ethischen Konsequenzen es hätte, wenn Hirnanorganide in ferner Zukunft ein mentales Innenleben hätten.“ Hier weisen die Autoren auf verschiedene Ansichten hin: „Während die einen mit der Entstehung auch nur minimalen Bewusstseins eine rote Linie ziehen, die jede weitere Forschung mit solchen hypothetischen Gebilden verbieten würde, vertreten andere eine sehr vorsichtige, aber weniger restriktive Position: Sie postulieren eine gegebenenfalls bestehende Pflicht zur Schmerzstillung, aber kein grundsätzliches Forschungsverbot.“

Was den ethischen Status „um seiner selbst willen“ betrifft, wird man die Debatte nicht allein der wissenschaftlichen Community überlassen können. Vielleicht könnte man einem aus menschlichen iPS-Zellen erzeugten Neuronen-Netzwerk einen ethischen Status per se zusprechen, so wie auch Embryonen unabhängig von ihrer Leidensfähigkeit geschützt sind. Andererseits lässt sich mithilfe von Organoiden ganz objektiv Leid vermeiden. Sei es durch weniger Tierversuche, den Erkenntnisgewinn bei der Erforschung von Krankheiten, dem Screening nach Wirkstoffen – oder künftig durch Organoide einzelner Patienten, die herangezogen werden, um therapeutische Entscheidungen zu treffen und zum Beispiel das für den einzelnen Patienten wirksamste Medikament zu ermitteln.

Die emotionalen Debatten rund um die Gentechnik sollten uns gelehrt haben, wie wichtig die Kommunikation wissenschaftlicher Erkenntnisse ist. Gesellschaftliche Regeln und Gesetze entstehen nicht allein durch wissenschaftliche Expertise – der ethische und moralische Kompass einer Gesellschaft hängt von vielen unterschiedlichen Dynamiken ab. Umso wichtiger, dass nicht nur im Elfenbeinturm der Wissenschaft über Organoide gesprochen wird.

Mario Rembold



# Atemberaubende Bildgebung und Analyse mit Cytation C10

## Agilent BioTek Cytation C10 Confocal Imaging Reader

Der konfokale Imaging-Reader Cytation C10 kombiniert automatisierte konfokale und Weitfeld-Mikroskopie mit modernstem Multimode-Mikroplattenreading. Dieses einzigartige Design bietet eine ausgezeichnete optische Auflösung und Tiefenschärfe sowohl für 2D- wie auch 3D-Proben. In Verbindung mit der umfangreichen Gen5 Software können Sie nicht nur eine hervorragende Bildqualität, sondern auch eine optimierte Quantifizierung und Analyse erzielen.

Möchten Sie herausfinden, ob dies die richtige Lösung für Ihr Labor ist? Dann melden Sie sich noch heute für ein unverbindliches virtuelles Seminar bei uns an.

[www.agilent.com](http://www.agilent.com)



Scannen Sie den Code, um mehr zu erfahren.



Neuromuskuläre Organoide dienen unter anderem als Modellsystem für spinale Muskelatrophie.

Foto: Pablo Castagnola

## KOMPLEXE NEUROMUSKULÄRE ORGANOIDE

# Organoide mit Mustergeneratoren

*Komplexe Erkrankungen in herkömmlichen Zellkulturen zu erforschen, ist alles andere als ideal. Näher dran am natürlichen Vorbild sind dreidimensionale Organoide. Um sie in Hochdurchsatz-Verfahren einsetzen zu können, muss ihre Herstellung jedoch schneller und einfacher werden.*

Die Erforschung der meisten Krankheiten beginnt in der Kulturschale. Doch die Experimente stoßen schnell an ihre Grenzen: Erkrankungen, bei denen verschiedene Gewebetypen oder ganze Organsysteme betroffen sind, lassen sich in zweidimensionalen Zellkulturen aus meist nur einem Zelltyp nur unzureichend oder gar nicht darstellen. Sofern geeignete Tiermodelle überhaupt existieren, bleibt oft nur die Möglichkeit, Tierversuche durchzuführen, die häufig umstritten und zudem aufwändig sowie teuer sind. Eine praktikablere Alternative sind dreidimensionale Kultursysteme, etwa Organoide. Diese Organ-ähnlichen Gebilde aus umprogrammierten Stammzellen lassen sich ähnlich wie Zellkulturen handhaben. Die Vorteile der Miniorgane: Man kann sie aus Patientenzellen herstellen. Zudem bilden

sie Krankheiten und sogar deren individuelle Ausprägungen wirklichkeitstreu ab. Auf diese Weise helfen Organoide nicht nur, Krankheitsmechanismen zu verstehen – sie sind auch Hoffnungsträger für die Wirkstoffforschung.

### Noch immer viel Handarbeit

Für die in der pharmazeutischen Industrie gängigen Hochdurchsatz-Screening-Verfahren sind Organoide jedoch meist nicht geeignet, weil man sie noch immer weitgehend in mühevoller Handarbeit züchten muss. Die Herstellung ist daher teuer, und die Qualität kann je nach Charge und Experimentator deutlich schwanken. Mina Gouti, die am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der

Helmholtz-Gemeinschaft (kurz: Max-Delbrück-Centrum) in Berlin die Arbeitsgruppe „Stammzell-Modellierung der Entwicklung und Erkrankung“ leitet, möchte dies ändern. Ihr Projekt zur Herstellung von standardisierten Organoiden wird mit einem „Proof-of-Concept“-Grant des European Research Council (ERC) gefördert. Für Gouti ist das nicht die erste Auszeichnung des renommierten ERC. Bereits 2020 hat die Griechin einen Consolidator Grant in Höhe von 2,8 Millionen Euro erhalten, um ihre Organoide weiterzuentwickeln.

Goutis Gruppe erforscht neuromuskuläre Erkrankungen. Dazu gehört beispielsweise die Spinale Muskelatrophie (SMA), an der vor allem Kinder leiden. Die SMA ist eine potenziell tödliche, fortschreitende Muskelschwäche, die zu einem allmählichen Verlust der Bewegungsfähigkeit führt und mit schweren Be-

hinderungen einhergeht. Die Ursache dafür sind Mutationen im Protein Survival of motor neuron (SMN). Sie lassen Motoneurone degenerieren, die vom Rückenmark sowie dem unteren Hirnstamm ausgehen und zu den Muskeln des Rumpfs und der Gliedmaßen ziehen. Ein Rückgang der Motoneurone führt langfristig zu einem Absterben der nicht mehr angesteuerten Muskelfasern. Der fortschreitende Muskelschwund verursacht Lähmungen der Gliedmaßen und des Rumpfs inklusive der Atemmuskulatur, wodurch eine künstliche Beatmung notwendig wird. Kinder, die an der schwersten Form, der infantilen SMA, leiden, erleben selten den zweiten Geburtstag ohne schwere Behinderungen. Behandelt wird die Krankheit heute vor allem durch Antisense-Oligonukleotid-Wirkstoffe, die die Menge an intaktem SMN erhöhen und so die Überlebensfähigkeit der Motoneurone verbessern.

Eine weitere Modellkrankheit, an der Gouti arbeitet, ist die Amyotrophe Lateralsklerose, die überwiegend bei Erwachsenen auftritt. Prominentester Patient war der britische Physiker Stephen Hawking, der 2018 an der Krankheit verstorben ist. Auch die ALS ist eine chronische und fortschreitende Erkran-

kung des motorischen Nervensystems. Ihre Ursachen sind vor allem bei der weitaus häufigeren, spontan auftretenden Form noch weitgehend unbekannt, die erbliche Variante wird durch verschiedene Mutationen ausgelöst. Die Überlebensdauer der Patienten lässt sich durch Gabe eines Natriumkanal-Blockers ausweiten, der die Wirkung des Neurotransmitters Glutamat abschwächt.

### Gestörtes Zusammenspiel

Neue Medikamente können die Lebenszeit der Patienten mit SMA und ALS verlängern, eine Heilung ist aber noch nicht möglich. Außerdem sind die verfügbaren Therapien sehr teuer. Gouti, die in London Molekularbiologie studierte und 2016 als Gruppenleiterin ans Berliner Max-Delbrück-Centrum kam, hat zur Erforschung neuromuskulärer Krankheiten spezielle Organoiden entwickelt. Diese bilden das Zusammenspiel zwischen Muskeln und Nervensystem ab, das bei derartigen Erkrankungen typischerweise gestört ist. „Wir suchen im Moment nach Wirkstoffen, die die Krankheit aufhalten, bevor überhaupt Motoneurone absterben“, so die Forscherin. „Unse-

re neuromuskulären Organoiden schenken uns die Möglichkeit, in einem menschlichen Modellsystem den Ablauf der Krankheitsprogression mit hoher und zeitlicher Auflösung zu erforschen und nach einem geeigneten Therapieziel zu suchen.“

Dazu enthalten die neuromuskulären Organoiden alle wesentlichen Zelltypen, aus denen die motorische Endplatte besteht – die Kontaktstelle zwischen Nervenzelle und Muskelzelle. Schon zuvor versuchten Forscher und Forscherinnen, die motorische Endplatte „nachzubauen“, doch mussten sie dafür beide Zelltypen getrennt kultivieren und anschließend zusammenführen. Das funktionierte aber nur eingeschränkt, da vermutlich die Schwann-Zellen fehlten. Diese spezielle Form der Gliazellen sind Stützzellen, die die Axone der Nervenzellen umhüllen und dadurch die Myelinscheide bilden, die den Nervenzellfortsatz elektrisch isoliert.

Im Gegensatz zu den früheren Ansätzen entstehen Goutis Organoiden aus neuromesodermalen Vorläuferzellen, die von induzierten pluripotenten Stammzellen abstammen. In Kultur können sie sich zu Nerven- sowie Muskelzellen und auch zu Schwann-Zellen diffe-

## Die Qual der Wahl? Nicht bei uns! DNA und RNA aus derselben Probe mit Zymo Research's **Quick-DNA/RNA™ Plus Kits.**

**Universell:** schnelle DNA- und RNA-Extraktion aus jeder Probe, einschließlich:

- ✓ Zellen
- ✓ Gewebe
- ✓ Vollblut
- ✓ biologische Flüssigkeiten
- ✓ FFPE-Material
- ✓ Umweltproben (Pflanzen / Samen)
- ✓ Abstriche (Stuhl, Boden, mikrobielle Proben)



**Ultra-sensitiv:** Extraktion von DNA und RNA bereits aus einer Zelle mit dem Mikroprep Kit

**Hochrein:** für alle sensitiven Downstream-Anwendungen bereit, wie bspw. Next-Generation Sequencing, RT-qPCR, Arrays u.v.m

Weitere Informationen unter: [www.zymoresearch.de/collections/quick-dna-rna-kits](http://www.zymoresearch.de/collections/quick-dna-rna-kits)



Mina Gouti und ihr Team opfern sehr viel kostbare Zeit für die Aufzucht neuromuskulärer Organoide. In Zukunft soll eine Roboter-Plattform die Routinearbeiten bei der Kultur der „Miniorgane“ übernehmen.

Foto: Pablo Castagnola

renzieren. „Neuromesodermale Vorläuferzellen sind die Bausteine des neuromuskulären Systems im Embryo“, erklärt Gouti. „Wir rekapitulieren die Vorgänge der Embryonalentwicklung in der Kulturschale, um so die Vorläuferzellen herzustellen.“ Werden diese in nicht-adhären 96-Well-Mikrotiterplatten bei 37 Grad Celsius kultiviert, differenzieren die Vorläuferzellen und organisieren sich von selbst zu komplexen dreidimensionalen Strukturen. Unter dem Durchlichtmikroskop sieht man, dass im Inneren der rundlichen Gebilde die dunkleren Muskelzellen liegen, umgeben von einem helleren Nervengewebe.

## Kontrahierende Organoide

Das Faszinierende an den NMOs, wie Gouti die neuromuskulären Organoide abkürzt: Sie funktionieren in der Kulturschale tatsächlich wie ihr natürliches Vorbild. Nach etwa vierzig Tagen in Kultur beginnen die Muskelzellen, sich rhythmisch zu kontrahieren, und halten die Kontraktionen über Monate autonom aufrecht. Wie an der motorischen Endplatte lösen die Nervenzellen dieses Verhalten aus, indem sie den Neurotransmitter Acetylcho-

lin ausschütten. Blockierte Goutis Team die Acetylcholin-Rezeptoren auf den Muskelzellen, kontrahierten diese nicht mehr. In den Organoiden bildeten sich komplexe neuronale Schaltkreise, die selbstständig Aktionspotenziale aussenden können – und damit nicht von Signalen aus übergeordneten Hirnarealen abhängen.

Derartige Zentrale Mustergeneratoren (ZMG) spielen bei allen rhythmischen Bewegungen eine Rolle, etwa beim Laufen, Schwimmen, Atmen oder Kauen. Die Entstehung von Zentralen Mustergeneratoren in künstlicher Umgebung hat vor Goutis Experimenten noch niemand am humanen System gezeigt. Ihr Auftauchen in den neuromuskulären Organoiden war deshalb auch für die Entwicklungsbiologin und ihr Team überraschend: „Dass in unseren Organoiden ZMG-artige Netzwerke entstanden sind, übertraf unsere Erwartungen und eröffnet uns völlig neue Möglichkeiten, um die Rolle der Zentralen Mustergeneratoren bei neuromuskulären Erkrankungen zu erforschen.“

Die ersten NMOs stellten die Berliner 2020 vor (*Cell Stem Cell* 26: 172-86). Sie repräsentieren mit ihren Motoneuronen den unte-

ren Abschnitt des Rückenmarks, der für die Ansteuerung der Beinmuskulatur zuständig ist. Der damals zugesprochene Consolidator Grant des ERC soll es ermöglichen, die Organoide so weiterzuentwickeln, dass sie auch die oberen und mittleren Rückenmark-Segmente nachbilden können, die jeweils unterschiedliche Muskelgruppen ansprechen. Denn nur mit Positions-spezifischen Organoiden („GPSorganoids“) lässt sich der Verlauf von Krankheiten wie SMA und ALS im Detail verstehen. Bei diesen sind typischerweise zuerst die Motoneurone betroffen, die Arme und Beine ansteuern, während die mittleren Rückenmark-Segmente erst sehr spät beeinträchtigt sind. Ein weiteres Ziel ist es, die Organoide dazu zu bringen, Blutgefäße auszubilden. „Wir gehen davon aus, dass dies die Reifung des Gewebes verbessern wird“, so Gouti.

## Input von Gehirnzellen

Die Forscherin mit der Leidenschaft für Stammzellen, wie sie selbst sagt, möchte aber noch einen Schritt weitergehen und ein Manko der NMOs beseitigen: Sie sind zwar bereits sehr langlebig – nach einigen Monaten im La-

bor hören sie jedoch auf zu kontrahieren. Das könnte am fehlenden Input des Gehirns liegen, denn auch Mustergeneratoren müssen ab und zu mit dem Gehirn koordiniert werden. Gouti möchte deshalb die NMOs um weitere Zelltypen ergänzen. Von der Kombination mit einem Hirn-ähnlichen Organoid erhofft sie sich, das gesamte neuromuskuläre Netzwerk vom Signal aus dem Gehirn über das Rückenmark bis zum Muskelgewebe abdecken zu können. Am Ende soll das den Patienten zugutekommen. „Mithilfe unserer neuromuskulären Organoid wollen wir verstehen, warum beispielsweise bei der SMA die Motoneurone der Kinder absterben und wie wir das verhindern können. Das Organoid-Modell soll dabei als Brücke zwischen vorklinischen und klinischen Studien dienen. Eine realistischere Annäherung an menschliches Gewebe gibt es nicht“, fasst Gouti zusammen.

Der ERC-„Proof-of-Concept“-Grant mit einer Fördersumme von 150.000 Euro soll die Entwicklung von Methoden unterstützen, mit denen die NMOs in großer Menge mit gleichbleibender Qualität produziert werden können. Das ist nicht nur wichtig, um Organoid als präklinisches Modell zu etablieren und da-

mit Tierversuche zu reduzieren, es spart den Forschern vor allem auch Zeit für die eigentlichen Versuche mit den Organoiden. „Im Moment ist der größte Teil meines Labors damit beschäftigt, die komplexen Organoid von Hand zu erzeugen“, sagt Gouti. Das sei arbeitsintensiv und teuer. Außerdem würden die Ergebnisse je nach Experimentator variieren. Die Entwicklungsbiologin möchte deshalb den gesamten Herstellungsprozess der Organoid automatisieren. Nur wenn gleichzeitig viele Organoid gleichen Alters und mit gleichen Eigenschaften zur Verfügung stehen, können sie in Hochdurchsatz-Verfahren eingesetzt werden, etwa um Wirkstoff-Screenings durchzuführen. „Nur so können unsere modernen 3D-Zellkultursysteme ihr volles Potenzial ausschöpfen und auch für die Industrie interessant werden“, ist Gouti überzeugt.

### Organoid vom Fließband

Im Rahmen einer Kollaboration mit Sebastian Diecke, dem Leiter der Abteilung Pluripotente Stammzellen am Berliner Institut für Medizinische Systembiologie des Max-Delbrück-Centrums, nutzt Goutis Gruppe für ih-

re Organoid-Versuche eine entsprechende Technologie-Plattform. Ein Robotarmpipettiert die Versuchsansätze in standardisierte 96-Well-Mikrotiterplatten, ein Hochdurchsatz-Bildgebungssystem mit einem Konfokalmikroskop, das mit den Mitteln des Consolidator Grants angeschafft wurde, dokumentiert das Wachstum der Organoid und wertet es mithilfe einer künstlichen Intelligenz hinsichtlich Größe und Morphologie aus. Noch zu lösen ist das Größenproblem der Miniorgane: Nach zwei bis drei Monaten sind sie mit fünf bis sechs Millimetern zu groß für die Wells herkömmlicher 96-Well-Mikrotiterplatten. „Damit wir Hochdurchsatz-Verfahren nutzen können, arbeiten wir gerade an der Miniaturisierung der Organoid“, sagt Gouti.

Schon heute können die Berliner NMOs aus Zellen von Patienten mit SMA und ALS produzieren, um die Auswirkung einzelner Mutationen, aber auch die Wirkung von Medikamenten zu untersuchen. Standardisierte Herstellungsverfahren für die NMOs sind damit auch ein wichtiger Schritt in Richtung personalisierter Therapien.

Larissa Tetsch

## THE NEXUS OF SPEED AND SENSITIVITY



EnVision® Nexus™ Multimode Plate Reader

### EnVision® Nexus™ - Unser schnellster und empfindlichster Multimode-Plattenleser

- Innovatives System für anspruchsvolle, vielfältige Hochdurchsatz-Screening-Anwendungen
- Maximale Sensitivität und Geschwindigkeit durch optimierte Detektionspfade
- Intuitive Anwendersoftware
- Anwendungsspezifische, vorkonfigurierte optische Filtermodule
- Ganzheitliche Automatisierungslösungen zur Prozessoptimierung



Weitere Informationen  
finden Sie unter:  
[www.perkinelmer.com/envisionnexus](http://www.perkinelmer.com/envisionnexus)

  
**PerkinElmer®**  
For the Better

## WACHSENDER ORGANOID-ZOO

# Intelligente Modellorgane

*Ob Magenepithel mit Helicobacter oder Hirnorganoide mit Autismus-Allelen – für viele Organe existieren inzwischen Organoide, die Wissenschaftlern als naturgetreue Modellsysteme für die Erforschung der echten Organe dienen. Ganz Wagemutige denken bereits darüber nach, Gehirnorganoide als biologische Computer einzusetzen.*



US-Forscher und -Forscherinnen verbanden Corticale-Vorderhirn-Organoid mit Mikroelektroden aus Graphen, um die Reaktion der Neuronen auf Lichtreize zu messen. „Intelligente“ Organoid könnten in ferner Zukunft auch als biologische Computer in der Diagnostik fungieren.

Foto: David Baillet

Wenn in der Presse von „Minigehirnen“ die Rede ist, hat der Leser wohl eher einen Frankenstein im dunklen Keller vor Augen als einen seriösen Wissenschaftler. Auch wenn die Community etwas bescheidener von cerebralen Organoiden oder Hirnorganoiden spricht, scheint manch eine Pressemitteilung der jüngeren Vergangenheit doch eher auf Reichweite denn auf Wissenschaftskommunikation ausgelegt gewesen zu sein. In vielen Fällen geht es beim Design von Organoiden um ein Proof of Concept. Inzwischen bieten sie zusammen mit anderen dreidimensionalen Kulturmodellen aber einen echten Mehrwert, zum Beispiel in toxikologischen Studien. Daher liegt der Fokus der Organoid-Forschung mehr und mehr auf reproduzierbaren Standards und gleichbleibender Qualität (siehe hierzu auch den Beitrag ab Seite 40).

Organoid können wichtige Aspekte von Geweben und Organen widerspiegeln, doch extrem komplexe Organoid sind nicht automatisch besser. „Pluripotente Stammzellen sind die Alleskönner“, erklärt Sina Bartfeld, Leiterin der medizinischen Biotechnologie an der TU Berlin. Hierzu gehören etwa embryonale Stammzellen (ESC), die aber durch das deutsche Embryonenschutzgesetz besonders ge-

schützt sind. Unter bestimmten Bedingungen darf man menschliche ESC für Forschungszwecke nutzen, die vor einem Stichtag im Jahr 2007 gewonnen wurden.

Als ethisch unbedenklich gelten hingegen induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen oder iPSC), die aus Körperzellen menschlicher Spender stammen. Durch geeignete extrazelluläre Medien und Wachstumsfaktoren, die die notwendigen molekularen Signalgeber enthalten, können sie sich differenzieren. Ihr Schicksal lässt sich gezielt in eine bestimmte Richtung lenken – zum Beispiel zur Bildung von dreidimensional arrangierten Nervenzellen, die ein Stück weit die Schichtung der menschlichen Hirnrinde widerspiegeln. „Man muss dafür ihre embryonale Entwicklungsgeschichte nachstellen“, erläutert Bartfeld.

## Zu viele Optionen

Auf den ersten Blick scheinen iPS-Zellen das Mittel der Wahl zu sein, da man aus ihnen prinzipiell jeden Zelltyp generieren kann. Je nach Fragestellung ist es aber geschickter, Organoid aus adulten Stammzellen herzustellen – gerade weil diesen nicht mehr alle möglichen Entwicklungswege offenstehen. „Wenn

die Stammzellen zunächst die komplette Entwicklungsgeschichte durchlaufen müssen, ist schon intuitiv verständlich, dass sich nicht jede Stammzelle identisch entwickeln wird. Hirnorganoid können innerhalb eines Ansatzes also relativ heterogen sein“, erklärt Bartfeld. Das ist bei adulten Stammzellen anders, fährt sie fort: „Die sind bereits vorprogrammiert, wenn sie aus dem Gewebe isoliert werden. Alles, was man *in vitro* machen muss, ist, ihre natürliche Nische zu simulieren und ihnen zu suggerieren, sie seien noch im Organ.“

Auch beim Faktor Zeit haben Modelle mit adulten Stammzellen Vorzüge, vor allem bei menschlichen Organoiden. Weil man mit iPSC die Wege der Embryonalentwicklung in der Petrischale praktisch erneut beschreiten muss, kann es Wochen oder Monate dauern, bis daraus ein Organoid entstanden ist. Anschließend lässt es sich nicht unbegrenzt vermehren – man muss früher oder später wieder mit einer iPS-Zelle beginnen.

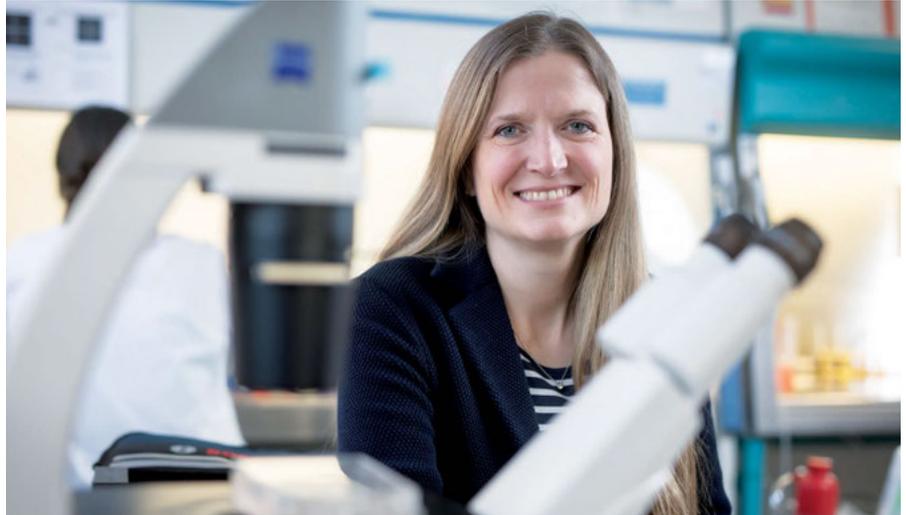
„Bei adulten Stammzellen ist das fundamental anders“, erläutert Bartfeld. „Wenn wir eine Biopsie erhalten, wachsen daraus innerhalb von ein bis zwei Wochen die ersten Organoid. Und die kann man dann wieder splitten und erneut aussäen, so wie wir es von klassi-

schen Krebszellkulturen gewohnt sind. Dann bekommt man innerhalb von zwei Wochen wieder neue Organoiden.“ Selbstorganisation und Proliferation kultivierter adulter Stammzellen entsprechen folglich eher der Regeneration verletzter Gewebe und verlaufen viel schneller als mit iPSC.

Allerdings hat man oft keine andere Wahl, etwa bei Organoiden, die die Niere oder das Gehirn modellhaft repräsentieren und sich nicht aus adulten Stammzellen erzeugen lassen. Hier ist eine entwicklungsbiologische Ausdifferenzierung unumgänglich. „Bis jetzt können wir aus adulten Stammzellen nur Epithelien wachsen lassen“, fasst Bartfeld zusammen und nennt als Ausnahme lediglich die Blutstammzellen aus adulten Organismen, mit denen man komplexere Modelle herstellen kann.

Bartfelds Team selbst erforscht Infektionen, Entzündungsprozesse und Tumorbildung im Magen-Darm-Trakt anhand dreidimensionaler Kulturmodelle. Die Gruppe verwendet für ihre Experimente adulte Stammzellen, entwicklungsbiologische Vorgänge stehen bei den Berlinern nicht im Vordergrund. Stattdessen wollen sie verstehen, wie das Gewebe sein natürliches Gleichgewicht aufrechterhält und sich bei Krankheiten verändert – zum Beispiel, wenn ein Krankheitserreger die Magenschleimhaut befällt.

Adulte Stammzellen kommen in diesem Fall der Natur näher. Sie stammen von Biopsien menschlicher Spender, denen beispielsweise ein Tumor herausoperiert wurde. „Dabei wird ja immer auch in einer Pufferzone um den Tumor gesundes Gewebe entfernt, das wir nutzen können“, ergänzt Bartfeld. In geeignetem Medium arrangieren sich die Zellen dreidimensional, bilden Röhren oder Hohlräume,



Sina Bartfeld ist nicht darauf aus, nur „tolle Organoiden“ herzustellen – ihre Organoiden sollen funktionieren und die Infektion der Magenschleimhaut mit *Helicobacter* naturnah abbilden.

Foto: Christian Kielmann

die wiederum Einstülpungen hervorbringen. Die Strukturen entsprechen zum Beispiel Drüsen in der Magenschleimhaut. Auch die Polarität der Epithelzellen mit einer apikalen Seite, die ins Lumen zeigt, erinnert an das Organ *in vivo* (*Exp. Mol. Med.* 53(10): 1471-82).

### Wo greift *Helicobacter* an?

Bartfeld interessiert sich unter anderem für *Helicobacter pylori*, der nicht nur Entzündungen der Magenschleimhäute hervorruft, sondern auch bösartige Tumore induzieren kann. „Man weiß, dass *Helicobacter* an Magenzellen andocken kann und in der Lage ist, ein Protein in diese Zellen zu injizieren“, berichtet Bartfeld und meint damit das Genprodukt CagA des Cytotoxin-associated gene A (cagA). „CagA ist auch für die Krebsentstehung mitverantwortlich, aber man wusste nie genau, ob *Helicobacter* spezielle Zellen als Ziel bevor-

zugt“. Sind es die ausdifferenzierten Epithelzellen oder die Stammzellen, die *Helicobacter* angreift? „Das konnte man schlichtweg nicht beantworten, bevor es passende Organoidmodelle gab“, blickt Bartfeld zurück, „und dafür reichen die einfachen epithelialen Organoidmodelle aus – wir brauchen in diesem Fall weder Bindegewebe noch Blutgefäße“.

Dieser Frage sind Bartfeld und Kollegen unlängst nachgegangen (*Nat. Commun.* 13(1): 5878). Ihre Schlussfolgerung: „*Helicobacter* hat eine besondere Vorliebe für die Oberflächenzellen und nicht für die Stammzellen. Lässt man den Bakterien die Wahl, bevorzugen sie die sogenannten Grübchenzellen oder Fooveolarzellen, die den Mucus im Magen produzieren.“

Bartfeld betont: „Wir versuchen, so nah wie nötig am Leben dran zu sein. Wir wissen, dass der Mensch nun mal kein zweidimensionaler Zellrasen ist.“ Auf der anderen Seite stellt die



## Aussagekräftige Daten in 3D-Zellkulturen – das muss kein Widerspruch sein

Entdecken Sie die vielfältigen Möglichkeiten zur Analyse von Zellviabilität, Zytotoxizität, Apoptose und des Zellmetabolismus.

- » Optimierte Protokolle und Reagenzien
- » Kompatibilität mit verschiedenen 3D-Kulturmodellen
- » Endpunkt- oder Echtzeitanalysen



[www.promega.com/3DCulture](http://www.promega.com/3DCulture)

Forscherin klar, dass es ihr nicht darum gehe, einfach nur „tolle Modelle“ zu bauen. „Mir muss man erstmal zeigen, warum ein 3D-Modell besser ist für eine wissenschaftliche Frage. Für unsere Forschung zu Infektionen ist vor allem wichtig, dass wir die richtigen Zielzellen für die Pathogene haben.“

Äußerst anspruchsvoll sind Organoid, die auch das Immunsystem mit einbeziehen. „So etwas wird durchaus schon gemacht, auch wenn man sich da eher noch auf der Ebene des Modellbauens befindet“, weiß Bartfeld. Als Beispiel nennt sie eine Arbeit aus dem Jahr 2019 von Norman Sachs *et al.*, an der auch der Organoid-Pionier Hans Clevers als Senior-Autor mitwirkte (*EMBO J.* 38(4): e100300).

Clevers leitete bis 2022 das Hubrecht Institute in Utrecht und ist inzwischen Chef von Roches Pharma Research and Early Development (pRED) in Basel. Seine Gruppe erzeugte Atemwegsorganoid aus Material, das sie von Bronchialbiopsien oder Spülungen gewonnen hatte. Die Organoid enthielten verschiedene Zelltypen wie schleimproduzierende Zellen sowie Cilienzellen und waren mit Neutrophilen co-kultiviert worden. Das Forscherteam beobachtete Unterschiede zwischen Organoiden von gesunden Spendern und Menschen, die an Mukoviszidose oder Lungenkrebs litten. Nach einer Infektion der Organoid mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) wurden die co-kultivierten Neutrophile rekrutiert – das Organoidmodell bildete die untersuchten Lungenleiden also sehr realitätsnah ab.

Versucht man einzelne Organoid komplexer zu gestalten, werden sie immer unübersichtlicher. Viele Modelle scheitern daran, dass sich noch keine Blutversorgung an Organoiden realisieren lässt. Ein Ausweg ist das Transplantieren menschlicher Organoid in die Maus. Die Gewebe werden dabei vaskularisiert und können sich sehr viel weiter entwickeln als in einer *In-vitro*-Kultur, wenn sie aus iPSC-Zellen generiert wurden.

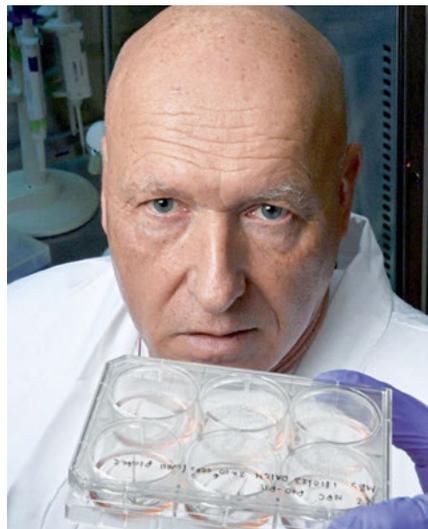
Einen vielversprechenden Kompromiss verheißen sogenannte Organ-on-a-chip-Ansätze: Das einzelne, recht einfach gebaute Organoid befindet sich auf dem Chip in einer künstlichen Umgebung, die sich durch entsprechende Mikrofluidik-Techniken mit anderen Organoiden verbinden lässt.

## Kombinierte Organoid

„Man kann also verschiedene Organmodelle verbinden. Das ist besonders spannend, wenn man noch einen simulierten Blutfluss oder Strömungen implementiert“, erläutert Bartfeld. Allein die mechanischen Kräfte einer Strömung können sich auf die Organisation eines Gewebes auswirken. „Es wird mehr Schleim produziert, und die Zell-Zell-Kontakte

bilden sich anders aus, um dem Strömungsstress widerstehen zu können. Das sind natürliche Prozesse. Mit Chip-Technologien können wir unsere Modelle der *In-vivo*-Situation annähern.“

In dem modularen System lassen sich unterschiedliche Organe kombinieren. Bartfeld nennt als Beispiel Arbeiten an ihrem Institut zu Darmkrebs-Organoiden, die mit Leber-Organoiden kombiniert wurden. „Wir geben einen Wirkstoff zu, der erst in der Leber metabolisiert werden muss, um therapeutisch wirksam zu sein. Und wie erwartet zeigt sich in unserem Modell: Erst mit einem Leberorganoid auf dem Chip können wir eine Wirkung auf die Magenkrebsorganoid sehen.“ Im Projekt „Der Simulierte Mensch (Si-M)“ arbeitet die auf Grundlagenforschung fokussierte TU mit der klinisch ausgerichteten Charité an solchen Organ-on-a-Chip-Modellen, um den Menschen sozusagen *in vitro* in vereinfachter Form nachzubauen (*si-m.org*).



Thomas Hartung sieht in intelligenten Organoiden keine Konkurrenz zu Computern. Er könnte sie sich aber als Diagnostik-Modelle vorstellen.

Foto: Johns Hopkins

Wie werden Chemikalien verstoffwechselt? Was verändert ein Medikament in den Zellen menschlicher Organe? Welche Umweltgifte könnten für menschliche Organe schädlich sein? Diesen Fragen geht der Toxikologe Thomas Hartung nach. Hauptberuflich forscht er an der Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health in Baltimore, hat aber auch eine Professur für Pharmakologie & Toxikologie an der Uni Konstanz inne. Sein besonderes Augenmerk gilt dem Gehirn, für seine Fragestellungen verwendet er Hirnorganoid aus menschlichen iPSC.

„Hirnorganoid gibt es seit 1979“, erläutert Hartung. „Wissenschaftler aus Lausanne,

die dafür primäre Rattenzellen verwendet hatten, haben das damals in *Nature* publiziert.“ Gemeint ist eine Arbeit von Paul Honegger, Dominique Lenoir und Pierric Favrod (*Nature* 282(5736): 305-8).

„Die drei gingen natürlich nicht von Stammzellen aus, denn dieses Wissen stand damals nicht zur Verfügung“, stellt Hartung klar. Stattdessen hatte das Trio Gehirne von Rattenembryonen dissoziiert und dann beobachtet, wie sich die Zellen *in vitro* neu aggregieren. Die extrazellulären Entwicklungssignale waren damals nicht bekannt, man konnte also nur auf bereits vorhandene Zelltypen zurückgreifen. Dennoch weist Hartung auf Parallelen zu heutigen Anwendungen hin: „Das Prinzip gleicht der heutigen sogenannten Shaker-Methode, mit der zunächst uniforme Zellkugeln entstehen. Und auch schon damals hat man in den Organoiden neben Nervenzellen bereits Gliazellen gefunden.“

Für menschliche Organoid will man natürlich keine Gehirne in Suspension bringen – erst die iPSC-Technologien ermöglichten die Entwicklung moderner Organoid. Sobald sich die Neuronen vernetzen, zeigen sie auch eine spontane elektrophysiologische Aktivität. „Es entstehen Oligodendrocyten und myelinisierte Axone, und man findet funktionelle Astrocyten“, schwärmt Hartung. „Da entstehen also wirklich funktionelle Einheiten, deshalb sprechen wir von einem mikrophysiologischen System.“

## Biologisch relevant

Hartung legt Wert darauf, dass sich aus den Modellen auch relevante Schlussfolgerungen für den Menschen ableiten lassen. Hierzu erforscht sein Team, ob sich neurologische Auffälligkeiten oder Erkrankungen auch in den Organoiden widerspiegeln – etwa wenn die iPSC-Zellen von einem betroffenen Spender stammen oder wenn man die Kulturen chemischen Stressoren aussetzt. Hartung nennt Autismus als ein Beispiel. „In den USA hatten wir in den Siebzigerjahren ein autistisches Kind unter 10.000, jetzt sind wir bei einem Verhältnis von 1:44. Diesen enormen Anstieg kann man nicht genetisch erklären.“ Die verbesserte Autismus-Diagnostik könne nur für maximal zwanzig Prozent dieses Anstiegs verantwortlich sein. Derzeit geht man beim Autismus als Phänotyp von einem Zusammenspiel genetischer Prädispositionen und Umweltfaktoren aus. „Das macht die Ursachensuche so schwer, denn es gibt nicht die eine Chemikalie oder das eine Gen, weil ja beide gemeinsam wirken müssen.“

Für eine Studie hatten Hartung und seine Mitstreiter sogenannte humane BrainSpheres gezüchtet. Die Kontroll-Organoid verglichen

sie mit Organoiden, die ein ausgeknocktes *CHD8*-Gen (chromodomain helicase DNA binding protein 8) aufwiesen. *CHD8* gilt als Hochrisiko-Gen für Autismusspektrum-Erkrankungen. Außerdem setzte das Team einige Organoiden dem Pestizid Chlorpyrifos aus. Die Wissenschaftler berichten von einem schädlichen synergistischen Effekt des *CHD8*-Knockouts gemeinsam mit der Chemikalie auf die Organoiden (*Environ. Health Perspect.* 129(7): 77001).

Um die Effekte zu quantifizieren, suchte Hartungs Gruppe in der Literatur nach Metaboliten, die im Gehirn autistischer Patienten verändert sind. „Dazu gehört das Gleichgewicht zwischen GABA und Glutamat“, nennt Hartung eine von vielen Veränderungen. Mittels massenspektrometrischer Analytik nahmen sie dann die Organoiden bezüglich dieser Metaboliten unter die Lupe. „Was sich im Modell verändert, sind genau dieselben Marker, die wir auch aus den Patienten kennen“, freut sich Hartung. „Wir haben also eine Art mechanistische Validierung unseres Modells“.

Doch sind Hirnorganoiden auch in der Lage, Information zu verarbeiten? Können sie sogar trainiert werden und lernen? Diese Frage stellt ein Autorenteam um Hartung in einer kürzlich erschienenen Publikation (*Front. Sci. doi.org/j3xf*). Die Forscher befassen sich darin mit dem sogenannten „Biocomputing“, das in einigen Aspekten effizienter funktionieren könnte als Machine Learning. Während Informatiker versuchen, die Architektur von Computerprogrammen der Arbeitsweise des Gehirns anzunähern, geht es den Autoren des Papers darum, Organoiden Computer-ähnlicher zu gestalten – in Analogie zum Begriff künstlicher Intelligenz (KI) sprechen sie von Organoid Intelligence oder kurz OI.

## Beeindruckende Daten

In der Einleitung des Artikels wird man zu nächst mit eindrucksvollen Zahlen konfrontiert: Ein menschliches Gehirn verbraucht zwanzig Watt und läuft mit einer Geschwindigkeit von circa einem Exaflop. Ein ähnlich schneller Supercomputer verbraucht ungefähr zwanzig Millionen Watt – vom räumlichen Platzbedarf ganz zu schweigen. Einige Werte rund um das menschliche Gehirn, etwa die Speicherkapazität von 2,5 Petabyte, kann man lediglich schätzen. Aber die Größenordnungen bleiben überwältigend: Wir tragen einen 1,4 Kilogramm schweren Hochleistungsrechner mit uns herum, der verglichen mit Silicium-basierten Rechnern nahezu keine Energie verbraucht.

„Ich bin der festen Überzeugung, dass wir unsere Zellen enorm langweilen und bin gespannt, was sich ändert, wenn wir ihnen eine Aufgabe geben“, meint Hartung zu den Hirnorganoiden.

Dazu bräuchte man für die Neuronenkultur Schnittstellen zur Eingabe und Ausgabe ähnlich wie bei Computern. „Wir verwenden momentan vor allem High Density Microelectrode Arrays, auf denen die Elektroden einen Abstand von einem Mikrometer voneinander haben“, erklärt Hartung weiter. Auf diesen Arrays kann man die Neuronen kultivieren. „Dabei bekommt jeder Zellkörper Kontakt zu mehreren Elektroden.“

## Neuronen lernen Pong

Durch die Elektroden lassen sich Neuronen stimulieren, mit dem Array kann man aber auch neuronale Aktivität auslesen. Brett Kagan *et al.* brachten kultivierten Neuronen auf diese Weise das Computerspiel Pong bei, bei dem der Spieler einen Balken entlang einer Achse steuert, um einen Ball zu treffen. Ähnlich wie beim maschinellen Lernen kennen die Neuronen die Spielregeln zunächst nicht. Die Autoren gehen aber davon aus, dass ein Gehirn darauf ausgelegt ist, regelmäßige Muster zu erkennen und diese zu verstärken. Verrauschter Input hingegen steht für eine geringe Übereinstimmung zwischen neuronaler Aktivität und der Außenwelt. Um sie zu trainieren, erhalten die Neuronen via Elektronen-Array sozusagen als „Belohnung“ regelmäßige Signale, wenn der Ball getroffen wird – geht der Ball jedoch verloren, ist das Feedback verrauscht (*Neuron* 110(23): 3952-69).

Ob sich auf lange Sicht auch technisch relevante Anwendungen der OI abzeichnen, mag Hartung noch nicht prognostizieren. Aber: „Es geht sicherlich nicht darum, Nullen und Einsen besser zu verarbeiten.“ Es sei nicht sinnvoll, die Neuronen mit einem Taschenrechner konkurrieren zu lassen. Vielleicht könnten biologische Computer komplexe Muster aber effektiver erkennen als *In-silico*-Systeme, die dafür aufwändig trainiert werden müssen. Ein Mensch, der gelernt hat, einen Esel von einem Pferd zu unterscheiden, kann anhand eines einzigen Beispielbildes lernen, wie ein Einhorn aussieht. Das schaffen technische Systeme derzeit nicht.

Hartung sieht in der OI aber auch die Chance für neue Diagnostik-Modelle oder für die Entwicklung neuer Therapien. Durch das Trainieren von Hirnorganoiden könnte man etwa einen neuronalen Readout erzeugen. Lernt zum Beispiel ein Alzheimerorganoid ein Computerspiel schlechter? Lässt sich anhand der Performance einer Zellkultur testen, wie gut oder schlecht Medikamente bei einem bestimmten Patienten gegen psychiatrische Erkrankungen wirken?

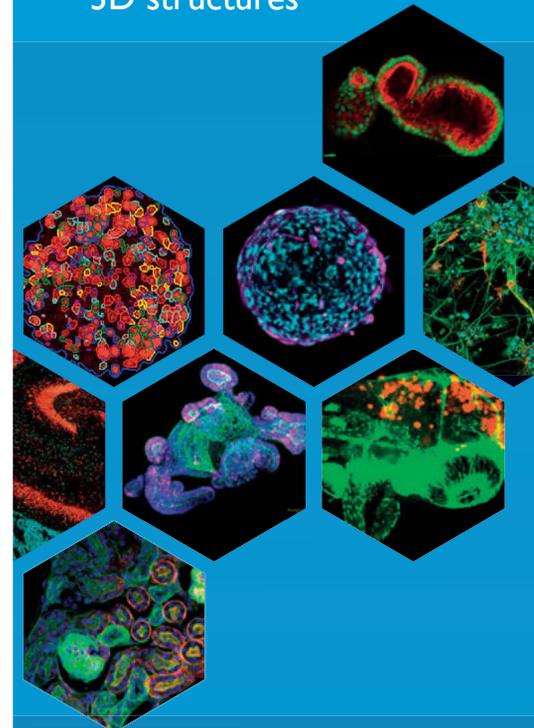
„Das wollen wir herausfinden“, blickt Hartung in die Zukunft.

Mario Rembold

## YOKOGAWA CQ1



- Benchmark High Content Imaging and Analysis on Your Benchtop
- Dedicated Hardware and Algorithms for Organoids, Spheroids and other 3D structures



FIND OUT  
MORE ON  
[lac.cenibra.de!](http://lac.cenibra.de)

**CENiBRA**  
life science solutions

Cenibra GmbH  
Münsterstraße 2  
D-49565 Bramsche

Tel: +49 5461 7089089  
[info@cenibra.de](mailto:info@cenibra.de)  
[www.cenibra.de](http://www.cenibra.de)

FIRMENPORTRÄT: AXENOLL, JENA UND ZÜRICH

# Gedruckte Revolution

Das Jenaer Start-up Axenoll nutzt Siebdruck, um 3D-Formen für medizinische und diagnostische Anwendungen zu drucken. Diese Art des dreidimensionalen Bioprintings soll kostengünstiger, schneller und einfacher zu skalieren sein. Und ein bisschen auch eine Revolution.

Bioprinting ist längst in der Forschung und pharmazeutischen Entwicklung angekommen. Ob 3D-Zellkulturen, Stützstrukturen oder gleich ganze Organoiden – alles scheint möglich. Wie genau Biopolymere oder Zellen an ihren Platz gelangen, darin unterscheiden sich die Ansätze. Inspiriert von Tintenstrahldruckern verdrucken einige 3D-Printer Biotinte zu flachen Strukturen. Etwas mehr in die Höhe geht es mit dem Konzept, ein definiertes Volumen photosensitiver Materialien mikrometergenau mit einem Laser zu beschließen. Wo Licht auf Material trifft, härtet es aus. Der weich gebliebene Rest wird später weggeschwemmt.

So lassen sich feinste Strukturen herstellen wie Kanälchen, Collagen-Gerüste oder Miniorgane aus mehreren Zelltypen. Allerdings haben diese Methoden ein Manko: Es lassen sich meist nur sehr kleine Stückzahlen gleichzeitig produzieren. „Wenn ich also mehr als nur ein einziges Bauteil möchte, muss ich se-

Das ist keine wahnsinnig neue Technologie. Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts nutzten Menschen den Siebdruck. Mithilfe einer Rakel – einer Art Abzieher mit Gummilippe – schiebt der Siebdrucker oder eine Maschine Farbe über eine Schablone auf eine darunterliegende Unterlage. An offenen Stellen erreicht die Farbe die Unterlage, dort wo Schablonenmaterial ist, eben nicht. Wird danach eine weitere Schablone mit Öffnungen an anderen Stellen aufgelegt und eine andere Farbe durchgerakelt, entsteht so Schicht für Schicht ein buntes Bild, zum Beispiel auf T-Shirts, Plakaten oder Leinwänden als Kunst.

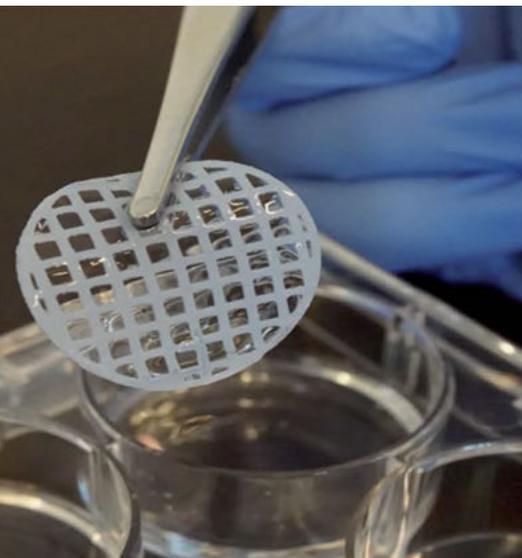
## Erweiterter Siebdruck

Axenoll nutzt das Verfahren, um zum Beispiel Polymere oder auch Hydrogele zu drucken. „Wir erweitern das Siebdruckverfahren um die Z-Achse“, sagt Madej. Es geht in die Höhe. Dafür brauche es zunächst einen Bauplan:

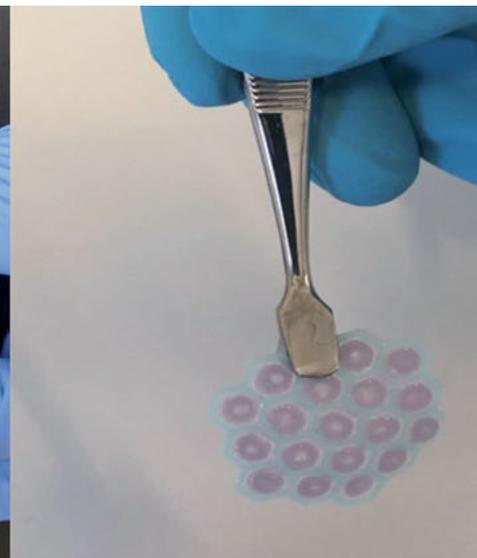
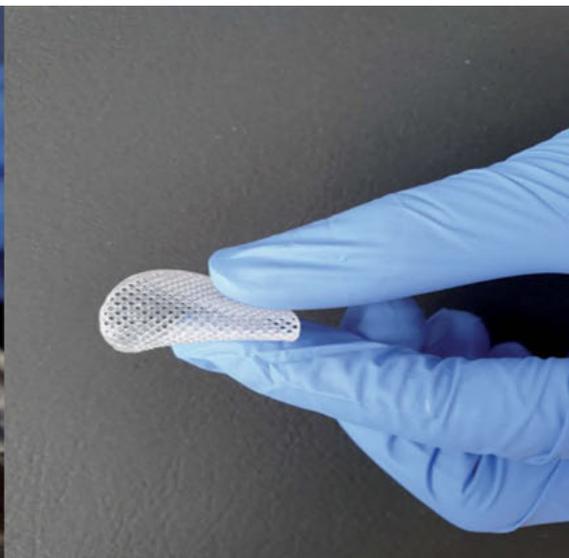
für mehrere Druckschritte erhalten. Idealerweise enthielten die Druckergebnisse deshalb nicht zu viele geometrische Veränderungen, sagt Madej.

Axenolls Entwickler verwenden 60 x 60 Zentimeter große Siebe, die in einem Rahmen aus Alu oder Stahl befestigt sind. Das Sieb selbst besteht aus Metall oder Kunststoff. Die Form des zu druckenden Bauteils bestimmt eine Schablone aus einem photoreaktiven Polymer, das auf dem Sieb aufgebracht wird. Mithilfe von Licht härten die Entwickler dieses Polymer partiell aus. Alles was nicht fest ist, wird ausgewaschen. Übrig bleibt das Muster für eine 2D-Scheibe, und zwar auf einer Fläche von etwa 25 x 25 Zentimetern.

Das klingt erst einmal nicht so viel, ist aber mehr als die Druckfläche vieler anderer 3D-Bioprinter. „Im Endeffekt bedeutet das, dass wir viele winzige Bauteile oder 3D-Strukturen gleichzeitig drucken können“, sagt Madej. Ein Schritt in Richtung industrielle Produktion.



Axenolls flexible Alginat/Gelatine-Hydrogeleinsätze für Zellkulturschalen.



Fotos (alle): Axenoll

quenziell oder mit vielen Druckern parallel drucken“, sagt Simon Madej. Das koste Zeit, sei umständlich und teuer.

Betriebswirtschaftler Madej ist Geschäftsführer der Jenaer Axenoll 3D Printing GmbH. Das Start-up plant nichts Geringeres, als den 3D-Printing-Markt mit seiner Technologie zu revolutionieren. Siebdruck lautet das Schlagwort.

„Wir planen mit einem 3D-Objekt und zerlegen es am Rechner in viele 2D-Scheiben.“ Für jede dieser 2D-Scheiben wird ein passendes Sieb hergestellt, zumindest wenn die Scheibe sich geometrisch von der Scheibe davor unterscheidet. Ist das nicht der Fall – geht es zum Beispiel bei einem Bauteil einfach senkrecht nach oben weiter – kann ein Sieb auch

Wenn Sieb und Schablone gewählt und eingesetzt sind, folgt die Paste, mit der das Sieb geflutet wird. „Die Paste muss verdruckbar sein“, sagt Madej. Sie dürfe nicht wegfließen, aber auch nicht so hart sein, dass sie sich nicht durchs Sieb schieben lasse. Abgesehen von diesen Einschränkungen gilt laut dem Axenoll-Geschäftsführer aber: „Im Prinzip können

wir eine unendliche Anzahl von Materialien anmischen und verdrucken.“

Zum Beispiel Metallpulver, die nach Sintern und weiteren Bearbeitungsschritten zu metallenen Formen werden, Hydroxylapatit für Knochenteile oder Biopolymere und lebende Zellen in Hydrogel-Matrizes aus Alginate-Gelatine. All das schiebt die erste Rakel – die Flutrakel – vorsichtig von der einen Siebseite zur anderen, sodass die Paste in die Öffnungen rutscht.

Eine zweite Rakel – die Druckrakel – rutscht nun wieder zurück und schiebt dabei das flexible Sieb-Polymer samt Paste in den Löchern und Ritzen in Richtung der darunterliegenden Unterlage. Und obwohl die Technik Siebdruck heiße, betont Madej, würde kaum Druck ausgeübt: „Die Rakel schiebt die Paste wie eine kleine Welle vor sich her.“ Kaum ist die Rakel vorbei, flutscht das Polymer wieder in seine Ursprungsform und lässt die Paste auf der Unterlage zurück. Fertig ist die erste Schicht, 10 bis 20 Mikrometer dick, ein Sieb-Negativ in 3D.

Das Ganze geschieht bei Raumtemperatur, genauer: „Wir können bei Temperaturen von 5 bis 40 Grad Celsius arbeiten“, sagt Madej. Und flitzeschnell. Denn der Druck selbst dauert nur wenige Sekunden. Geschwindigkeitsbestimmend ist der folgende Trocknungsschritt. Je nach verdruckter Paste wird diese mit sanfter Wärme oder Kälte, mit Infrarot- oder UV-Licht oder durch Austrocknen davon überzeugt, fest zu werden.

## Vielfältige Farben und Formen

Sobald die Schicht getrocknet ist, kann eine weitere aufgetragen werden. Das geht entweder über dasselbe Sieb oder eines, das andere Löcher und Öffnungen hat. Schicht für Schicht wächst so ein 3D-Konstrukt. Drucken, trocknen, drucken, trocknen und so weiter. Auf diese Art lassen sich auch verschiedene Materialien miteinander kombinieren. Zehn Schichten aus Collagen und anschließend zehn Schichten aus Gelatine? Kein Problem. Einfach zwischendurch die Paste wechseln, fertig. Bis maximal vier Zentimeter können die Entwickler von Axenoll so in die Höhe gehen – wobei flachere Strukturen deutlich einfacher sind – und dabei feinste Kanle oder Linien mit nur 50 Mikrometer Dicke drucken.

Die Technik vereint einige Vorteile: Die Siebe sind verhältnismäßig günstig, können unkompliziert getauscht oder angepasst werden. Technik und Arbeit mit den Siebdruckmaschinen sind etabliert und bergen daher kaum Überraschungen. In Jena stehen gleich zwei dieser tonnenschweren Maschinen in Reinräumen: ein Entwicklungs- sowie ein Produktionsdrucker.

In Letzterem können bis zu 14 Druckplatten gleichzeitig im Kreis herumfahren. Dadurch lassen sich Trockenzeiten überbrücken. Die Technik ist präzise und durch die hohe Druckgeschwindigkeit gut geeignet, um eine Produktion zügig hochzuskalieren. Wenn zum Beispiel ein Kunde spontan ein paar Tausend Scaffolds braucht.

Aber wie ist Axenoll überhaupt zum Siebdruck gekommen? Die Firma ist kein klassisches Start-up, bei dem eine Gruppe junger Wissenschaftler im Labor eine Idee ausheckt und später ausgrndet. Die GmbH in Jena ist eine Tochtergesellschaft der Schweizer Holding Axenoll Life Sciences AG mit Sitz in Zürich. Das habe historische Gründe, sagt Madej, denn



Axenolls Kernteam (v.l.n.r.):

Simon Madej, Vedrana Tadić Krippendorf, Dana Elster, Kristin Ganske, Lucas Langenfeld

Die produziert Axenoll mittlerweile reihenweise in allen möglichen Farben und Formen. Sie sehen aus wie kleine Netze und bieten Zellen als Einleger in Kulturplatten Halt, wenn diese in bestimmte Formen wachsen sollen. Je nach Material sind die Scaffolds sogar biodegradierbar. Hier zeige sich erneut die Flexibilität des Systems, sagt Madej: „Ich drucke ein paar Tausend Scaffolds, der Kunde bemerkt, dass hier und da noch etwas geändert werden könnte, und nach den Anpassungen drucke ich wieder ein paar Tausend.“ Diese Möglichkeit hätten die Kunden bei Bauteilen, von der Stange“ nicht. Entsprechend nennt Axenoll das Verfahren auch 3D Mass Customization.

Zu den Kunden gehören Pharma-, Medizin- und Biotech-Unternehmen. Für die druckt Axenoll quasi als Dienstleister. Andere Möglichkeit: Die Firmen entwickeln gemeinsam mit Axenoll eigene Siebdruck-Prozesse und drucken ihre Produkte danach selbst – nach dem Kauf einer Unterlizenz. Auch gegen Anfragen aus der Academia hat Axenoll nichts, solange wenigstens 200 oder 300 Druckergebnisse abgenommen würden, sagt Madej: „Es muss sich für beide Seiten lohnen.“ Für Prototypen oder individuelle Bauteile sei das Verfahren nicht geeignet.

Zahlreiche Pläne liegen noch in Axenolls Ideenschrnken: Auflagen aus abbaubaren Materialien für Brandwunden, die die Jenaer mit dem Klinikum Bergmannstrost Halle/Saale entwickeln; oder mikrofluidische Kartusensysteme für die Point-of-Care-Diagnostik, ein von der Thüringer Aufbaubank gefördertes Forschungsprojekt, das Axenoll in Kooperation mit dem Jenaer Unternehmen microfluidic ChipShop und dem Institut für Mikroelektronik- und Mechatronik-Systeme (IMMS) angeht.

Axenolls Geldgeber sitzen in der Schweiz. „Die Schweizer Investment Community ist aufgeschlossen, in solche Projekte zu investieren.“ Die Holding wiederum kaufte vom Schweizer Technologieunternehmen Exentis Group die Lizenz für das Bio-Siebdruckverfahren.

Entwicklung und Produktion finden komplett in Jena statt. Madej baute das Labor mit auf. „Formell haben wir die Räume im Jenaer Pharmapark zum 1. Dezember 2018 bezogen“, sagt er. Die ersten Angestellten kam etwa drei Monate später. Inzwischen sind es fünf am Thüringer Standort.

## Pasten mit lebenden Zellen

Noch wird viel getüftelt im Jenaer Pharmapark. Es geht um optimale Temperaturen, Pasten und Abläufe: „Wenn ich lebende Zellen verdrucke, kann ich diese Schichten nicht mit Wärme oder UV aushärten“, sagt Madej. Denn das würde auch die robustesten Zellen umbringen. Stattdessen nutzt das Start-up Hydrogele, die beim Kühlen auspolymerisieren. Solche Dinge müsse man eben bedenken.

3D-Zellkulturen, Organoide und menschliche Mikrogewebe sind bei Axenoll noch in der Experimentierphase. „Wir sind zuversichtlich, dass wir noch in diesem Halbjahr Pasten mit lebenden Zellen verdrucken und anbieten können.“ Zumindest das Patent ist aber erteilt. Anfang 2023 hieß es dazu in einer Meldung des Schweizer Technologie-Accelerators Xlife Sciences: „Es ist die bisher einzige industrielle und für Lebendzellen geeignete Produktionsmethode für Groß-Serien.“ Das klingt doch nun wirklich schon nach Revolution.

Sigrid März

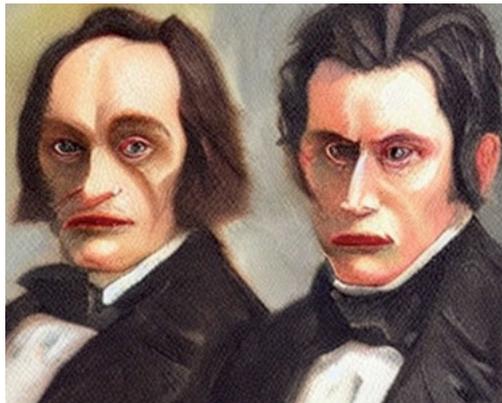
## RIANA Therapeutics, Wien (Österreich)

## Jekyll and Hyde

Das Pharma-Start-up RIANA Therapeutics screent und entwickelt Oligomerisierungs-Inhibitoren. Sie sollen als neue Krebstherapeutika Zielproteine daran hindern, sich zu mehr als einem Dimer zusammenzulagern.

RIANA beschreibt die Zielkontakte für die Krebstherapie – sogenannte Protein-Protein-Interaktionen (PPI) – als Dr. Jekyll und Mr. Hyde. Denn je nachdem, ob Proteine als Oligomer oder Dimer vorliegen, sind einige PPI onkogen (bei mehr als zwei Interaktionen) oder lebensnotwendig (bei nur zwei Interaktionen). Das erfordert präzise und selektive Werkzeuge, die diese Interaktionen stören.

Eines dieser Jekyll-Hyde-Konstrukte ist STAT5B, ein Signaltransducer und Transkriptionsaktivator der STAT-Transkriptionsfaktoren-Familie. Werden diese Proteine phosphoryliert, bilden sie Hetero- oder Homodimere, die dann in den Zellkern wandern und dort die Transkription bestimmter Gene regulieren.



Wer ist jetzt Jekyll und wer Hyde in dieser Interaktion?  
Symbolbild kreiert von DeepAI

Forscher um Anna Orlova und Richard Moriggl aus dem Labor für Funktionelle Krebsgenomik der Veterinärmedizinischen Universität Wien (Vetmeduni) stellten jedoch fest, dass Oligomere von STAT5B die Entstehung von Lymphomen, Leukämien und soliden Tumoren fördern. Ein selektiver Oligomerisierungs-In-

hibitor soll verhindern, dass sich mehr als zwei STAT5B-Moleküle aneinanderlagern. Weil ein solcher Inhibitor sehr spezifisch wirken muss, erwarten die Entwickler, dass ein therapeutischer Wirkstoff vergleichsweise nebenwirkungsarm sein wird.

Aus mehr als 90.000 Substanzen konnten die Forscher vielversprechende Kandidaten für die Inhibierung von STAT5B-Oligomeren fischen. Dementsprechend ist nicht nur der Inhibitor Teil des firmeneigenen „Intellectual Property“, sondern ebenso das zellbasierte Screening-System, das gezielt nach Hemmstoffen von PPI sucht.

RIANA Therapeutics wurde im Jahr 2023 unter anderem von der jetzigen CEO Anna Orlova sowie Forschungsgruppenleiter Richard Moriggl als Spin-off der Vetmeduni gegründet. An der Seed-Finanzierung beteiligte sich die Austria Wirtschaftsservice Gesellschaft (aws).

Sigrid März

## BrainRepair, Bochum

## Hirn-Reparatur

Das Bochumer Biotech-Unternehmen BrainRepair erhält von einem englischen Investor 50 Millionen Euro für seinen Ansatz, mittels Stammzelltherapie Hirnschäden bei Kindern zu behandeln. Im Gegenzug erwirbt dieser 20 Prozent der Firmenanteile. Mit dem Geld soll eine Zulassungsstudie für den europäischen Markt finanziert werden.

Laut BrainRepair erleiden in Europa jährlich bis zu 70.000 Babys während der Geburt einen Hirnschaden. Die Bonner wollen diese Schäden reparieren, indem sie Neugeborenen aus autologem Nabelschnurblut entnommene Stammzellen ins Gehirn injizieren. Damit berufen sie sich auf einzelne Heilversuche, in denen eine solche Stammzellgabe verschiedene Lähmungserscheinungen bei Kleinkindern mit Hirnschäden reduzieren konnte.

Ein „Proof of Concept“, ob die Therapie auch zuverlässig funktioniert, steht allerdings noch aus. BrainRepair um den Gynäkologen, Gründer und CEO Arne Jensen möchte diesen nun mit dem frischen Geld im Rahmen einer klinischen, Placebo-kontrollierten Studie erbringen. Sigrid März

## droptical GmbH, Nürnberg

## Drop by Drop

Das Nürnberger Start-up Droptical erhält ein EXIST-Gründerstipendium. Mit dieser Förderung soll der Prototyp eines berührungslosen Dispenser-Systems weiter in Richtung Marktreife entwickelt werden.

Die Technologie ermöglicht präzise und vollautomatisch eine Nanoliter-genaue Dosierung von Flüssigkeiten. Das dürfte bei Mitarbeitern der pharmazeutischen Industrie sowie anderer Branchen, deren täglich Brot exaktes Liquid Handling ist, auf großes Interesse stoßen.

Der Clou: Die Tropfen entstehen in einem sogenannten Mikro-Jet-Dispenser und werden auf ihrem Weg Kamera-gestützt vermessen und verfolgt. Die Kamera, von Droptical als Plug'n'Play Dropwatcher beschrieben, berechnet dabei Geschwindigkeit und Volumen von Flüssigkeitstropfen, die an ihrer



Foto: AdobeStock / artfocus



Linse vorbeiflitzen. Ein weiterer Pluspunkt: Die Technik ist verhältnismäßig kompakt, sodass Dispenser und Kamera nicht nur wegen der (fast) universellen Schnittstellen in bereits bestehenden Systemen Platz finden können.

Droptical wurde 2022 von Jonas Heelein (TH Nürnberg) und Matthias Leininger (TU München) gegründet. Die Technologie entstand in Zusammenarbeit mit Michael Koch von der Fakultät Maschinenbau/Versorgungstechnik der TH Nürnberg.

Das EXIST-Gründerstipendium ist eine Förderung des Bundesministeriums für Wirtschaft und Klimaschutz für „wissensbasierte Produkte mit signifikanten Alleinstellungsmerkmalen und guten wirtschaftlichen Erfolgsaussichten“.

Sigrid März

STARLAB International, Hamburg

## Glück als Konjunkturprogramm

Der Hamburger Laborausrüster STARLAB International hat Forscher und Laborangestellte gefragt, wie denn so ihre Stimmung sei. Die Antwort fiel überraschend positiv aus.

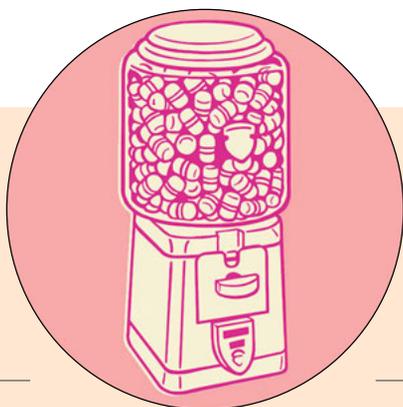
Corona-Pandemie, Energiekrise, Krieg – Biotech- und Pharma-Unternehmen hatten in den vergangenen drei Jahren etliche Hürden zu umschiffen. Besonders 2020 mussten sie ranklotzen, um den Laden am Laufen zu halten: Corona-Diagnostika, Therapeutika und nicht zuletzt die Impfungen – Entwickler, Laborausrüster und MedTechs ächzten unter Fachkräfte- und Materialmangel. Da wäre es mehr als verständlich, wenn in der Branche eine gewisse Katerstimmung herrschen würde.

Pustekuchen, fand jetzt STARLAB heraus. Die Hamburger fragen seit 2021 jährlich Labormitarbeiter und Forschende, wo der Schuh drückt. Das „Stimmungsbarometer der Laborbranche 2023“ vereint die Stimmen von 584 STARLAB-Kunden aus Deutschland, Großbritannien, Italien, Frankreich und Österreich. Und die sind eigentlich ganz zufrieden, Tendenz seit 2021 steigend. Material ist wieder ausreichend da, zumindest im Großen und Ganzen; die Arbeitsintensität war und ist zwar immer noch hoch, aber das Arbeitsklima scheint gut und die Kollegen nett. Und: die Arbeit ist sinnstiftend – ein Faktor, der zur generellen Zufriedenheit von vier von fünf Befragten beiträgt.

Zwei Wermutstropfen gibt es dennoch: Die Preise für Verbrauchsmaterialien und Personalengpässe wegen anhaltendem Fachkräftemangel erzeugen Sorgenfalten auf der Stirn.

Dennoch: Drei von vier Befragten bezeichnen sich – bezogen auf ihren Beruf – als eher glücklich bis glücklich, bei den 18- bis 25-Jährigen sind es sogar 90 Prozent. „Herausgefordert, aber happy“ schlussfolgert STARLAB und gibt Unternehmensleitungen gleich noch einen Tipp: „Der größte Konjunkturbooster für die deutsche Wirtschaft sind motivierende Chefs!“

Sigrid März



### Wirkstoff des Monats

## Tafamidis

Dass die konkrete Entwicklung eines Medikaments mit einem Breakthrough Prize in Life Sciences ausgezeichnet wird, hat durchaus Seltenheitswert. So geschehen im letzten Jahr: Der US-amerikanische Biochemiker Jeffery Kelly, der am Scripps Research Institute in Kalifornien arbeitet, erhielt diesen Preis für die Aufklärung der Ursachen von Transthyretin-Amyloidosen (ATTR) und die anschließende Entwicklung ihrer Behandlung mit Tafamidis. Und damit nicht genug: In diesem Jahr würdigte man Kellys Arbeit mit dem angesehenen Wolf-Preis in Chemie. Er wird für nichts weniger als „Errungenschaften zum Wohle der Menschheit“ verliehen.

Transthyretin-Amyloidosen sind sehr selten und gehören zu denjenigen Erkrankungen, bei denen sich fehlgefaltete Proteine zu toxischen Aggregaten zusammenlagern. In diesem Fall sind Varianten von Transthyretin (TTR) die Verursacher.

TTR ist ein Transportprotein: es befördert das holo-Retinol-bindende Protein (holo-RBP) und das Schilddrüsenhormon Thyroxin. In seiner „gesunden“ Form liegt TTR als Homotetramer vor. Durch Mutationen ausgelöste winzige Konformationsänderungen machen diese Tetramere allerdings instabil, sie fallen auseinander. Die Monomere bilden nun pathogene Aggregate und verursachen fortschreitende, irreversible und lebensbedrohliche Schäden.

Man kennt derzeit etwa 150 TTR-Varianten, die unterschiedlich schwer verlaufende Amyloidose-Formen hervorrufen. Aggregate bestimmter TTR-Varianten wandern ins neuronale Gewebe und zerstören es (ATTR mit Polyneuropathie = ATTR-PN), andere

beeinträchtigen die Herzfunktion (ATTR mit Kardiomyopathie = ATTR-CM). Noch ist unklar, wie die Varianten diese Organspezifität hinbekommen. Es gibt auch Mischformen und sogar Wildtyp-ATTR-Amyloidosen. Letztere scheint überraschenderweise die häufigste Form der ATTR zu sein. Sie trifft vor allem Männer.

Die ersten Hinweise auf eine Korrelation zwischen der Stabilität der Tetramere, bestimmter Varianten und der Entstehung der Aggregate veröffentlichte Kelly vor dreißig Jahren (Biochem. 32, 12119-27). Nur wenige Jahre später hatte er mit Tafamidis ein kleines Molekül gefunden, das den Zerfall der Tetramere aus pathogenen Varianten in ihre Einzelteile verhindert. Es krallt sich an eine freie Thyroxin-Bindungsstelle und stabilisiert dadurch den nativen tetrameren Zustand. Somit reduziert dieser „kinetische Stabilisator“ die Konzentration an fehlgefalteten TTR-Strukturen – und verzögert dadurch das Fortschreiten der Erkrankung. Bereits 2005 begann eine erste klinische Studie. 2011 wurde Tafamidis zur Behandlung der neuronalen Amyloidose-Form ATTR-PN in der EU zugelassen, 2019 zur Behandlung der ATTR-CM in den USA.

Inzwischen sind weitere, völlig andere Wirkstoffe zur Therapie dieser Erkrankungen auf dem Markt. Dennoch suchen Kelly und sein Team nach neuen TTR-Chaperonen und versuchen zu verstehen, warum die Aggregate zelltoxisch sind.

PS: Der erste Wolf-Preisträger in Chemie war übrigens Carl Djerassi – der Erfinder der Antibabypille.

Karin Hollricher

## LABORAUSTRÜSTER

# Frust mit Thermo: iBright läuft schief

Eine Saarländer Arbeitsgruppe kann seit Monaten ihr Geldokumentationssystem iBright nicht mehr in vollem Umfang nutzen. Auf den Fehler im Analyseprogramm stieß sie allerdings nur per Zufall. Hersteller Thermo Fisher Scientific bekleckert sich in der Kommunikation nicht unbedingt mit Ruhm. Und so bleibt am Ende die Frage: Was ist da los?



Foto: qbio.com.tw

Ärgerlich, wenn ein teures Laborgerät nicht vollumfänglich tut, was es soll. Bei dem Geldokumentationssystem „iBright Imaging System FL 1500“ von Thermo Fisher Scientific ist das zumindest in einem Saarbrücker Labor der Fall. Wirklich nur dort?

Wir haben uns auf diesen Seiten ja bereits öfter mit nicht-funktionsierenden Antikörpern und Laborutensilien beschäftigt. *Laborjournal*-Prof Axel Brennicke († 2017) schrieb bereits 2005 über Kits, die „not alright“ sind, und über die abenteuerliche Kommunikation mit der Herstellerfirma, um dieses Dilemma zu lösen (*LJ* 12/2005: 26-27). Anschaulich beschreibt er den Weg von der ersten ergebnislosen PCR bis zu – natürlich auf Kulanz – erstatteten Pufferchen und Polymerasen.

Es ist schon ärgerlich genug, wenn eine PCR einfach nicht klappt. Erst einmal sind da die Selbstzweifel: Was hab ich nun schon wieder falsch gemacht? Stimmen die Temperaturen? Hab ich auch die dNTPs nicht vergessen? Richtiger Puffer? Überhaupt irgendein Puffer?

## Was, wenn auch eine Positivkontrolle nicht hilft?

Um Fehlerquellen möglichst schnell dingfest machen zu können, gehört in jede PCR neben der Negativkontrolle (zum Aufspüren von Kontaminationen) immer auch eine Positivkontrolle. Ist die negativ, ist das Problem stets ein größeres. Und die Suche nach der schuldigen Substanz beginnt.

Was aber, wenn auch eine Positivkontrolle nicht hilft? Weil der Fehler nicht binär auszudrücken ist – nicht „Ja“ oder „Nein“, kein „Funktioniert“ oder „Funktioniert nicht“. Wenn der Fehler in einem Algorithmus steckt, einer Software. Und diese Software zwar rechnet, aber eben falsch? Dann fällt so ein Fehler vielleicht nicht direkt auf – trotz Positivkontrolle.

Mitte Februar erreichte *Laborjournal* die Nachricht eines verärgerten Postdocs: „Seit Dezember 2022 ärgert sich unser Lehrstuhl mit dem Geldokumentationssystem iBright von Thermo Fisher herum“, schreibt er. Das Gerät an sich sei wertig mit „guter bis sehr guter Bildgebung“ und intuitiver Bedienung. Aber die auf dem Gerät arbeitende Analysesoftware bereite Kopfschmerzen, und das zu diesem Zeitpunkt bereits seit zwei Monaten. Denn die Kommunikation mit dem Technischen Service von Thermo Fisher Scientific – nun ja – zog und zieht sich. Ratlosigkeit auf beiden Seiten, so scheint es. Und so resümiert der Laborleiter: „Wir sind also im Besitz eines rund 45.000 Euro teuren Gerätes, das nicht mehr analysieren kann.“

Die Arbeitsgruppe sitzt an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken, genauer am Institut für Pflanzenbiologie unter der Leitung von Katrin Philipp. Der verärgerte Postdoc ist Jens Neunzig. Und „das Gerät“ ist das Geldokumentationssystem iBright Imaging System FL 1500. Das hatte die Arbeitsgruppe Anfang 2021 angeschafft, unter anderem um Proteine zu quantifizieren, genauer: Fettsäuretransport-vermittelnde Proteine in *Arabidopsis*.

Werden die Pflanzen stressigen Situationen ausgesetzt, wie Kälte-, Hitze- oder Lichtstress, beeinflusst das die Expressionslevel bestimmter Proteine, möglicherweise auch die der Fettsäuretransport-vermittelnden Proteine.

Um das zu überprüfen, tragen die Forscher Lysate unterschiedlich manipulierter Pflanzen auf Polyacrylamid-Gele auf und transferieren die aufgetrennten Proteine auf eine Membran – ein Prozess, der gemeinhin als Western Blot bekannt ist. Das „Protein of Interest“ detektieren sie mit einem spezifischen Antikörper, der wiederum mit Farbstoffen oder anderen Signal-erzeugenden Substanzen gekoppelt ist. In der Folge ergeben sich auf dem Western Blot dort Signale, wo das gesuchte Protein herumschwirrt. Ist viel von dem Protein da, ist das Signal stark – wenn nicht, gibt es auch nur mickrige Signale.

All das ist kein Geheimnis und in vielen Laboren weltweit Routine. Findige Forscher merkten irgendwann, dass man die Proteinnengen auf einem Western Blot nicht nur in „viel“ und „wenig“ unterteilen kann (oder gegebenenfalls „nichts“, wenn mal wieder alles schiefgelaufen ist). Bei optimaler Durchführung und Komponentenwahl ist so ein Western Blot auch quantifizierbar. Heißt: Ist das eine Bandensignal doppelt so stark wie das Signal eine Spur weiter, bedeutet das, dass in der einen Spur auch doppelt so viel Protein vorliegt.

Viele Generationen von Doktoranden verbrachten hernach Stunden damit, „händisch“ zu quantifizieren. Händisch in Anführungsstrichen, weil es ohne digitale Helfer – wie dem bei Forschern beliebten Programm ImageJ – auch dabei schon nicht ging: Zunächst benötigt

man ein digitales Bild des Blots, welches so beleuchtet sein muss, dass die stärkste Bande nicht übersteuert ist (1. Fehlerquelle). Um jede Bande, die quantifiziert werden soll, zieht man nun einen kleinen Kasten. Sollen mehrere Banden miteinander verglichen werden, müssen die Kästen um diese exakt gleich groß sein (2. Fehlerquelle). Für eine Referenzbande bestimmt man außerdem den Grauwert, also die Intensität der farbigen Pixel in dem Kästchen, und definiert diesen als x Milligramm Protein. Die Pixelintensität der anderen Kästchen wird dann in Relation zu diesem Wert gesetzt, sodass am Ende theoretisch jeder Bande ein Proteinmengenwert zugeordnet werden kann. Optimalerweise besteht die Referenz aus einem Marker, also einem definierten Proteinstandard, sodass für etliche Laufhöhen im Gel – und damit Positionen auf dem Blot – Standardwerte vorliegen. Denn ein Protein mit 150 Kilodalton und der Pixelintensität Y hat am Ende eine andere Proteinmasse als ein 15 Kilodalton „schweres“ Protein mit derselben Pixelintensität (3. Fehlerquelle).

## Gestochen scharfe Bilder ...

Die Anzahl der Fehlerquellen zeigt: Bei so einer Auswertung kann auf dem Weg einiges schief laufen. Automatisierte Lösungen sind daher durchaus erwünscht, um zumindest den Faktor „Mensch“ aus dem Prozess zu entfernen. Analyseprogramme finden Proteinstandards, legen Kästchen der richtigen Größe um Banden, meckern, wenn das Bild übersteuert ist und berechnen anhand vorher definierter Standards die Proteinmengen der Zielbanden – alles automatisch und unbestechlich. Sofern der Anwender einer solchen Software die Proteinmengen des genutzten Standards korrekt eingegeben hat, kann er sich darauf verlassen, dass auch die errechneten Mengen der Zielproteine korrekt sind. So weit die Theorie.

Zurück zu iBright, einem 60 Zentimeter hohen und knapp 40 Zentimeter breiten weißen Gerät mit Touch-Display und einer Schublade für das Analysegut an der Vorderseite. Ein bisschen erinnert der iBright damit an B-Bots. Das sind kleine Roboter auf Rädern, weiß und mit einem Display an der Vorderseite, das mal ein Gesicht, mal andere Dinge anzeigt. Sie sollen in dem Animationsfilm „Ron läuft schief“ interaktive Freunde für eine stets vernetzte Jugend darstellen. B-Bot Ron, der Protagonist des Films, hat ne kleine Macke, weswegen er eben nicht mehr ganz rundläuft. Einziges Bestreben des Herstellers Bubble: Ron aus dem Verkehr ziehen, um dem Konzernimage nicht zu schaden. Das aber nur am Rande.

Das Geldoku-System iBright macht dank einer 9,1-Megapixel-Kamera nicht nur gestochen scharfe Aufnahmen von – mehr oder weniger scharfen – RNA-, DNA- und Protein-Banden, sondern wertet diese auch gleich aus. Anbieter Thermo Fisher Scientific schreibt dazu auf seiner Website: „Die integrierte Software des Systems und unsere eigenständige iBright Analysis Software wurden entwickelt, um den Bildanalyseprozess zu optimieren. Einfache Arbeitsabläufe zur Normalisierung auf das Gesamtprotein einer Spur oder mit Housekeeping-Proteinen ermöglichen eine einfachere Bildanalyse von Anfang bis Ende, ganz gleich, auf welchem Erfahrungsniveau Sie sich befinden.“

## ... aber Probleme mit der Software

Optimal also, um so ein System beispielsweise im Praktikum mit Studierenden einzusetzen, dachte sich Jens Neunzig. „Die Ergebnisse der Proteinbestimmung gibt das Programm in einer Tabelle aus und ich wollte den Studenten erklären, wie man zu den jeweiligen Werten kommt“, sagt er. Dafür ließ er die angehenden Laborjünger nachrechnen, natürlich händisch. In der ersten Hälfte des zweiwöchigen Praktikums klappte alles gut.

Dann verlangte iBright nach einem Software-Update, die Version 1.7.0 der Firmware wurde abgelöst von der Version 1.8.0. Das ist nicht ungewöhnlich. Seit 2019, seit die 1500er-Geräteereihe des iBright auf den Markt kam, gab es bereits fünf Updates und Patches. Thermo schreibt dazu auf der Website: „Wir aktualisieren unsere Software regelmäßig, um neue Funktionen hinzuzufügen und die Anwendererfahrung kontinuierlich zu verbessern.“ So weit, so normal.

Die Studierenden starteten in die zweite Praktikumswoche und errechneten ebenso motiviert wie in der ersten ihre Proteinwerte. Dummerweise wichen die Ergebnisse von denen der Software ab. Also, nochmal nachgerechnet. „Das ist ja erstmal ein Reflex, dass man denkt, man selbst hat einen Fehler gemacht“, sagt Neunzig. Auch er selbst rechnete nach. Es blieb dabei. Die händisch ermittelten Werte stimmten. Also schaute er sich die von der Software ermittelten Proteinmengen genauer an und stellte fest: Da stimmt etwas nicht. „An dem Tag habe ich meine erste E-Mail an den Technischen Service von Thermo geschickt“, sagt Neunzig. Das war der 13. Dezember 2022.

Zwei Tage später schickt Neunzig Rohdaten und Messprotokolle an den Support, die zeigen, dass die Software aus ein und demselben Bild an zwei verschiedenen Tagen unterschiedliche Werte generiert. Die Ansprechpartnerin bestätigt, dass sie die Daten erhalten und an das Softwareteam weitergeleitet hat. Noch vor Weihnachten fällt in einer E-Mail des Supports das erste Mal der Begriff „Bug in der Software“, verbunden mit dem Dank, dass Neunzig Thermo darauf aufmerksam gemacht habe.



Get connected and plan your career at the CONTACT2023!

Are you curious about what career opportunities you have and want to explore what the job market has to offer? Are you a student, PhD researcher, postdoc, graduate, young professional or laboratory technician in the field of life sciences?

Then you should mark **May 10th, 2023** in your calendar and join the life science job fair **CONTACT2023** at the German Cancer Research Center (DKFZ) in Heidelberg.

▶ [www.biocontact.info/contact2023](http://www.biocontact.info/contact2023)

**Jobs for: Biologists • Chemists • Engineers • IT • Mathematicians  
Pharmacists • Physicians • Physicists • Technicians**

Zeit vergeht, wegen Weihnachten und dem Jahreswechsel sicherlich nachvollziehbar. Am 11. Januar fragt Neunzig vorsichtig nach, ob es Neuigkeiten gäbe – also ein Monat, nachdem er das Problem gemeldet hatte. Der Service vertröstet, dass sich das Problem bislang nicht reproduzieren lasse und sich deshalb alles noch ein wenig hinziehen könne. Aber die Thermo-Mitarbeiterin gibt noch einen weiteren Hinweis: Neunzig und seine Arbeitsgruppe könnten ja, solange die Firmware nicht läuft, die entsprechende Desktopversion nutzen. Also die selbe Software, die dann aber eben nicht auf dem iBright läuft, sondern auf einem beliebigen anderen Rechner. „Diese Info hätte ich mir etwas eher gewünscht“, sagt Neunzig, dem nicht klar war, dass es diese Möglichkeit gibt. Zumindest können er und seine Kollegen nun weiterhin Bilder automatisiert auswerten – wengleich mit einem kleinen Zwischenschritt, nämlich dem Transfer des Bildes vom iBright auf einen Rechner.

### Freundlicher Austausch, aber nichts tut sich

Der Austausch zwischen den Saarländern und Thermo geht weiter, stets freundlich – wie auch Neunzig immer wieder betont. Das ändert aber nichts daran, dass sich nichts tut. Mal wird darüber diskutiert, ob ein Techniker vor Ort helfen könne, mal, ob ein Leihgerät die Misere eventuell beendet. Ende Januar empfiehlt die Thermo-Mitarbeiterin, die Analysesoftware wieder von Version 1.8.0 auf 1.7.0 downzugraden. Auch das bringt das Saarländer iBright-Gerät aber nicht wieder in die Spur.

So langsam kommt der Verdacht auf, dass das Ganze vielleicht doch ein größeres Problem ist. Neunzig fragt beim Technischen Service nach, ob wirklich nur ihr Gerät betroffen sei. Denn sollte es sich wirklich um einen Softwarefehler handeln (wie ja bereits Ende Dezember angedeutet), wären doch alle iBrights betroffen, die das automatische Update im Dezember erhalten hätten. Wissen die denn mittlerweile Bescheid?

Da im Haus ein zweites iBright-Gerät dieser Serie steht, weiß Neunzig, dass zumindest im Zusammenhang mit diesem keine Meldung von Thermo über mögliche Softwareprobleme erfolgte. Kurze Zeit später schreibt die Thermo-Mitarbeiterin an Neunzig, dass eine Mitteilung aus dem Produktmanagement in Arbeit sei. Wie genau diese Mitteilung aussehen soll und was darin steht? Das bleibt offen.

Thermo hüllt sich zu diesen Fragen in Schweigen. *Laborjournal* fragte zweimal nach, ob Thermo „Käufer:innen und Anwender:innen der Geräteserie 1500, die die zugehörige Firmware Version 1.8.0 nutzen, schriftlich mitgeteilt [habe], dass es bei der Proteinnengenanalyse mit der iBright Firmware Version 1.8.0 zu falschen Ergebnissen kommen kann“. Diese Frage beantwortet Thermo nicht.

Und auch weitere der ursprünglich neun Fragen, die *Laborjournal* an Thermo schickte, bleiben unbeantwortet. Die Pressestelle erklärt lediglich: „Uns ist weltweit nur eine einzige Unregelmäßigkeit mit unserer iBright-Technologie bekannt – und wir sind zu dem Schluss gekommen, dass dies auf eine besondere Kundenanwendung und nicht auf ein Qualitätsproblem mit den iBright-Geräten zurückzuführen ist.“ [aus dem Englischen übersetzt]

Diese Aussage findet Neunzig nicht nachvollziehbar – und sogar ziemlich frech. Denn bislang habe ihm der Technische Service nicht mitgeteilt, dass möglicherweise das eigene Gerät oder eine fehlerhafte Anwendung das Problem hervorgerufen haben könnte. Streng genommen hat ihm der Service bis heute nichts Konkretes mitgeteilt, was beim vorliegenden Defekt helfen könnte.

Und: Wenn das Problem wirklich nur – weltweit – dieses eine Gerät mitsamt der Firmware betrifft, warum hat sich Thermo dann dagegen entschieden, den Saarländern ein funktionierendes Leihgerät zur Verfügung zu stellen? Laut Service-Mitarbeiterin habe es interne Diskussionen gegeben, an deren Ende die Entscheidung stand, dass ein Leihgerät wahrscheinlich nicht hilfreich sei.

### Wenigstens kommunizieren sollte man es

Thermo schreibt *Laborjournal* weiter: „[Wir] ermutigen alle unsere Kunden, ihre Software regelmäßig zu aktualisieren, um eine optimale Nutzung sicherzustellen.“ Das ist angesichts der Tatsache, dass die Probleme mit der Firmware bei dem „einzigsten Fall weltweit“ erst nach dem Update auftraten, eine etwas – nun ja – unsensible Mitteilung. Der nachgestellte Link („Der folgende öffentliche Link kann von allen Kunden genutzt werden, die ihre Software aktualisieren müssen“) führt auf die Seite, auf der Updates, Patches und Software-Downloads zu den iBright-Imaging-Systemen versammelt sind. Bis zum Redaktionsschluss (20. März 2023) gibt es dort keinen Hinweis, dass die aktuelle Softwareversion 1.8.0 möglicherweise falsch rechnet. Auch eine neue Version ist bislang nicht veröffentlicht.

„Das finde ich ein Unding“, sagt Neunzig. „Möglicherweise hantieren andere Arbeitsgruppen jetzt mit Ergebnissen, die einfach nicht stimmen.“ Denn nur weil sich vielleicht keine weitere Arbeitsgruppe gemeldet habe, heißt das ja nicht, dass auf anderen iBrights die Software nicht die gleichen Fehler produziert. Was, wenn diese Ergebnisse in Publikationen oder Doktorarbeiten einfließen? Wenn auf Basis dieser Ergebnisse Fördermittel beantragt werden? Es sei ja kein Drama, wenn mal etwas nicht funktioniere, sagt Neunzig. „Das Gerät an sich ist gut, ich möchte es nicht umtauschen.“ Aber Probleme müssten doch trotzdem kommuniziert werden. Hätten sie nicht im Praktikum parallel nachgerechnet, wäre der Fehler möglicherweise erst Wochen später aufgefallen, wenn überhaupt.

Neunzig zweifelt an Thermos Qualitätssicherung. „Bei einer Routineüberprüfung hätte doch auffallen müssen, dass die Werte der Proteinanalyse nicht stimmen“, sagt er. Und selbst wenn nicht – spätestens wenn ein Nutzer die Firma auf ein mögliches Problem aufmerksam macht, müssten doch Kontrollmechanismen greifen. Sprich, andere Nutzer müssten über dieses mögliche Problem informiert werden. Allein der Hinweis, sicherheitshalber erst mal nur die Desktopversion zu nutzen, würde ja bereits reichen.

Neunzigs Chefin – Lehrstuhlinhaberin Katrin Philippa – hatte Thermo offiziell eine Frist gesetzt, das Problem dann doch mal bitte zeitnah zu beheben. Die ist mittlerweile abgelaufen. Das Saarländer iBright läuft weiterhin nicht rund.

Sigrid März

## Nachtrag zum Artikel „Nach der Zulassung ist vor dem Rückzug“ (LJ 3/2023: 38-41)

In dem Artikel zum Lungenkrebs-Medikament Amivantamab schrieb *Laborjournal*, dass Janssen-Cilag sich offenbar nicht mit den Krankenkassen zusammensetzen und einen für beide Seiten passablen Preis für das Medikament verhandeln wollte. Im Nachgang wies uns die Pressestelle von Janssen-Cilag darauf hin, dass der Konzern sehr wohl „in die Preisverhandlung mit der GKV eingestiegen ist“. Die Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen seien Teil eines vorgegebenen Prozesses und „für alle Arzneimittel, die den Prozess durchlaufen, gemäß § 130b SGB V verpflichtend“.

# Kennen Sie schon unsere **Dossiers?**

[www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php](http://www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php)

- Specials
- Hintergrund
- Dossiers**
- Rankings
- Stichwort des Monats
- Wirkstoff des Monats
- Journalclub
- Karriere
- Biobiz
- Online Artikel

## Dossiers



Tierversuche, Grüne Gentechnik, natürlich Corona... Diese und andere Themen brennen schon länger – und werden auch noch länger heiß bleiben. Daher haben wir unsere Artikel zu diesen „Dauerbrennern“ auf unserer Website in Themen-Dossiers zusammengestellt. ([www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php](http://www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php)) Wenn Sie auf ein Thema Ihrer Wahl klicken – dann erscheinen auf der Folgeseite die Artikel, die Laborjournal dazu bislang veröffentlicht hat. Weitere Dossiers werden dazukommen. Und thematisch passende Artikel, die wir erst in Zukunft bringen, werden in die entsprechenden Dossiers integriert.



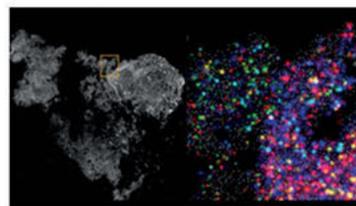
### Unsere Corona-Gespräche

Was Experten aus der Wissenschaft zu Forschung und Maßnahmen rund um Corona zu sagen haben ... [mehr](#)



### Mikrobiom

Die Anzahl der Publikationen mit Stichwort "Mikrobiom" ist zuletzt explodiert. Tatsächlich kam viel Interessantes heraus, jedoch erwiesen sich auch ... [mehr](#)



### Transkriptom-Analyse

Die Sequenzierung von Transkriptomen ist inzwischen Routine. Viel kniffliger ist es, die einzelnen Transkripte in Zellen und Geweben exakt zu lokalisieren. ... [mehr](#)



### Tierversuche

Von Regularien erstickt und Tierversuchsgegnern bedrängt, erklärt die Forschung geduldig, wo Tierversuche notwendig sind – und wie sie ... [mehr](#)



### Replikationskrise

Erschreckend viele Resultate biomedizinischer Studien können nicht reproduziert werden. Wie kommen wir aus dieser Replikationskrise ... [mehr](#)



### Grüne Gentechnik

Wer in der Pflanzenforschung arbeitet, zweifelt bisweilen angesichts der Art und Weise, wie Politik und Gesellschaft mit gentechnisch veränderten Pflanzen ... [mehr](#)

[Newsletter abonnieren](#)

[Impressum](#) | [Datenschutz](#) | [Haftungsausschluß](#)



## PRODUKTÜBERSICHT: SICHERHEITSWERKBÄNKE

# Schützende Luftvorhänge

*Moderne Sicherheitswerkbanke verhindern allein durch Luftströmungen, dass Proben kontaminiert werden und halten gleichzeitig Mikroben vom Experimentator fern. Durch herunterfallende Tropfen können aber dennoch Verunreinigungen in die Werkbank eingeschleppt werden.*

Nicht wenige Biowissenschaftler sitzen den größten Teil ihres Arbeitstags an biologischen Sicherheitswerkbanken (SWB), strecken ihre Arme unter der schmalen Öffnung eines Glasschilds hindurch in einen von Edelstahlblechen oder Glasscheiben umrahmten Arbeitsraum und versuchen in diesem so gut es geht, mit den benötigten Laborutensilien oder Proben zu hantieren. Auf Dauer ist das ziemlich anstrengend und ermüdend, lässt sich aber nicht vermeiden: Die von der Raumluft abgeschottete Kabine der Sicherheitswerkbank schützt nicht nur den Experimentator vor Gefahren, wenn er zum Beispiel mit pathogenen Proben arbeitet. Sie verhindert bei entsprechender Bauweise auch Kontaminationen der Versuchsobjekte durch Keime oder andere unerwünschte Substanzen in der Umgebungsluft.

Geht es nur darum, den Experimentator vor den Proben zu schützen, reicht eine Sicherheitswerkbank der Klasse I aus. Diese schirmt die Proben aber nicht vor der Umgebungsluft und der größten Mikroben-Schleuder im Labor ab – dem Experimentator. Viele Gruppen legen sich daher gleich eine Sicherheitswerkbank der Klasse II zu, die sowohl die Proben als auch den Experimentator schützt. Abhängig von der Konstruktion sind diese in die Unterklassen A1, A2, B1 und B2 eingeteilt – in den meisten Laboren stehen Sicherheitswerkbanken der Klasse II A2.

### Hoher konstruktiver Aufwand

Der konstruktive Aufwand, den die Hersteller bei diesen betreiben müssen, ist deutlich höher als bei der Klasse I und erfordert viel

strömungstechnisches Know-how. Um zu verhindern, dass die Probe mit der ungefilterten Raumluft in Berührung kommt, wird die Luft in die Arbeitsöffnung an der Vorderseite der SWB angesaugt (Luftetrtrittsströmung). Direkt nach der Vorderkante wird sie durch ein Einström-gitter unter die Arbeitsfläche gezogen und strömt danach zur Rückseite der SWB. Der hierzu nötige Ansaugmotor ist im oberen Teil der Rückwand installiert und erzeugt in dem Strömungskanal einen Unterdruck. Das ist auch der wesentliche Unterschied zwischen den Unterklassen A1 und A2. Die Gebläse-motoren sind bei A1-Geräten am Boden der SWB platziert und produzieren einen Überdruck, der die Wahrscheinlichkeit für Leckagen und damit auch den Austritt gefährlicher Partikel aus dem Gehäuse der SWB deutlich erhöht. Diese Bauweise ist daher nicht mehr gebräuchlich.



Foto: University of Colorado

Der Weg, den die eingeströmte Luft danach nimmt, ist aber bei beiden Typen mehr oder weniger gleich. Dreißig Prozent werden durch einen HEPA-Filter auf der Oberseite der SWB geleitet und danach über einen Abluftstutzen wieder in die Raumluft entlassen. Der restliche Teil wandert ebenfalls durch einen HEPA-Filter. Anschließend strömt er durch ein Gitter an der Decke der SWB-Kabine auf der ganzen Breite als Verdrängungsströmung senkrecht nach unten in Richtung Arbeitsfläche. Dort teilt sich der Luftvorhang und gelangt durch das Einströmgitter an der Vorderseite der Arbeitsfläche sowie ein gegenüberliegendes Gitter an der Rückwand der Kabine in den Luftkreislauf zurück.

In Geräten der Klasse II B1 wird nur die Hälfte der Luft in den Kreislauf zurückgeleitet, der andere Teil strömt in ein fest in das Gebäude installiertes Abzugssystem. Bei Klasse-II-B2-SWBs gelangt gar keine Luft in den Strömungskreislauf zurück, sondern wird zu hundert Prozent in einen Abzug geleitet.

Der nach unten strömende Luftvorhang umhüllt die Proben im Arbeitsraum der SWB und schirmt sie gegen die eintretende ungefilterte Laborluft ab. Gleichzeitig verhindert er, dass Partikel von der Probe durch die Öffnung an der Frontscheibe nach außen gelangen.

## Unterschiedliche Normen

Die Stabilität des Luftvorhangs hängt maßgeblich von der Strömungsgeschwindigkeit ab. Die Mindestwerte sind deshalb sowohl in der für Europa geltenden Norm EN 12469 als auch in der in den USA einzuhaltenden Norm NSF/ANSI 49 genau festgelegt. Die Europäer fordern 0,4 Meter pro Sekunde für die an der Arbeitsöffnung einströmende Luft und 0,25 bis 0,5 Meter pro Sekunde für die Verdrängungsströmung. Die US-Aufsichtsbehörden verlangen 0,51 Meter pro Sekunde am Einströmgitter der SWB, machen die Geschwindigkeit des Luftvorhangs jedoch von der jeweils verwendeten biologischen Testmethode abhängig. Das ist tatsächlich nicht der einzige Unterschied zwischen US- und EU-Norm. In der Regel halten die Hersteller aber beide Normen ein, die auch als Richtlinien in anderen Staaten dienen, etwa China oder Australien.

Wie weit man die Strömungsgeschwindigkeiten absenken kann, bis tatsächlich ein Risiko für den Experimentator und die Proben entsteht, wollte das Team eines deutschen Herstellers wissen. Die Gruppe stellte die Strömungsgeschwindigkeiten von zwei unterschiedlichen SWBs der Klasse II A1 auf 0,4 Meter pro Sekunde (Lufteintrittsströmung) sowie 0,35 und 0,45 Meter pro Sekunde (Verdrängungsströmung) ein. Anschließend redu-

zierte sie die Geschwindigkeiten in kleinen Schritten und zerstäubte dabei Sporen von *Bacillus subtilis* außer- und innerhalb der Sicherheitswerkbänke. Mit speziellen Agarplatten sammelte die Gruppe während des Versuchs Sporen ein, die den Luftvorhang überwinden konnten, und zählte schließlich die auf der Platte entstandenen *B.-subtilis*-Kolonien (*Appl. Biosafe*. 1-7).

Bei beiden Sicherheitswerkbänken stieg die Zahl der Kolonien signifikant an, sobald die Strömungsgeschwindigkeiten auf 0,2 Meter pro Sekunde sanken. Unterschritten sie diesen Wert, löste sich der Schutz für den Experimentator im wahrsten Sinne des Wortes in Luft auf.

## Luftverwirbelungen stören

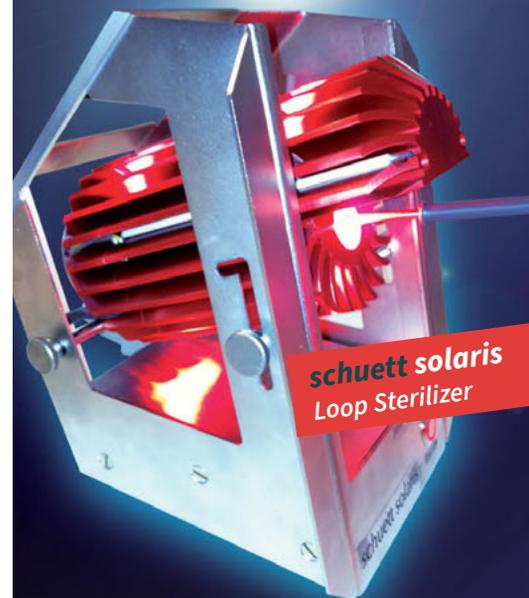
Eine von äußeren Störungen völlig abgeschottete Sicherheitswerkbank ist im Labor ein ziemlich unrealistisches Szenario. Allein die Armbewegungen des an der Sicherheitswerkbank sitzenden Experimentators führen zu Luftverwirbelungen, die die Strömungen innerhalb der Werkbank empfindlich stören können. Wenn dann noch jemand im Eilschritt an der SWB vorbeimarschiert und dabei wild mit den Armen wedelt, gerät der Luftvorhang im Arbeitsraum der Werkbank schon mal ins Flattern.

Einen an der Werkbank sitzenden Menschen simulierte das Team mit einer Schaufensterpuppe, die es mit den üblichen Laborklamotten einkleidete. Der regungslose Dummy wirkte sich aber praktisch nicht auf die Luftströmung in der Werkbank aus. Der Grenzwert für den gerade noch ausreichenden Schutz lag auch hier knapp unter 0,2 Metern pro Sekunde. Bei einem Roboterarm, der sich in der Werkbank hin und her bewegte, oder bei einer Platte die vierzig Zentimeter vor der Glasfront entlanggeführt wurde und einen vorbeilaufenden Menschen nachahmen sollte, sah dies schon anders aus. Allein der Roboterarm erhöhte die gerade noch tolerierbare Strömungsgeschwindigkeit spürbar. Noch deutlicher war der Effekt bei der Platte. Hier konnten die Sporen den Luftvorhang bereits überwinden, wenn die Strömungsgeschwindigkeit nur zwanzig Prozent niedriger war als 0,4 Meter pro Sekunde.

## Gefährliches Gedränge

Sich zu zweit oder gar zu dritt an eine Sicherheitswerkbank zu setzen, ist auch keine gute Idee. Zu diesem Ergebnis gelangte die Gruppe eines US-amerikanischen SWB-Produzenten. Das Team stellte mit Laborkitteln eingekleidete Schaufensterpuppen vor die SWB und verfolgte die Auswirkungen auf die Luft-

TEST OUR PRODUCTS  
suitable also for use in  
Laminar Flow Cabinets



schuett solaris  
Loop Sterilizer

schuett phoenix II  
Safety Bunsen Burner



schuett count  
Manual Colony Counter



schuett colonyQuant  
Automated Colony Counter

schuettbiotec.de

schuett-biotec GmbH  
Rudolf-Wissell-Str. 13  
37079 Göttingen

+49 (0) 551 / 5 04 10-0  
+49 (0) 551 / 5 04 10-99  
info@schuett-biotec.de  
schuett-biotec.de

postmarkende

## IMPRESSUM

**Laborjournal**  
**30. Jahrgang\*** | Heft 4/2023

gegründet 1994  
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354  
Einzelpreis: 3,50 Euro

**Verlag und Herausgeber:**

Lj-Verlag GmbH & Co. KG  
Seitzstraße 8  
D-79115 Freiburg  
Tel. +49-761-28 68 93  
www.laborjournal.de

**Druck & Lithos:**

westermann DRUCK | pva  
Georg-Westermann-Allee 66  
38104 Braunschweig

**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  
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, Ralf Neumann,  
Ulrich Sillmann

**Redaktion:**

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93  
Chefredakteur: Ralf Neumann  
Tel. +49-761-35 73 8  
Kai Herfort (-28 68 69)  
Harald Zähringer (-29 25 886)  
Juliet Merz (-29 25 887)  
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

**Titelbild:**

Foto: gkozawa (Adobe Stock)  
Montage: Kai Herfort

**Ständige MitarbeiterInnen:**

Ulrich Dirnagl, Rafael Florés, Kathleen  
Gransalke, Karin Hollricher, Tobias Ludwig,  
Sigrid März, Henrik Müller, Andrea Pitzschke,  
Maïke Ruprecht, Mario Rembold, Chris Schlag,  
Larissa Tetsch

**Bankverbindung:**

Fidor-Bank  
IBAN: DE42 7002 2200 0020 1347 47  
BIC: FDDODEMXXX

\* Erratum: Leider haben wir im Impressum der Ausgabe 4/2020 versehentlich den falschen Jahrgang angegeben – ebenso in den folgenden Ausgaben bis inklusive 7-8/2022. Seit der Ausgabe 9/2022 sind die Jahrgangszahlen wieder korrekt.

strömung in der Werkbank mit einer Nebelmaschine sowie dem oben erwähnten Sporen-Test. Die Gruppe spielte verschiedene Szenarien durch und positionierte dazu zwei oder drei Dummys vor einer 180 Zentimeter breiten Werkbank mit einer Arbeitsöffnung von zwanzig oder dreißig Zentimetern. Die Ergebnisse sind ziemlich unmissverständlich: Bei einer Arbeitsöffnung von dreißig Zentimetern sind schon zwei daran arbeitende Experimentatoren und auch die Proben nicht mehr ausreichend geschützt. Zwängen sich drei Personen vor die Werkbank, sind sie mit tiefer heruntergezogener Frontscheibe gerade noch sicher – für den Produktschutz reicht aber selbst die engere Arbeitsöffnung von zwanzig Zentimetern nicht mehr aus.

In Zellkulturlaboren sollen Klasse-II-Sicherheitswerkbanken vor allem Kontaminationen der Kulturen mit Mikroben aus der Umgebungsluft verhindern. Auf der Arbeitsfläche der SWB lauert aber häufig noch eine andere Gefahr: Beim Pipettieren von Medien oder Proben können winzige Tröpfchen auf der Oberfläche zurückbleiben. Sind diese mit Bakterien verunreinigt, drohen im schlimmsten Fall Kreuzkontaminationen der Zellkulturen mit den Mikroorganismen. Um dies zu verhindern, werden die Arbeitsflächen von Sicherheitswerkbanken penibel mit Desinfektionsmitteln, etwa Wasserstoffperoxid, behandelt oder mit einer UV-Lampe bestrahlt. Mit dem UV-Licht spart man sich zwar das permanente Wischen der Flächen. Die Wirkung ist aber unter Umständen eingeschränkt, wenn man es zum Beispiel mit UV-resistenten Bakterien zu tun hat.

**Risiko Kreuzkontaminationen**

Wie groß das Risiko kontaminierter Tropfen auf der Arbeitsfläche insbesondere für die Produktion von Zellkulturen in der Massenproduktion ist, untersuchte Ichiro Sekiyas Gruppe an der Tokyo Medical and Dental University (*Regen. Ther.* 22: 30-8). Zunächst musste sie die durchschnittliche Fallhöhe der Tropfen bestimmen. Dazu engagierten die Japaner sieben Freiwillige, die nach einem festgelegten Protokoll in der Sicherheitswerkbank zunächst mit einer 50-ml-Pipette ein Medium in einer Zellkulturflasche herstellten und dieses dann mit Zellen inokulierten. Anschließend dekantierten sie das Zellkulturmedium in einen Abfallbehälter. Drei der Probanden waren Zellkulturprofis mit mehr als vier Jahren Erfahrung, die restlichen vier waren blutige Anfänger. Mit einem an der Rückwand der SWB angebrachten Maßband sowie einer Kamera beobachtete Sekiyas Team, in welcher Höhe die Versuchspersonen mit der Pipette beziehungsweise der Zellkulturflasche hantierten

und ermittelten daraus die durchschnittliche Fallhöhe der Tropfen.

Interessanterweise hielten die Anfänger Pipette und Flasche deutlich höher als die erfahrenen Experimentatoren – was nicht unbedingt schlecht sein muss, denn zu nahe an den offenen Kulturgefäßen sollte man auch nicht hantieren. Anhand dieser Daten legte die Gruppe schließlich eine maximale Fallhöhe von dreißig Zentimetern für die Tropfen fest. Mit einer 50-Milliliter-Pipette ließen die Forschenden danach Tropfen eines Zellkulturmediums aus einer Höhe von 10, 20 und 30 Zentimetern auf die Arbeitsfläche fallen und fotografierten das um den Aufprallpunkt herum entstandene Tropfenmuster.

**Weit verstreute Tröpfchen**

Die Auswertung der Bilder lieferte kein besonders erfreuliches Ergebnis. Von der Pipetenspitze lösten sich meist zwei Tropfen – ein größerer dicht gefolgt von einem deutlich kleineren. Stürzten sie aus einer Höhe von dreißig Zentimetern auf die Oberfläche der Werkbank, zerstreuten sich mehr als vierzig winzige Tröpfchen in einem Umkreis von einem halben Meter um die Aufprallstelle. Selbst wenn man das Malheur bemerken würde, nützte es also nichts, nur den heruntergefallenen Tropfen wegzuwischen.

Wie gut eine UV-Lampe Kontaminationen der Zellkulturen verhindern kann, untersuchte die Gruppe mit Zellen und Sporen von *Bacillus subtilis* sowie *Aspergillus brasiliensis*, die als besonders widerstandsfähig gegen UV-Licht gelten. Die Japaner schalteten dazu die interne 15-Watt-UV-Lampe der SWB an und maßen mit einem UV-Meter zunächst die UV-Strahlung, die an Front- und Rückseite sowie in der Mitte der Arbeitsfläche ankam. Anschließend testeten sie den Effekt der an diesen Stellen gemessenen UV-Strahlung auf *B.-subtilis*- sowie *A.-brasiliensis*-Kolonien. Dazu bestrahlten sie die auf Agarplatten ausgesäten Kolonien mit der gleichen UV-Intensität. Prasselte eine UV-Dosis von 50 bis 100 Millijoule pro Quadratzentimeter auf die Bakterien ein, was bei der Intensität der eingebauten UV-Lampe nach zehn bis zwanzig Minuten der Fall war, wuchsen die Kolonien nicht mehr weiter und verschwanden.

Sekiya *et al.* gehen daher davon aus, dass eine UV-Lampe in der Sicherheitswerkbank meist ausreicht, um Zellkulturen vor Kreuzkontaminationen zu schützen. Die Japaner betonen aber auch, dass die UV-Lampe eine gründliche Anleitung sowie regelmäßige Übung im Umgang mit Zellkulturen nicht ersetzen kann.

Harald Zähringer

# Biologische Sicherheitswerkbänke

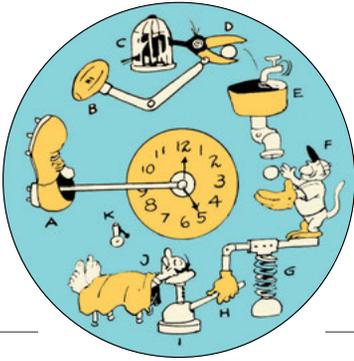
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SICHERHEITS- KLASSE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Berner International</b> Elmshorn www.berner-safety.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 4121 43 56 0 info@berner-safety.de	Claire pro	Sicherheitsklasse II	Individuell einstellbare Arbeitsflächenhöhe und optimale Beinfreiheit   Neue HEPA-Patronenfilter für noch niedrigeren Schallpegel und Energieverbrauch   LED-Beleuchtung des Arbeitsraumes sowie seitliche Lichtbänder und beleuchtete Scheibenkante	Auf Anfrage
	Claire pure	Sicherheitsklasse II	Helle und gleichmäßige Beleuchtung des Arbeitsraumes   Hohe Flexibilität bei maximaler Sicherheit   Reduzierte Betriebskosten	Auf Anfrage
	Caire xl	Sicherheitsklasse II	Erweiterter Arbeitsraum bietet Platz für großes Laborequipment	Auf Anfrage
	Claire total	Sicherheitsklasse II B2	Für Arbeiten in Kombination mit flüchtigen toxischen Verbindungen oder auch mit radioaktiv markierten Stoffen und Viruspartikeln geeignet	Auf Anfrage
<b>Bioendis Products</b> Mannheim www.bioendis.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 621 43 00 52 52 info@bioendis.de  <i>Hersteller: Telstar</i>	Bio II Advance Plus	Sicherheitsklasse II, EN 12469, TÜV-Nord- zertifiziert	Inklusive UV-Licht und 2 Steckdosen, manuell verstellbare Frontscheibe, Tiefe: 764 mm, passend zu allen Labortüren   10°-Neigung der Frontscheibe sorgt für bessere Arbeitshaltung; Seiten aus Sicherheitsglas   Eco-Modus für den Standby-Betrieb, Zerocoat-antimikrobielle Beschichtung, Filterschnellwechselsystem, Größen: 0,9–1,8 m	Ab 7.040,-
	BiOptima	Sicherheitsklasse II, EN 12469, TÜV-Nord- zertifiziert	Inkl. UV-Licht und 2 Steckdosen, G3-Vorfilter verdoppelt die Lebenszeit des HEPA-Filters, Filterschnellwechselsystem   Elektrische Frontscheibe, komplett aufklappbar für Reinigung, Zerocoat-antimikrobielle Beschichtung   Größen: 0,9–1,8 m, kundenspezifische Lösungen möglich	Ab 9.495,-
<b>Carlo Erba Reagents</b> Emmendingen www.carloerbareagents.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 7641 468819 0 info.de@cer.dgroup.it	Safe FAST Classic	Sicherheitsklasse II (DIN EN 12469)	Hervorragendes Preis-Leistungs-Verhältnis von der Basic-Ausstattung bis hin zu einem breiten Spektrum an Optionen   Motorisierte Frontscheibe, Wechselstromgebläse (AC), optionales Doppelgebläse (AC)	Ab 6.544,-
	Safe FAST Premium	Sicherheitsklasse II (DIN EN 12469)	Extrem leise <42,5 dB(A) und stromsparend   Redundantes Gleichstrom-Doppelgebläse (DC)   Aufklappbare und motorisierte Frontscheibe für eine perfekte Reinigung	Ab 9.375,-
	Safe FAST XXL Premium	Sicherheitsklasse II (DIN EN 12469)	Besonders geeignet für automatisierte Zellkulturen   Riesiger Nutzraum aus Edelstahl (Arbeitsraumtiefe: 1 m, Arbeitsraumhöhe: 1 m, Arbeitsraumbreite von 1,2 bis 2,2 m)   Optimal für Geräte wie CERO 3D Incubator & Bioreactor oder 3D-Bioplotter von EnvisionTEC	Ab 26.928,-
<b>Esco Lifesciences</b> Friedberg www.escolifesciences.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 6031 6873 447 ede.info@escolifesciences. com	Airstream	Sicherheitsklasse I	Energiesparender ECM-Motor   H14-Filter	Auf Anfrage
	Streamline-Serie	Sicherheitsklasse II	ULPA-Filter   Angewinkelte Frontscheibe   Verschiedene Ausführungen	Auf Anfrage
	Airstream-Serie	Sicherheitsklasse II	Intuitives Kontroll-Display   Energiesparender ECM-Motor   ULPA-Filter	Auf Anfrage
<b>GeSiM</b> Radeberg www.gesim.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 351 2695322 support@biozym.com	Kojair Xtra Line 200 Special Deep	Sicherheitsklasse II (DIN EN 12469)	Extra große mikrobiologische Sicherheitswerkbank mit Arbeitsraum (BxTxH) 1840 x 771 x 660 mm   3-fach-HEPA-Filter, motorgetriebene Frontscheibe, Edelstahl, UV   Erhältlich als Zubehör für GeSiM BioScaffolder	Auf Anfrage
<b>HMC Europe</b> Tüßling www.hmc-europe.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 8633 50520 0 info@hmc-europe.com	Safeguard Pro 900	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 10.213,-
	Safeguard Pro 1200	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 10.368,-
	Safeguard Pro 1500	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 12.222,-
	Safeguard Pro 1800	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 13.012,-
	Safeguard Pro One 600	Sicherheitsklasse II	Kompakte, raumsparende Sicherheitswerkbank	Ab 7.942,-
	Safeguard Pro One 900	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 8.953,-

## Biologische Sicherheitswerkbänke

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SICHERHEITS- KLASSE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>HMC Europe</b> <b>(Fortsetzung)</b> Kontakt siehe Seite 61	Safeguard Pro One 1200	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 9.108,-
	Safeguard Pro One 1500	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 10.961,-
	Safeguard Pro One 1800	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 11.752,-
	Safeguard Pro One 900 Glas	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 9.519,-
	Safeguard Pro One 1200 Glas	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 9.673,-
	Safeguard Pro One 1500 Glas	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 11.528,-
	Safeguard Pro One 1800 Glas	Sicherheitsklasse II	Individuell konfigurierbar	Ab 12.318,-
<b>ibs   tecnomara</b> Fernwald www.tecnomara.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 6404 8090 info@tecnomara.de  Hersteller: NuAire	543	Sicherheitsklasse II	Konstruktion außen und innen aus Edelstahl, durchgehende Arbeitsfläche mit Aufstellstütze   Filterstandzeit von mehr als 10 Jahren	Auf Anfrage
	545	Sicherheitsklasse II	Arbeiten nach EN 12469 oder GMP   Aerosoldichte Frontscheibe und automatisches Begasungsprogramm   Individuell konfigurierbar	Auf Anfrage
	581	Sicherheitsklasse II	3-Filter-System für Arbeiten nach EN 12469 oder DIN 12980   Konstruktion außen und innen aus Edelstahl, durchgehende Arbeitsfläche mit Aufstellstütze   Manuell oder elektrisch verstellbares Untergestell	Auf Anfrage
	813	Sicherheitsklasse II	Sicherheitswerkbank für den Personenschutz   Leiser Betrieb, einfache Steuerung   Filterwechsel mit Bag-in/Bag-out	Auf Anfrage
	620	Sicherheitsklasse I	Käfigwechselstation für Arbeiten mit Versuchstieren   Ergonomische Konstruktion mit Arbeitsraum aus Edelstahl   Höhenverstellbar, auf Rollen	Auf Anfrage
	677	Sicherheitsklasse II	Sicherheitswerkbank für Arbeiten mit Versuchstieren   Höhenverstellbar, auf Rollen   Anpassungen möglich	Auf Anfrage
	54X-XL	Sicherheitsklasse II	Individuell angefertigte Sicherheitswerkbank auch in Übergrößen   Konstruktion außen und innen aus Edelstahl, durchgehende Arbeitsfläche mit Aufstellstütze   Variable Ausstattung auch für GMP	Auf Anfrage
<b>Lamsystems</b> Wustermark bei Berlin www.lamsys.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 30 2555 9888 info@lamsys.com	Neoteric	Sicherheitsklasse II A2 Sicherheitsklasse II B2	Ergonomisch   Niedriger Geräuschpegel und geringer Energieverbrauch   Einfache Bedienung und Reinigung	Auf Anfrage
	Savvy	Sicherheitsklasse II A2 Sicherheitsklasse II B2	Frontscheibe mit Elektroantrieb   Touchscreen-Display   Optisch-akustische Alarmanzeige	Auf Anfrage
	Protect	Sicherheitsklasse III	Drei Partikelfilter   Materialtransport durch Schleuse   Unabhängiges Abgassystem	Auf Anfrage
<b>LMS Consult</b> Brigachtal www.lms-germany.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 7721 20635 0 www.lms-germany.de  Hersteller: Labogene	Jupiter	Sicherheitsklasse I	Sicherheitswerkbank für Personen- und Umweltschutz, in Größen von 900 bis 1.800 mm erhältlich, individuell konfigurierbar   Stromverbrauch 52 Watt, spart bis zu 85% Energie im Vergleich zu den alten AC-Ventilatoren   Geräuschpegel unter 42 dB	8.850,- bis 12.960,-
	Atlas	Sicherheitsklasse I	Sicherheitswerkbank für Personen- und Umweltschutz, Tischgeräte   Spart bis zu 85% Energie im Vergleich zu den alten AC-Ventilatoren	5.100,-
	Titan	Sicherheitsklasse I	Sicherheitswerkbank für Produkt- und Umweltschutz, Tischgeräte   Spart bis zu 85% Energie im Vergleich zu den alten AC-Ventilatoren	3.420,- bis 4.460,-
	Fortuna	Sicherheitsklasse I	Sicherheitswerkbank für Produkt- und Umweltschutz, in Größen von 900 bis 1.800 mm erhältlich, individuell konfigurierbar   Stromverbrauch unter 52 Watt, spart bis zu 85% Energie im Vergleich zu den alten AC-Ventilatoren   Geräuschpegel unter 42 dB	7.172,- bis 10.285,40

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SICHERHEITS- KLASSE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>LMS Consult (Fortsetzung)</b> Kontakt siehe Seite 62	Mars	Sicherheitsklasse II	Sicherheitswerkbank für Personen-, Produkt- und Umweltschutz, in Größen von 900 bis 1.800 mm erhältlich, individuell konfigurierbar   Stromverbrauch unter 52 Watt, spart bis zu 85% Energie im Vergleich zu den alten AC-Ventilatoren   Geräuschpegel unter 42 dB	7.932,- bis 10.536,50
	Mars Pro	Sicherheitsklasse II	Sicherheitswerkbank/Zytostatikawerkbank für Personen-, Produkt- und Umweltschutz, in Größen von 900 bis 1.800 mm erhältlich, individuell konfigurierbar   Stromverbrauch unter 66 Watt, spart bis zu 85% Energie im Vergleich zu den alten AC-Ventilatoren   Geräuschpegel unter 47 dB	11.810,- bis 16.036,-
	Sirius	Sicherheitsklasse II	Sicherheitswerkbank für Personen-, Produkt- und Umweltschutz, Tischgeräte   Spart bis zu 85% Energie im Vergleich zu den alten AC-Ventilatoren	7.121,80
<b>LTF Labortechnik</b> Wasserburg/Bodensee www.labortechnik.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 8382 98520 info@labortechnik.com	Sicherheitswerkbanken Serie Mars	Sicherheitsklasse II (DIN/EN 12469)	Geeignet für mikrobiologische Proben, Gewebekulturen, nicht-pathogene Manipulationen etc.   HEPA-Doppelfiltersystem, Filterung von 99,999 % aller Partikel mit einer Größe von 0,3 Mikrometern, Programmoption zur Dekontaminierung   Vier verschiedene Standardgrößen, Energie-effizient, niedrige Betriebstemperatur und Wärmeentwicklung, sehr leise	Auf Anfrage
	Sicherheitswerkbanken Serie MarsPro	Sicherheitsklasse II (DIN/EN 12469)	Geeignet für Virostatika und Zytostatika   3-fach-HEPA-Filtersystem für maximalen Schutz   Filterung von 99,999999 % aller Partikel mit einer Größe von 0,3 Mikrometern, durch Sicherheitswechselfilter keine Dekontaminierung erforderlich   Vier verschiedene Standardgrößen, Energie-effizient, niedrige Betriebstemperatur und Wärmeentwicklung, sehr leise	Auf Anfrage
<b>Thermo Fisher Scientific</b> Langensfeldbold www.thermofisher.com <b>Kontakt:</b> Tel. 0800 1 536 376 (innerhalb Deutschlands) Tel. +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@ thermofisher.com	Thermo Scientific Herasafe 2030i	Sicherheitsklasse II	Anwenderfreundlich und ergonomisch mit elektronisch verstellbarer Frontscheibe und grafischer Benutzeroberfläche mit Echtzeitanzeige   Patentiertes SmartFlow-Plus-Lüftungssystem: automatische Anpassung des Luftstroms, unabhängig von der Sättigung der HEPA-Schutzfilter mittels Dual-Gleichstrommotoren   Digital-Airflow-Verification(DAVE)-Plus-Technologie: digitales Luftstrom Überwachungssystem mit unabhängigen Drucksensoren	Ab 15.715,-
	Thermo Scientific Herasafe 2025	Sicherheitsklasse II	Intuitive Benutzeroberfläche mit anschaulichen Symbolen   Elektronisch verstellbare, vollständig aufklappbare Frontscheibe (Smart Clean Plus)   Patentiertes SmartFlow-Plus-Lüftungssystem und Digital-Airflow-Verification(DAVE)-Plus-Technologie zur Überwachung der Luftströme	Ab 12.788,-
	Thermo Scientific MSC Advantage	Sicherheitsklasse II	Automatische Luftstromregelung mit Echtzeitalarm   Ergonomische Bauweise mit geneigter Front und absenkbarer Frontscheibe zur einfachen Reinigung   Smart Port: 80 mm Durchführung zum sicheren Einbringen von Vakuumschläuchen und Kabeln durch die Seitenwand	Ab 9.700,-
	Thermo Scientific Maxisafe 2030i	Sicherheitsklasse II	Dreifachfilter – getestet und zertifiziert gemäß DIN 12980 („Labor-einrichtungen – Sicherheitswerkbanken für Zytostatika“)   Anwenderfreundlich und ergonomisch mit elektronisch verstellbarer Frontscheibe und grafischer Benutzeroberfläche mit Echtzeitanzeige   Patentiertes SmartFlow-Plus-Lüftungssystem und Digital-Airflow-Verification(DAVE)-Plus-Technologie zur Überwachung der Luftströme	Ab 22.460,-
<b>Topair Systems Europe</b> www.topairsystems.com <b>Kontakt:</b> Leo Erreich Tel. +1 857 340 1200 Leo@topairsystems.com	Mikrobiologische Sicherheitswerkbank	Sicherheitsklasse II A2	Polypropylen-Struktur mit hoher chemischer Beständigkeit   9-Zoll-Touchscreen   Elektrisch verstellbare Frontscheibe	Ab 7.300,-
	Mikrobiologische Sicherheitswerkbank mit integriertem Partikelmonitoring	Sicherheitsklasse II A2	Integriertes Partikel-Monitoring-System   9-Zoll-Touchscreen   Elektrisch verstellbare Frontscheibe	Ab 8.900,-



## Neue Produkte

### ZENTRIFUGIEREN

#### Minizentrifuge

**Name und Hersteller:**

ROTILABO Uni-fuge von Carl Roth

**Technik:** Die Minizentrifuge hat 6 Plätze und ist für Reaktionsgefäße mit 1,5/2,0 ml Volumen geeignet. Die maximale Drehzahl im Mikroliterrotor beträgt 6.000 U/min. Die maximale relative Zentrifugalbeschleunigung (RZB) liegt bei 2.000 x g. Die Minizentrifuge hat ein Gewicht von 494 Gramm bei einer Größe von 130 x 150 x 120 Millimetern (B x T x H). Die Lieferung erfolgt inkl. Standard-Rotor für Reaktionsgefäße 6 x 1,5/2,0 ml, Adapter für Reaktionsgefäße 0,5 ml und einem Rotor für PCR-Gefäßstreifen mit 2 x 8 Reaktionsgefäßen à 200 µl pro Strip.



**Vorteile:** Die Minizentrifuge besitzt ein austauschbares Rotorensystem, womit ein müheloser Ein- und Ausbau der im Lieferumfang enthaltenen Rotoren ermöglicht wird. Start und Stopp werden über einen zusätzlichen Schalter geregelt.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 721/5606 0  
[www.carlroth.de](http://www.carlroth.de)

### SEQUENZIERUNG

#### Glykosylierungs-Kit

**Name und Hersteller:**

ProMoSCOPE Single Cell Glycosylation Detection Kit von Singleron

**Technik:** Das Kit erlaubt zusätzlich zur Einzelzell-Sequenzierung die Quantifizierung der Glykosylierung an der Zelloberfläche. Auf einem Mikrowell-Chip finden Partitionierung der Einzelzellen, Zellyse und Bindung der zellulären mRNA an magnetische Beads statt. Das ProMoSCOPE-Tag bindet kovalent an N-Acetyllactosamin (LacNAc) an der Zelloberfläche.

**Vorteile:** Die mitgelieferten Reagenzien ermöglichen die Herstellung sequenzierbereiter Bibliotheken. Der SCOPE-Chip ist einfach zu bedienen und für Zelltypen verschiedenster Gewebearten geeignet.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 221 16824777  
[www.singleron.bio](http://www.singleron.bio)



### INKUBIEREN

#### Kleininkubatoren

**Name und Hersteller:**

HettCube 60 und 120 von Hettich

**Technik:** Beide Modelle sind in zwei Versionen erhältlich, entweder mit natürlicher oder mit forcierter Konvektion. Die Vorteile der natürlichen Konvektion sind sanfte Temperierung und geringerer Energieaufwand. Sie eignet sich besonders für austrocknungsempfindliche Proben. Die forcierte ist im Vergleich zur natürlichen Konvektion deutlich schneller und effektiver in der Temperaturerreichung sowie in der Wärmeregeneration nach Türöffnung.



**Vorteile:** Die Kleininkubatoren bieten eine präzise Temperaturregelung, verstellbare Einlegeböden und einen leicht zu reinigenden Innenraum. Sie sind einfach zu bedienen und erfordern nur minimale Wartung.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 7461 7050  
[www.hettichlab.com](http://www.hettichlab.com)

### AUTOMATISIERUNG

#### Autosampler

**Name und Hersteller:**

InMotion von Mettler-Toledo

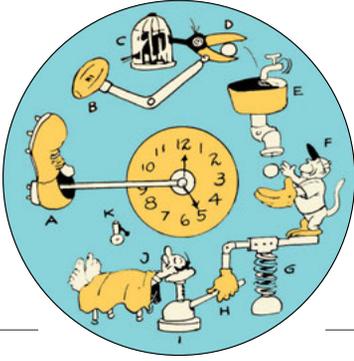
**Technik:** Der Autosampler führt eigenständig und zuverlässig Proben der Analyse zu. Neben den im Automatisierungs-Baukasten erhältlichen 25 bis 100 Milliliter Probenvolumen sind auch speziell für Kundenwünsche entwickelte Probenracks erhältlich.

**Vorteile:** Das UV/Vis-Spektral-photometer lässt sich einfach per Tauchsonde oder Durchflusszelle mit dem Autosampler verbinden.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 641 507 444  
[www.mt.com](http://www.mt.com)





## Neue Produkte

### IMAGING

#### Slide Scanner

**Name und Hersteller:**  
NanoZoomer S20MD von  
Hamamatsu Photonics

**Technik:** Der Objektträger-Scanner kann im 20- oder 40-fach-Modus einen Objektträger in etwa 30 Sekunden scannen. Darüber hinaus können Pathologen dank eines neuen optionalen Adapters mit ihrem bestehenden Sakura-Färbe- und -Eindeckautomat arbeiten.



**Vorteile:** Der Scanner liefert eine hervorragende Bildqualität. Die Bilderfassungssoftware (NZAcquireMD) ermöglicht dem Benutzer zusammen mit der Bildanzeigesoftware (NZViewMD) die einfache Erstellung, Anzeige und Qualitätskontrolle kompletter Objektträgerbilder.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 8152 3750  
[www.hamamatsu.com](http://www.hamamatsu.com)

### KONSERVIERUNG

#### Gefrierschränke

**Name und Hersteller:**  
Nexus-Green-Serie von Angelantoni

**Vertrieb:**  
CiK Solutions

**Technik:** Die Gefrierschränke lassen sich flexibel anpassen und bieten vielfältige Möglichkeiten – von umfangreichen Sicherheitskonzepten (ID-Karten-System), CO<sub>2</sub>- und LN<sub>2</sub>-Back-up-Systemen, zusätzlichen Temperaturschreibern, 23-mm- und 50-mm-Durchführungen, verschiedenen Schieberosten oder Schubladen bis hin zu softwareseitigen Optionen zur gleichzeitigen Überwachung mehrerer Gefriergeräte.

**Vorteile:** Die eingesetzten natürlichen Kältemittel (HC) mit sehr niedrigem GWP (Global Warming Potential) ermöglichen zusammen mit der verwendeten Inverter-Technologie Energieeinsparungen von bis zu 30 Prozent im Vergleich zu herkömmlichen Systemen.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 721 62 69 08 50  
[www.cik-solutions.com](http://www.cik-solutions.com)

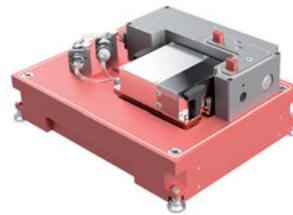


### PROTEINANALYTIK

#### FTIR-Spektrometer

**Name und Hersteller:**  
IRis-C von IRsweep

**Technik:** Das Spektrometer arbeitet nach dem Prinzip der Doppelkamm-Spektroskopie. Dabei handelt es sich um eine mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Methode, die eine sehr detaillierte und schnelle Analyse der molekularen Zusammensetzung von Proben ermöglicht. Als Lichtquellen dienen Quantenkaskadenlaser-Frequenzkäme, die für ihre Stabilität und hohe optische Leistung bekannt sind.



**Vorteile:** Durch den modularen Aufbau, bei dem Emissions- und Detektionseinheit voneinander getrennt sind, kann das Gerät auch in Feldanwendungen eingesetzt werden.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +41 44 545 85 99  
[www.irsweep.com](http://www.irsweep.com)

# N

## LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten  
Meinungen  
Lustige Zeichnungen  
E-Paper  
Stellenanzeigen

Sogar  
Clark Kent  
den  
Laborjournal-  
Newsletter

Der ist gar  
nicht so  
bad, man!



[laborjournal.de](http://laborjournal.de)



NEULICH AN DER BENCH (220): INVERSES LICHTBLATT-MIKROSKOP

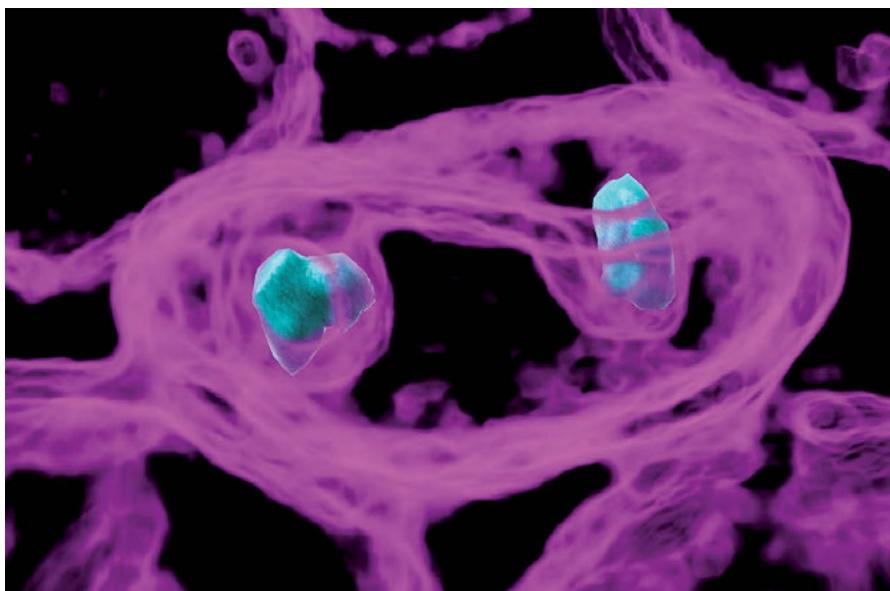
## Scharfe Bilder mit verbeulten Objektiven

Der Deutsche Zukunftspreis, der Preis des Bundespräsidenten für Technik und Innovation, ging im letzten Jahr an drei Forscher der Firma Zeiss für die Entwicklung eines Lattice-Lightsheet-Mikroskops. Aber diese Technologie ist doch gar nicht neu. Wofür also gab es den Preis?

Die Lichtblatt(Lightsheet)-Mikroskopie (LS-Mikroskopie) wurde erstmals 1903 beschrieben. Es dauerte aber nochmal gut hundert Jahre, bis Jan Huiskens als Doktorand in Ernst Stelzers Gruppe am EMBL in Heidelberg ein labortaugliches Lichtblatt-Mikroskop für das *In-vivo*-Imaging biologischer Proben mittels Fluoreszenzfarbstoffen konstruierte. Stelzer zählte schon damals zu den führenden Figuren der Fluoreszenzmikroskopie, er lehrt heute an der Goethe-Universität Frankfurt. Huiskens trat nach einer Station am Morgridge Institute for Research an der University of Wisconsin in Madison, USA, Ende 2021 eine Humboldt-Professur für Multiskalen-Biologie an der Fakultät für Biologie und Psychologie der Universität Göttingen an.

Das Markenzeichen der LS-Mikroskopie ist ein extrem schmal fokussiertes Lichtblatt, das quer oder schräg durch die Probe läuft. Die Detektion erfolgt mit einem 90 Grad zu dem Lichtblatt stehenden Objektiv mit möglichst hoher numerischer Apertur (NA). Man nannte diese Mikroskopie zunächst SPIM (Single Plane Illumination Microscopy). Im Vergleich zur konfokalen Fluoreszenzmikroskopie kommt die Lichtblatt- beziehungsweise SPI-Mikroskopie mit einer erheblich geringeren Laserleistung aus. Das schont die Proben und gewährleistet, dass man lebende Zellen über einen längeren Zeitraum beobachten kann.

Die Lichtblatt-Mikroskopie wurde daher zum Inbegriff der probenschonenden Fluoreszenzmikroskopie. Allerdings lag die Auflösung nur in der Größenordnung von Mikrometern (*Science* 5686: 1007-09). Damit ließen sich Gewebe und kleine Organismen wie Embryonen oder Larven prima darstellen – für den Blick in die Zelle war die Auflösung aber bei Weitem nicht gut genug. Das änderte sich erst, als die Gruppe um Eric Betzig am Janelia Research Campus des Howard Hughes Medical Institute für die Belichtung statt eines gewöhnlichen Gauss-Strahls einen sogenannten Bes-



Eine australische Gruppe beobachtete mit dem Lattice-Lightsheet-Mikroskop, wie Malaria-Erreger (blau) in Erythrozyten eindringen.

Foto: WEHI

sel-Strahl verwendete. Ein Bessel-Strahl hat eine spezielle Wellenform, die sich mit der Ausbreitung nicht ändert – anders als das Licht eines Gauss-Strahls, dessen Querschnitt entlang der Ausbreitungsachse variiert. Damit ließ sich die Auflösungsgrenze auf 300 Nanometer drücken und auch das Lichtblatt-Mikroskop war in der subzellulären Dimension angekommen (*Science* 346: 1257998).

### Abbildung schneller Prozesse

Die neue Technologie erhielt den Namen Lattice Lightsheet Microscopy. Sie ist so schnell, dass man mit ihr auch rasch ablaufende biologische Prozesse mikroskopisch verfolgen und abbilden kann. „Das war super, jeder wollte dann ein Lattice-Lightsheet-Mikroskop haben“, sagte vor drei Jahren Markus Sauer von der Universität Würzburg, Spezialist für höchstauflösende Mikroskopie, in ei-

nem Gespräch mit *Laborjournal* (LJ 10/2020 ab Seite 58).

Nach kurzer Zeit konnte man LLS-Mikroskope in verschiedenen Set-ups kaufen. Diese verwendeten noch Tauchobjektive für Beleuchtung und Detektion, die von oben mit der Probe in Kontakt treten. Zudem war das Sehfeld recht klein und der Probenträger nur 5 x 5 Quadratmillimeter groß. „Dadurch kann es zur Kontamination der Probe während längerer Beobachtungszeiten kommen“, erklärt Ralf Wolleschensky von der Firma Zeiss.

Er ist einer von drei Physikern, die sich vor zehn Jahren daran machten, eine Lösung für dieses Problem zu finden. Wolleschensky, Jörg Siebenmorgen und Thomas Kalkbrenner setzten auf einen inversen Aufbau. Inverse Mikroskope sind Standardgeräte in der Zellbiologie. Man mikroskopiert von unten und kann die lebenden Zellen in üblichen Probenträgern präparieren.

„Das neue Lattice Lightsheet 7 (LLS 7), für das wir den Zukunftspreis bekamen, ist ein inverses Mikroskop. Man kann daher alle zellbiologischen Experimente mit lebenden Zellen, die man mit einem gewöhnlichen inversen Fluoreszenzmikroskop machen kann, einfach übertragen“, erklärt Wolleschensky. Es ist auch nicht wie früher nötig, die Proben in spezielle Medien einzubetten.

Der Aufbau erfordert aber eine besondere Optik. Da das zur Detektion verwendete Objektiv schräg unter der Probe sitzt, erfolgt auch die Abbildung schräg durch das Probengefäß. Aus physikalischen Gründen führt diese Anordnung zu schweren Bildfehlern, die Abbildung wird unscharf.

Die Tüftler bei Zeiss statteten das Mikroskop daher mit sogenannten Freiform-Objektiven aus. Im Gegensatz zu gewöhnlichen Linsen, die eine kugelförmige Oberfläche mit einheitlichem Radius entlang der optischen Achse haben, kann man Freiform-Objektive mit unterschiedlichen Radien gestalten. Die Oberflächen der Objektive sind also nicht kugelförmig geschliffen, sondern so, dass die Abbildungsfehler und Verzerrungen optisch korrigiert werden. Damit lassen sich auch die unterschiedlichen Dicken von Zellkultur-Gefäßen und Multiwellplatten kompensieren.

## Know-how von Kollegen

„Die Technologie zur Herstellung der Freiform-Objektive stammt aus der Halbleitertechnik-Sparte von Zeiss. Wir konnten deshalb auf viel Know-how zurückgreifen“, so Wolleschensky. Abhängig von der Wellenlänge des verwendeten Lasers und den Fluorophoren erhält man gestochen scharfe Bilder mit einer maximalen Auflösung von 300 Nanometern.

Das Gerät ist noch nicht lange auf dem Markt. Es existieren aber schon erste hochkarätige Publikationen, die seinen Einsatz beschreiben (*Nature Commun.* 13: 4400). Forscher vom Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research in Parkville (Australien) benutzten eine frühe Version des Instruments, um zu beobachten, wie sich der Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* vermehrt. In 4D – also dreidimensional und zeitaufgelöst – dokumentierten sie in hoch aufgelösten Bildern, wie Erreger aus infizierten Erythrozyten herausreten, um sich zu vermehren. Die Forschergruppe beobachtete mikroskopisch den gesamten Prozess der Gametogenese – einem Teil des sehr komplexen Entwicklungszyklus des Parasiten. Das war vorher noch niemandem gelungen.

Die australische Gruppe stellte fest, dass Defekte im *DPY19*-Gen die Gametogenese stoppen. Die infizierten Blutzellen platzen in der Mücke nicht, was die Vermehrung der Plasmodien in diesem Wirt unterbindet. *DPY19* ist

eine Tryptophan-C-Mannosyl-Transferase im Endoplasmatischen Retikulum des Parasiten. Möglicherweise ergibt sich daraus ein neuer Therapieansatz.

## Freisetzung von Viren im Blick

Auch am Zentrum für strukturelle Systembiologie in Hamburg ist ein mit drei Lasern ausgerüstetes LLS 7 im Einsatz. Felix Flomm *et al.* beobachteten damit die Freisetzung von humanen Cytomegalie-Viren aus infizierten Zellen (*PLoS Pathog.* 18(8): e1010575). Dank der geringen Phototoxizität der Technologie war es möglich, über eine Stunde lang alle 15 Sekunden 3D-Scans der Zellen zu machen.

Ein weiterer Anwender der ersten Stunde ist Sauer. Er „filmte“ mit seinem LLS 7, wie sich CAR-T-Zellen über Krebszellen hermachen. „Das genaue Verständnis der Wechselwirkung zwischen CAR-T- und Tumorzellen ist für die Optimierung der personalisierten Immuntherapie hinsichtlich Effektivität und minimalen Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung“, wird Sauer in der Pressemeldung von Zeiss zitiert. „Hierbei kann insbesondere die Einzelmolekül-empfindliche Lattice-Lightsheet-Mikroskopie wichtige Beiträge leisten.“ In einer E-Mail bestätigt er *Laborjournal*, dass das inverse Lattice-Lightsheet-Mikroskop exakt das tue, was der Hersteller verspreche.

Technische Entwicklung bedeutet auch, dass man nach Optimierungen sucht. Auch das LLS 7 soll noch besser werden. Wolleschensky: „Wir fügen aktuell eine zweite Kamera hinzu, damit man noch mehr Fluorophore gleichzeitig beobachten kann. Und wir arbeiten daran, die bei dieser Mikroskopie anfallenden gigantischen Daten-Mengen noch schneller zu visualisieren und zu analysieren.“ Ein Gigabyte pro Sekunde produziert das LLS 7. Das ist viel, meinen Biologen. Doch wenn man Astrophysiker fragt, grinsen die nur: Sie müssen hundertmal so große Datenmengen abspeichern. Vielleicht sollte man diese Expertise „anzapfen“? „Da kann man sicher noch was lernen“, sagt Wolleschensky, gibt aber zu bedenken: „Die Astrophysiker verwenden teure Rechencluster zum Handling der Daten. Wir müssen da eher sicherstellen, dass es für den typischen Nutzer noch erschwinglich bleibt.“

Wer das neue Instrument ausprobieren will, muss gut situiert sein. Obwohl es mit 60 x 60 Zentimetern Standfläche viel kleiner ist, kostet es so viel wie ein Einfamilienhaus. Das Instrument ist voll automatisiert und muss nicht justiert werden. „Man muss kein Physiker sein, um dieses Mikroskop zu bedienen, das kann jeder Biologe“, beruhigt Wolleschensky.

Also anschalten, Probe rein, und es kann losgehen.

Karin Hollricher

neofroxx  
Für ein grüneres Labor

Unsere Chemikalien  
sind die Zutaten

für Deinen Erfolg -

Besuche jetzt  
unsere **Website**  
und bestelle Deine  
**Wunschprodukte**  
bequem per E-Mail.



www.neofroxx.com



Ich kenne da einen Trick...

## Gele ohne Trockenrisse

Gele, die nach dem Trocknen wie ein Kunstwerk aus blauen Keramikscherben aussehen, sind für die Archivierung nicht mehr ganz so gut geeignet. Mit einer optimierten Trocknungslösung kann man das Malheur vermeiden.

Scherben bringen Glück. Das mag man sich im Geheimen wünschen, wenn Porzellan zerdeppert – aber sicher nicht, wenn das Proteingel nur noch aus Bruchstücken besteht. So alt wie die Protein-Gelelektrophorese ist auch die leidige Geschichte von Brüchen während oder nach der Gel-Trocknung. Im schlimmsten Fall ähnelt das getrocknete Gel der Glasscheibe einer Bushaltestelle, die mit einem Hammer malträtirt wurde. Wer sein Experiment für die Ewigkeit erhalten will, macht vorsichtshalber vor der Trocknung ein Foto des gefärbten Gels, auch wenn die Banden da noch nicht so schön scharf sind. Man weiß ja nie.

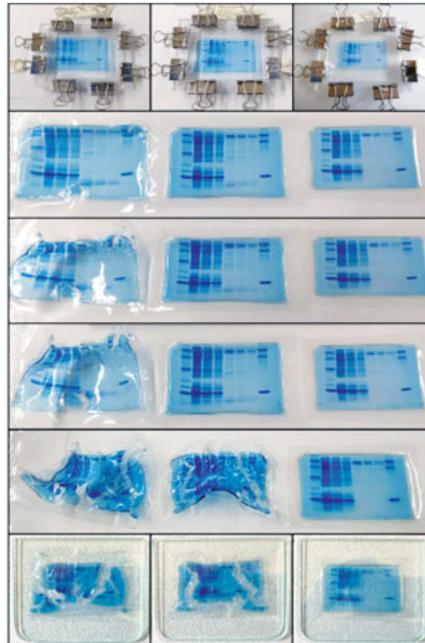
Das Risiko zerbröselnder Gele steigt mit zunehmender Polyacrylamid (PA)-Konzentration, der Dicke des Gels sowie dessen Größe. Für die Zubereitung der Gel-Trocknungslösungen kursieren diverse Protokolle, die meisten setzen auf ein Gemisch aus Ethanol und Glycerin. Getrocknet wird das Gel entweder unter Vakuum in einem beheizbaren Trockner oder an der Luft, indem das Gel zwischen zwei poröse, Luft-durchlässige Cellophan-Blätter gelegt und in einen Rahmen gespannt wird.

Rafael Pérez-Ballesteros Gruppe an der Texas A&M University-Kingsville war mit keinem der Protokolle wirklich glücklich und machte sich unter Federführung des Erstautors Kristan Gomez auf die Suche nach einer zuverlässigeren Methode für die Gel-Trocknung (*Biotechniques* 74: 113-18).

### Provozierte Risse

Seine Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen bewaffneten sich mit Cellophan-Folien sowie Trocknungsrahmen und inkubierten zehnprozentige PA-Gele mit einer Dicke von 1,5 Millimetern nach der fünfzehnstündigen Coomassie-Färbung systematisch in verschiedenen Ethanol-Glycerin-Mischungen. Mit der Pinzette oder durch seitliches Anschneiden führten sie kleine Macken in die Gele ein, die während der Trocknung Brüche provozieren oder sich ausdehnen sollten.

In einer Mischung aus 40 Prozent Glycerin und 20 Prozent Ethanol getrocknete Gele überlebten im Trocknungsrahmen zwar einen Tag unbeschadet, fielen aber beim Aus-



SDS-PAGE-Gele getrocknet in 10 Prozent Glycerin (l.), 10 Prozent Glycerin und 20 Prozent Ethanol (m.) sowie 40 Prozent Ethanol.

Foto: Gomez et al.

spannen entzwei. Mit der vom Hersteller der Trocknungsrahmen empfohlenen Lösung aus 10 Prozent Glycerin und 20 Prozent Ethanol brachen die Gele schon während der Trocknung. Halbwegs glimpflich kamen sie in einer zwanzigprozentigen Ethanol-Lösung ohne Glycerin davon. Ein kleinerer Riss entstand beim Trocknen, verschlimmerte sich aber nach dem Ausspannen nicht weiter.

So etabliert Glycerin in Trocknungslösungen für PA-Gele sein mag, so sehr muss man es angesichts dieser Beobachtungen hinterfragen. Wenn schon eine zwanzigprozentige Ethanol-Lösung zu beinahe rissfreien Gelen führt, könnte dann eine höherprozentige nicht noch effektiver sein? Die Texaner konnten diese Frage mit einem klaren „Ja“ beantworten, nachdem sie einige Gele in zwanzig- oder vierzigprozentigem Ethanol ohne Glycerin getrocknet hatten. In vierzigprozentigem Ethanol traten keine Risse auf, selbst wenn die Gele 15 Prozent PA enthielten und 1,5 Millimeter dick waren. Auch größere Exemplare

mit Kantenlängen von 15,4 x 13,1 Zentimetern blieben heil.

Das Protokoll der Gruppe eignet sich für SDS-haltige und native Gele. Die Gele werden zunächst eine Stunde in der Trocknungslösung inkubiert. Je nach Zusammensetzung der Lösung schrumpfen sie ein wenig. In vierzigprozentigem Ethanol am stärksten, zum Beispiel von der ursprünglichen Größe von 5,7 x 8,7 Zentimetern auf 4,5 x 7,1 Zentimeter. In einer Mischung aus zehn Prozent Glycerin und zwanzig Prozent Ethanol jedoch nur um wenige Millimeter, in zehnprozentigem Glycerin dehnen sie sich aus.

### Besser ohne Glycerin

Die Gele werden anschließend zwischen zwei nasse Cellophan-Blätter gelegt und bis zu 72 Stunden eingespannt an der Luft getrocknet. Dass die Gele in vierzigprozentigem Ethanol ohne Brüche trocknen, erklären sich die Forscher und Forscherinnen durch das starke Schwinden der Gele vor dem Trocknen. Heikel wird es nach ihrer Meinung, wenn die Gele während der Trocknung schrumpfen. Gele, die in vierzigprozentigem Ethanol schon gehörig Flüssigkeit verloren haben, sind diesem Risiko deutlich weniger ausgesetzt. Glycerin gänzlich wegzulassen, hat einen weiteren Vorteil, denn es hält die Feuchtigkeit und verzögert den Trocknungsprozess damit nur unnötig.

Luftblasen im Gel sollte man sowieso tunlichst vermeiden. Wer sie partout nicht weg bekommt, kann sie mit der Methode entfernen, die im Artikel „Löcher gegen Trockenrisse“ auf *LJ online* (17.02.2021) beschrieben wird. Die Trockenlösung besteht hier aus 65 Prozent Methanol und 0,5 Prozent Glycerin, die Trocknung findet in einem selbst gefertigten Lochplattentrockner statt, der Blasen noch während der Trocknung eliminiert.

Andrea Pitzschke

#### Sie kennen auch einen guten Labortrick?

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

Bitte mailen Sie an: [hz@laborjournal.de](mailto:hz@laborjournal.de)

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

# Code im Sack



20 €

[laborjournal.de](http://laborjournal.de) ⇨ service ⇨ shop



## Durchstarten in der Life-Science-Industrie (11)

# Was macht eigentlich ein Distributor Manager?



*Die Position des Distributor Managers in der Life-Science-Industrie ist etwas für Tausendsassas. Wer es liebt, naturwissenschaftliche Expertise, analytisches Denken, strategisches Handeln, gute Kommunikationsfähigkeit und Offenheit für Menschen und Kulturen zu kombinieren, und darüber hinaus ein bisschen „Performance-Pressure“ als Kick empfindet, den kann dieser Job richtig glücklich machen.*

Auch ich selbst war zwischendrin mal „Distributor Managerin“. Wie kam's? Ich rekapituliere mal kurz den ganzen Weg: Im Rahmen meiner Promotion an der Universität Mainz untersuchte ich mit elektrophysiologischen Methoden die visuelle Informationsverarbeitung der Stimuli Farbe und Bewegung im Tectum opticum des Goldfisches. Im Anschluss an meine Promotion beschäftigte ich mich als Postdoc an der Goethe-Universität Frankfurt mit Fragen zur neuronalen Plastizität und Neurodegeneration bei der Alzheimer-Krankheit. Mein erster Job in der Life-Science-Industrie war Wissenschaftlerin in der *In-vivo*-Abteilung eines Auftragsforschungsunternehmens. Dort habe ich zum Beispiel Implantationsstudien an Göttinger Minipigs im Kundenauftrag durchgeführt. Auf meiner zweiten Station war ich Projektmanagerin bei einem Unternehmen, das im Auftrag von Biotech- und Pharmaunternehmen genetisch veränderte Zelllinien zur Erzeugung therapeutischer Proteine hergestellt hat. Und in meinem dritten Job arbeitete ich als Distributor Managerin bei einem Unternehmen, das primäre humane Zellen und korrespondierende Spezialmedien hergestellt und weltweit vertrieben hat. Heute bin ich Geschäftsführerin in meinem eigenen Unternehmen mit rund fünfzig Mitarbeitenden.

Ich zähle diese Stationen aus meiner bisherigen Laufbahn auf, um einen Punkt herauszuarbeiten: Alle diese Positionen unterschieden sich sehr stark voneinander, und ausnahmslos alle Positionen – sei es an der Universität oder in der Industrie – haben mir sowohl inhaltlich als auch operativ riesigen Spaß gemacht. Es gibt aber etwas, das mir persönlich beim Arbeiten in der Industrie noch den Extrakick in der Wahrnehmung von Selbstwirksamkeit und Freude an der Arbeit beschert. Bei den Jobs in der Industrie reizt mich besonders, dass sie eben nicht nur inhaltlich und fachlich span-

nend sind – vielmehr hat es mich immer stimuliert zu sehen, dass ich mit meiner Arbeit einen direkten Beitrag zum Unternehmenserfolg leisten kann.

Unter diesem Aspekt empfand ich neben meiner jetzigen Rolle als Unternehmerin die Position des Distributor Managers tatsächlich als besonders „thrilling“: Da man damit sowohl im strategischen als auch operativen Vertrieb angesiedelt ist, ist man ganz nah dran an allen betriebswirtschaftlichen Zahlen und Themen – und man sieht sofort anhand von Umsatz und Position am Markt, welchen Einfluss das eigene Tun auf den Unternehmenserfolg hat. Man kann tatsächlich „ausrechnen“, welchen monetären Mehrwert die eigene Arbeit dem Unternehmen bringt – und es ist ein cooles Gefühl, den eigenen Erfolg so klar messen zu können.

Dazu kommt noch etwas anderes. Ein Job ohne Bezug zur Naturwissenschaft – etwa ausschließlich im Vertrieb – wäre dauerhaft nichts für mich gewesen. Am Ende ging es mir immer darum, auch meine naturwissenschaftliche Expertise einzubringen, um die Kunden aus Pharmaindustrie und Universität bei ihrer wissenschaftlichen Arbeit zu unterstützen – und somit ein wenig zum wissenschaftlichen Erkenntnisfortschritt oder zur Weiterentwicklung von Diagnostika, Medikamenten und Therapien beizutragen.

Der „Distributor Manager“ erfüllt das. Man kann alles haben: die Kombination von Betriebswirtschaft und Naturwissenschaft, das Unternehmen voranbringen und gleichzeitig die Wissenschaft unterstützen. Ein zusätzlicher Reiz ist, dass sich das Distributoren-Management sehr oft im internationalen Raum abspielt – dass man dadurch Kontakte in alle Welt aufbaut und so nochmals Zusammenhänge in viel größerem Kontext kennenlernt.

So, aber jetzt dann systematisch:

## Was ist Distributoren-Management überhaupt?

Hier müssen wir gleich mit einem Hinweis starten: Distributionsmanagement, Distributoren-Management und Distributionslogistik gehören zwar demselben Bereich an, sind aber nicht das Gleiche:

» Unter **Distribution** versteht man in der Betriebswirtschaftslehre die systematische Verteilung von Gütern oder Dienstleistungen vom Hersteller zum Endkunden.

» **Distributionsmanagement** umfasst alle Prozesse und Maßnahmen innerhalb von Marketing und Vertrieb, die notwendig sind, damit der Kunde Kenntnis vom Unternehmen und seinem Produktangebot hat, ein Verkaufsakt zustande kommt und das Produkt schließlich auch den Kunden erreicht.

» Die **Distributionslogistik** ist dann ein Unterprozess in dieser Reihe, in dem es tatsächlich um die physische Verteilung, also die Lagerung, den Transport und die Zustellung des Produkts zum Kunden geht.

Um das Unternehmen und das Produktportfolio in den verschiedenen Zielmärkten und bei unterschiedlichen Kundensegmenten bekannt zu machen sowie um die Distribution beziehungsweise den Absatz zu gewährleisten, nutzt man verschiedene Absatzkanäle – neudeutsch: Channels. Die beiden Hauptkategorien bilden hier der direkte und der indirekte Vertrieb, mit jeweils verschiedenen Unterkategorien.

Beim direkten Vertrieb verkauft das Unternehmen seine Produkte mit einem eigenen Vertriebsteam in direkter Interaktion an die Kunden. „Direkt“ bedeutet nicht zwangsweise, dass alle Verkaufsakte über den Außendienst nur von Gesicht zu Gesicht zustande kommen. Zu den Werkzeugen des Direktver-

etriebs gehören etwa auch Online-Shops auf der eigenen Website oder eigene Verkaufsfilialen. Verkaufsfilialen sind in der Life-Science-Branche allerdings eher selten – ehrlich gesagt, kenne ich keine.

Für den indirekten Vertrieb nutzt das Unternehmen andere, rechtlich selbstständige Unternehmen oder Handelsvertreter für den Vertrieb seiner Produkte. Handelt es sich um ein Unternehmen, das als Zwischenhändler fungiert, spricht man auch von einem Distributor.

Hierbei gibt es verschiedene Vertragsformen. In der Nahrungsmittel- und Kleidungsbranche ist es meist so, dass die Groß- und Einzelhändler selbst das Eigentum an den Produkten über Einkauf erwerben – mit dem Ziel, diese zu einem höheren Preis weiterzuverkaufen. Händler können aber auch als Kommissionäre arbeiten: Sie übernehmen das Produkt für eine bestimmte Zeit, um den Verkauf zu organisieren, können aber nach Ablauf einer bestimmten Frist die nicht verkaufte Ware an den Hersteller zurückgeben. Handelsvertreter und Makler dagegen erwerben keinerlei Eigentum. Sie vermitteln lediglich im Auftrag des Herstellers den Verkauf des Produkts an den Kunden und erhalten eine Provision. In der Life-Science-Industrie werden zwar alle Vertragsformen genutzt, häufig wird aber auf Kommissionsbasis oder nach dem Prinzip „Order-on-Demand“ gearbeitet.

Ein Distributor Manager managt nun diese Zwischenhändler, was man dann eben Distributoren-Management nennt.

## Wie kann der Job des Distributor Managers in der Life-Science-Branche aussehen?

Damit wir uns hier nicht in Lehrbuch-Definitionen verlieren, wenden wir uns einem konkreten Beispiel zu. Wir stellen uns vor, dass wir auf Stellensuche sind und sinngemäß folgende Stellenanzeige im *Laborjournal* lesen:

*„Wir sind SellaCell, ein Produzent und Anbieter von humanen mesenchymalen Stammzellen und den dazugehörigen Differenzierungsmedien. Weltweit bedienen wir Kunden aus Pharma, Biotech und öffentlichen Forschungseinrichtungen mit unseren Qualitäts-Produkten. In Deutschland haben wir einen Marktanteil von 35 Prozent und treten über unser eigenes Vertriebsteam mit unseren Kunden in Kontakt. In allen anderen Ländern arbeiten wir sehr eng mit unseren Distributionspartnern zusammen. Im japanischen Markt sind wir bislang noch nicht vertreten. Daher suchen wir einen Distributor Manager, der für uns den japanischen Markt über einen Distributor erschließt.“*

*Zu Ihren Aufgaben gehört:*

- » *Analyse des japanischen Marktes*
- » *Evaluierung potenzieller Distributionspartner und anschließendes Onboarding eines Distributors in Japan*
- » *Strategisches Management des Distributors inklusive Sicherstellung der Umsatzziele*
- » *Produkt- und Anwendungsschulungen beim Distributor und bei Kunden vor Ort*
- » *Erstellung von Vorträgen und Produktinformationsmaterial für den Distributor und die japanischen Kunden*
- » *Unterstützung des Distributors bei der Reklamationsbearbeitung und im Tech-Support*

*Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung!“*

In unserem Gedankenspiel haben wir Glück, denn wir wurden eingestellt und machen uns sofort an die Arbeit. Als Grundlage für alle weiteren Aufgaben und Prozesse benötigen wir zunächst eine Marktanalyse des japanischen Marktes für humane mesenchymale Stammzellen. Nach der Datenlage entscheiden wir zunächst, ob ein Markteintritt überhaupt Sinn ergibt. Wenn wir feststellen, dass der Markt genügend Potenzial für unsere Produkte bietet, entwickeln wir auf Grundlage der erhobenen Daten aus der Marktanalyse eine Marketing- und Vertriebsstrategie, die wir zusammen mit dem Distributor weiterentwickeln und umsetzen können. Zu Marktanalyse gehören mindestens die Analyse der folgenden Parameter: Zielmarkt (der Zielregion), Marktvolumen und Marktwachstum sowie Wettbewerber und Kunden.

Da es sich bei mesenchymalen Stammzellen (MSC) um ein extremes Nischenprodukt handelt, ist das Ergebnis der Zielmarktanalyse in der Zielregion schon vor der eigentlichen Recherche recht klar umrissen. Zumindest für uns als Naturwissenschaftler ist klar, welche Zielgruppen solche Zellen verwenden: die im japanischen Markt forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen sowie Universitätsinstitute mit Schwerpunkt in biologischer und pharmazeutischer Forschung. Herausfinden müssen wir noch, ob es im Markt auch außeruniversitäre Institute mit staatlicher Förderung gibt – analog etwa zu unseren Max-Planck-, Helmholtz-, Leibniz- und Fraunhofer-Instituten; und ob darüber hinaus vielleicht die Kosmetik- oder Medizintechnikindustrie auch an oder mit mesenchymalen Stammzellen forschet.

Mit diesem Schritt gehen wir auch gleich in eine etwas genauere Kundenanalyse über und erstellen eine Liste der universitären Biologie- und Pharmazie-Institute – sowie eine weitere mit den forschenden Pharma-, Biotech-, Medizintechnik- und Kosmetikunternehmen, sofern diese mit MSCs arbeiten. Ebenso hinterlegen wir zu den größeren potenziellen Kunden gleich schon mal relevante Daten in einer Datenbank – beispielsweise das jeweilige Investitionsvolumen in die Forschung. Damit verschaffen wir uns zugleich eine größere Datenbasis zur Ermittlung der Marktgröße und des Marktwachstums. Außerdem haben wir dadurch auch schon eine Adressliste mit potenziellen Kunden (sogenann-



te „Leads“) erstellt, die wir einem potenziellen Distributor für den Kundenkontakt übergeben können.

Als Nächstes gehen wir die Bestimmung des Marktvolumens und des Marktwachstums gezielt an – was insbesondere für die Entwicklung einer Sales- und Marketingstrategie relevant ist. Bei der Bestimmung der Marktgröße handelt es sich meistens um eine Schätzung und umfasst salopp gesagt den möglichen Umsatz, den ich generieren könnte, wenn alle potenziellen Kunden am Markt bei mir kaufen würden. Damit diese Schätzung so genau wie möglich wird, sollte man immer mehrere Parameter zu Rate ziehen. Im vorliegenden Beispiel könnte man folgende Parameter wählen:

(i) das Bruttoinlandsprodukt Japans zur Abschätzung der generellen Kaufkraft im Land;

(ii) Ausgaben des japanischen Staates für Bildung und Forschung (angegeben als Prozent vom Bruttoinlandsprodukt);

(iii) Anzahl der Veröffentlichungen zum Thema mesenchymale Stammzellen aus japanischen Forschungsinstituten;

(iv) Auswertung der Geschäftsberichte von japanischen Pharma- und Biotech-Unternehmen hinsichtlich der Investitionssummen in Forschung und Entwicklung mit mesenchymalen Stammzellen.

Zum Beispiel könnten hierbei alle Daten darauf hindeuten, dass das Marktvolumen für mesenchymale Stammzellen in Japan bei sechs Millionen Euro liegt. Dies wäre dann unsere Bezugsgröße für alle weiteren Berechnungen.

Um das Marktwachstum zu bestimmen, betrachten wir rückwirkend die Entwicklung der analysierten Parameter über die letzten fünf Jahre und extrapolieren diese in die Zukunft. Sagen wir, in unserem Fall deutet unsere Analyse darauf hin, dass der Markt für mesenchymale Stammzellen jährlich um 30 Prozent wächst.

Demnach befinden wir uns also in einem Markt mit einer ordentlichen Größe für ein Nischenprodukt wie unsere mesenchymalen Stammzellen. Vor allem die Wachstumsrate ist vielversprechend, sodass wir hier gute Chancen auf Umsatz sehen. Schließlich ist es einfacher, sich in einem wachsenden Markt mit stetig neu hinzukommenden Stammzell-Anwendern zu etablieren, die ich von meinen Produkten überzeugen kann, als sich in einem stagnierenden Markt zu bewegen, in dem meine einzige Chance auf Umsatz ist, womöglich bereits etablierten Konkurrenten die Kunden abzuwerben.

Auch in einem wachsenden Markt muss ich jedoch eine Wettbewerbsanalyse vornehmen, da ich mich bestmöglich von der Kon-



kurrenz absetzen muss, um potenzielle Kunden zu überzeugen. Dazu muss ich die Konkurrenz aber auch kennen. Wir recherchieren also, welche anderen Unternehmen im japanischen Markt mesenchymale Stammzellen vertreiben – und wir evaluieren, wo deren Stärken und Schwächen bezüglich Produktqualität, Kundenservice, Liefertreue und nicht zuletzt Logistik von temperatursensitiven Zellprodukten liegen. Wir versuchen, auch den jeweiligen Marktanteil der Konkurrenten zu bestimmen, denn gegen Konkurrenten mit sehr großem Marktanteil und hohem Bekanntheitsgrad bei den Kunden muss man eine andere Marketingstrategie einsetzen als gegen Konkurrenten mit kleinem Marktanteil.

### Analysen über Analysen

Darüber hinaus führen wir ein sogenanntes Price-Benchmarking durch – das heißt, wir evaluieren, mit welcher Preisstrategie diese Unternehmen ihre Produkte am Markt verkaufen. Da in unserem Gedankenexperiment die Auswertung sämtlicher Daten aus den Internetauftritten und Produktkatalogen der Unternehmen wie auch das Kunden-Feedback und die Tests der Konkurrenz-Produkte in unserem Labor zeigen, dass unsere mesenchymalen Stammzellen in unseren Medien deutlich stabiler differenzieren als die Zellen der Konkurrenz, planen wir schließlich eine Hochpreisstrategie für den japanischen Markt.

Die im Rahmen dieser Marktanalyse erworbenen Daten führen wir in einer SWOT-Analyse zusammen. SWOT steht dabei für Strengths, Weaknesses, Opportunities und Threats. Wir evaluieren hierbei die Stärken und Schwä-

chen der eigenen Produkte und Prozesse – und stellen diese in einen Kontext mit den Chancen und Risiken am japanischen Markt.

Die SWOT-Analyse ist demnach notwendig, um die Chancen am Markt perfekt nutzen zu können und um auf mögliche auftretende Risiken rechtzeitig und sinnvoll reagieren zu können.

Was heißt das für unser Gedankenexperiment? Unsere größten Stärken sind die hohe Differenzierungsrate und die hohe Stabilität der Differenzierung unserer Zellen in Verbindung mit unseren Medien. Unsere größte Schwäche ist, dass wir in Japan vollständig unbekannt sind und wir noch keine Kontakte in Japan haben. Die größte Chance wiederum liegt in der hohen Wachstumsrate für mesenchymale Stammzellen am japanischen Markt. Und die größte Bedrohung ist, dass der japanische Markt nicht offen sein könnte für Zellhersteller aus Deutschland – sowie dass in der Logistik Probleme auftreten könnten, die die Qualität unserer temperatursensitiven Produkte gefährdeten.

Die Ergebnisse dieser SWOT-Analyse verwendet man letztlich auch für die Formulierung von Verkaufsargumenten zugunsten der eigenen Produkte beim Kunden. Auch können die Ergebnisse an die Forschung und Entwicklung (R&D) sowie ans Management zurückgespielt werden, um Produktverbesserungen oder Prozessoptimierungen anzustoßen.

Auf Grundlage der Ergebnisse der Markt- und SWOT-Analyse leiten wir jetzt unsere Marketing- und Vertriebsziele für den japanischen Markt ab: Wir möchten den japanischen Markt mithilfe eines Distributors erschließen. Im ersten Jahr geht es um die Schaffung einer generellen „Brand Awareness“ und um die Generierung erster Umsätze in Höhe von 1 bis 2 Prozent des Marktanteils – also in Höhe von 60.000 bis 120.000 Euro. Im Laufe der nächsten fünf Jahre möchten wir eine Steigerung des Marktanteils auf 15 Prozent und somit mindestens einen Umsatz von 900.000 Euro erreichen – eher mehr, da der Markt ja wächst.

Da wir selbst jedoch keinen direkten Zugang zum japanischen Markt haben, möchten wir nun einen Distributionspartner in Japan finden. Bevor wir in die Evaluation von potenziellen Partnern gehen, müssen wir uns aber klarmachen, nach welchen Kriterien wir unseren Partner aussuchen möchten. Dabei dürfen wir nicht vergessen, dass eine Partnerschaft keine Einbahnstraße ist: Auch der Distributor muss uns als Lieferanten und Partner bewerten – und insbesondere prüfen, ob wir ihm einen Mehrwert für sein Business liefern können. Folglich müssen wir uns auch selbst gut präsentieren.

Als wichtigste Kriterien legen wir fest, dass der Distributor schon über Erfahrung im Zell-

kulturmarkt verfügen soll, dass er aber keine mesenchymalen Stammzellen im Portfolio haben soll, um eine direkte Konkurrenzsituation beim Distributor selbst zu vermeiden. Da indes die Logistik ein sehr sensibles Thema ist, sollte er bereits Erfahrung mit dem Import von temperatursensitiven Life-Science-Produkten aus Europa nach Japan haben. Überdies sollte er bei den für uns relevanten Zielkunden in Japan bekannt sein und einen guten Zugang zu ihnen haben. Da uns selbst Kundenbetreuung und Tech-Support sehr wichtig sind, sollte er hier ebenfalls seine Priorität haben. Und schließlich wünschen wir uns eine Partnerschaft auf Augenhöhe, in der man vertrauensvoll und transparent zusammenarbeitet.

Im Rahmen einer Internetrecherche und von Messebesuchen spüren wir potenzielle Distributionspartner auf, und mithilfe der zuvor bestimmten Parameter und einer Entscheidungsmatrix beschließen wir, drei Distributoren zu kontaktieren. In unserer E-Mail zur Kontaktaufnahme stellen wir uns und unsere Produkte vor – und unter Verweis auf unsere Marktanalysedaten beschreiben wir, welche gemeinsamen Möglichkeiten wir sehen. Wir betonen aber auch, dass unsere Kenntnisse vom japanischen Markt nur auf reiner Recherchearbeit beruhen – und dass wir auf der Suche nach jemandem sind, der den japanischen Markt aus erster Hand gut kennt und somit ein starker Vertriebspartner für uns sein kann.

Im weiteren Mail- und Videocall-Kontakt stellt sich heraus, dass zwei der Distributoren gut zu uns zu passen scheinen. Wir organisieren eine Reise nach Japan, um beide poten-

ziellen Partner sowie die Gegebenheiten vor Ort besser kennenzulernen. Dabei prüfen wir auch die Lagerhaltung im temperatursensitiven Bereich und besprechen vertragliche Rahmenbedingungen. Nach unserer Rückkehr bestimmen wir einen Favoriten für unsere Zusammenarbeit – und wir haben Glück: Unser Favorit möchte auch gerne mit uns zusammenarbeiten.

Gemeinsam gehen wir in die Finalisierung des Vertrages und vereinbaren unter anderem eine Marge von 30 Prozent des Verkaufspreises für den Distributor. Auch legen wir fest, dass wir den Distributor bei der Reklamationsbearbeitung und im Tech-Support aus der Ferne unterstützen werden, damit dieser sich auf den Verkauf konzentrieren kann. Zusammen reevaluieren wir unsere Marktanalyse, um unsere Daten mit dem umfangreichen Marktwissen des Distributors zu ergänzen und so ein noch realistischeres Bild der Marktlage zu erhalten. Auf Grundlage dieser Ergebnisse verfeinern wir die Marketing- und Vertriebsziele und bekennen uns gegenseitig dazu, die Ziele gemeinsam erreichen zu wollen.

Ein konkreter Maßnahmenkatalog, der auch einen Promotionsplan für die nächsten zwölf Monate enthält, rundet den gemeinsamen Marketing- und Vertriebsplan ab. Der Distributor verpflichtet sich, immer bis zum fünften Arbeitstag eines Monats die Ergebnisse des Vormonats an uns zu übermitteln. Wir selbst stellen quartalsweise ausführliche Berichte zusammen. Diese Reports besprechen wir in Videocalls, in denen wir gemeinsam evaluieren, ob die vereinbarten Maßnahmen zum

gewünschten Erfolg führen. Sollten die Ergebnisse hinter den Erwartungen zurückbleiben, passen wir die getroffenen Maßnahmen an, um den gemeinsamen Erfolg sicherzustellen.

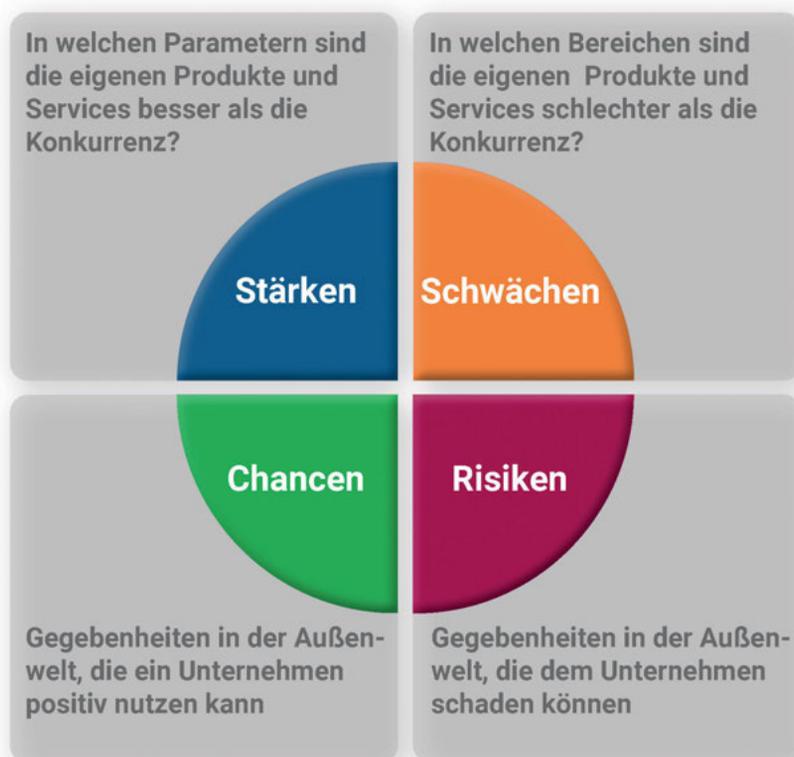
Und damit sollte es dann konkret losgehen können ...

## Take-Home-Message

1) Die Position des Distributor Managers in einem Unternehmen der Life-Science-Branche ist perfekt für Naturwissenschaftler geeignet, da man als solcher sowohl die Produkte als auch die Bedürfnisse der Kunden versteht. Des Weiteren sind unsere naturwissenschaftlich trainierten Gehirne bestens geeignet für die Datenerhebungen, Auswertungen und Maßnahmen-Ableitungen im Rahmen der Marktanalyse, der Strategieentwicklung, des operativen Managements der Distributoren und des Maßnahmen-Controllings.

2) In unserem Artikel „Einstiegsjobs mit Potenzial“ (LJ 10/2022: 68-69) hatten wir eine breite Palette von Einstiegspositionen vorgestellt, die im Vertrieb und der Kundenbetreuung angesiedelt sind und Absolventen und Absolventinnen dadurch sehr schnell einen guten Einblick in betriebswirtschaftliche Zusammenhänge und Abläufe geben. Von dort aus kann man sich unter anderem in Richtung von Positionen im strategischen Vertriebsmanagement weiterentwickeln – wie zum Beispiel dem Distributoren-Management. Die Position des Distributor Managers kann wiederum eine Position sein, auf der man langfristig bleibt, da sie durch das gute Mischungsverhältnis aus operativen und strategischen Aufgaben viel Gestaltungsspielraum bietet. Sie kann aber auch als weitere Zwischenstation auf dem Weg in höhere Managementpositionen gesehen werden. Die Gehaltsspanne ist sehr breit – je nach Größe und Produktportfolio des Unternehmens, Anzahl der zu betreuenden Distributoren sowie Stand der eigenen Berufserfahrung liegt das Gehalt zwischen 60.000 und 120.000 Euro im Jahr plus 10 bis 20 Prozent Bonus.

3) Wer bemerkt hat, dass das strategische Vorgehen im Distributoren-Management demjenigen sehr ähnlich ist, das bei der Aufgabenbeschreibung des Produktmanagers vorgestellt wurde, hat recht. Eine Marktanalyse ist auch im Produktmanagement essentiell – genau genommen ist sie eigentlich die absolute Grundlage für alle strategischen Unternehmensentscheidungen. Wenn man also das Vorgehen bei einer Marktanalyse und vor allem auch die logischen Prinzipien dahinter verstanden hat, verfügt man schon über ein sehr solides Fundament an betriebswirtschaftlicher Denkweise.



# Kongresse, Tagungen, Symposia

## 2023

25.4.–28.4. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Brain Genome – Regulation, Evolution and Function** | Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-02](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-02)

26.4.–28.4. Linz (AT)  
**25. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES)** | Info: [www.oeges.at/veranstaltungen/jahrestagung-2023](http://www.oeges.at/veranstaltungen/jahrestagung-2023)

27.4.–28.4. Langen  
**Theme Day: The Next Frontiers in ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products Development)** | Info: [www.dg-gt.de/event-home](http://www.dg-gt.de/event-home)

28.4.–29.4. Berlin  
**Gemeinsame Jahrestagung SAE (Sektion Angewandte Endokrinologie) und der DGAE (Deutschen Gesellschaft für Angewandte Endokrinologie)** | Info: [www.endokrinologie.net/veranstaltung/sae-dgae-2023.php](http://www.endokrinologie.net/veranstaltung/sae-dgae-2023.php)

3.5.–5.5. Mainz  
**20th CIMT Annual Meeting – Europe's Cancer Immunotherapy Meeting** | Info: [www.meeting.cimt.eu](http://www.meeting.cimt.eu)

4.5. Saarbrücken/Online  
**HIPS 2023 – Symposium des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland** | Info: [www.hips.saarland/symposium](http://www.hips.saarland/symposium)

4.5.–6.5. Bad Staffelstein  
**Jahrestagung 2023 der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API)** | Info: [https://kinderimmunologie.de/?page\\_id=239](https://kinderimmunologie.de/?page_id=239)

5.5.–7.5. Bad Bevensen  
**Gemeinsame Fachtagung über Eintags-, Stein- und Köcherfliegen** | Info: [www.dgl-ev.de](http://www.dgl-ev.de)

6.5.–12.5. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Parkinson's Disease** | Info: [www.grc.org/parkinson-s-disease-conference/2023](http://www.grc.org/parkinson-s-disease-conference/2023)

8.5.–9.5. Halle (Saale)  
**8th Leibniz Plant Biochemistry Symposium 2023: Plants as Masters of Resilience – In memoriam Dierk Scheel (1950-2022)** | Info: [www.ipb-halle.de/forschung/symposien-und-kolloquien](http://www.ipb-halle.de/forschung/symposien-und-kolloquien)

9.5.–11.5. Hannover  
**Labvolution 2023: Die ganze Welt des Labors – Messe** | Info: [www.labvolution.de](http://www.labvolution.de)

9.5.–11.5. Limburg  
**Functional Micro- and Nanostructured Surfaces: From Biology to Biomimetics – Beilstein Nanotechnology Symposium 2023** | Info: [www.beilstein-institut.de/en/symposia/nanosurfaces](http://www.beilstein-institut.de/en/symposia/nanosurfaces)

9.5.–12.5. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: The Organism and its Environment** | Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-03](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-03)

10.5. Heidelberg  
**Contact 2023 – 22nd Life Science Job Fair** | Info: [www.biocontact.info/contact2023](http://www.biocontact.info/contact2023)

15.5.–17.5. Bad Herrenalb  
**22nd Transporter- and Barrier-Days** | Info: <https://sites.google.com/site/transportertage>

15.5.–17.5. Weimar  
**Himmelfahrtstagung on Bioprocess Engineering 2023 - Novel Production Routes and Processes for Biopharmaceuticals and Industrial Bioeconomy** | Info: <https://dechema.de/en/BioPro23.html>

15.5.–18.5. Heidelberg/Online  
**EMBL Conference: Chromatin and Epigenetics** | Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/chr23-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/chr23-01)

16.5.–17.5. Aachen  
**11th International Meeting of the Stem Cell Network NRW** | Info: [www.stammzellen.nrw.de/en](http://www.stammzellen.nrw.de/en)

16.5.–17.5. Berlin  
**Bionnale 2023 – Networking Event for Life Sciences and Healthcare Industries** | Info: <https://bionnale2023.b2match.io>

## POTSDAM

Mittwoch, 3. Mai 2023, 14:00 Uhr  
**Seminar, Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (MPI-MP), Potsdam Science Park, Am Mühlenberg 1, Zentralgebäude, Seminarraum Holger Puchta (Karlsruhe): Applying CRISPR/Cas in plants – From gene editing to chromosome and tissue engineering**



Durch chromosomale Restrukturierung mithilfe von CRISPR/Cas verändern Pflanzenforscher die Anordnung von Genen auf Chromosomen und steuern hierdurch, ob Gene in den Pflanzen gemeinsam oder unabhängig voneinander vererbt werden. Zudem eliminieren sie Genome in spezifischen Zelltypen mit CRISPR/Cas zu definierten Zeitpunkten, um die Pflanzenentwicklung in eine gewünschte Richtung zu lenken. Wie das Ganze im Detail funktioniert, erläutert **Holger Puchta** am 3. Mai in Potsdam.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

20.5.–26.5. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Modulation of Neural Circuits and Behavior** | Info: [www.grc.org](http://www.grc.org)

21.5.–25.5. Bern  
**Morphology and function of the auditory ossicles using state-of-the-art investigation techniques** | Info: [lukas.anschuetz@insel.ch](mailto:lukas.anschuetz@insel.ch)

23.5. Online  
**Basics of the Nagoya Protocol: From Policy to Practice** | Info: <https://dechema-dfi.de/en/NagoyaProtocol.html>

23.5. Zürich (CH)  
**Data for Health – Life Science Zurich Impact Conference** | Info: <https://lsz-impact2023.b2match.io>

23.5.–25.5. Heidelberg/Online  
**EMBL Conference: BioMalPar XIX – Biology and Pathology of the Malaria Parasite** | Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/bmp23-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/bmp23-01)

24.5.–26.5. Braunschweig  
**Brains on Chips – Symposium about Brain Cell Homeostasis** | Info: <https://magazin.tu-braunschweig.de/event/brains-on-chips-symposium>

27.5.–2.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Carbon Capture, Utilization and Storage** | Info: [www.grc.org](http://www.grc.org)

27.5.–2.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Malaria: Reinvigorating Malaria Control, Prevention and Treatment – From Bench to Bedside to Bednets** | Info: [www.grc.org/malaria-conference/2023](http://www.grc.org/malaria-conference/2023)

31.5.–2.6. Münster  
**At the Interface of Cell Fate and Tissue Dynamics – Internationales Symposium des SFB 1348 (Dynamic Cellular Interfaces)** | Info: <https://crc1348.wixsite.com/meeting2023>

31.5.–2.6. Tübingen/Online  
**5th Novel Concepts in Innate Immunity Conference (NCII)** | Info: <https://innate-immunity-conference.de>

1.6.–3.6. Leipzig  
**106. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie** | Info: [www.pathologie-jahrestagung.de](http://www.pathologie-jahrestagung.de)

3.6.–9.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Excitatory Synapses and Brain Function** | Info: [www.grc.org/find-a-conference](http://www.grc.org/find-a-conference)

4.6.–7.6. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: The Ageing Genome – From Mechanisms to Disease** | Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-04](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-04)

4.6.–7.6. Zürich (CH)  
**Cellular Matters: Toward an Understanding of Bio-condensates' Properties, Functions and Applications** |  
 Info: <https://bml.ethz.ch/cellular-matters-conf2023.html>

5.6. Berlin  
**Sensibilisierung und Kompetenzbildung für Ethik sicherheitsrelevanter Forschung in der Lehre – Tagung des Gemeinsamen Ausschusses zum Umgang mit sicherheitsrelevanter Forschung (Dual Use)** | Info:  
[www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3047](http://www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3047)

5.6.–7.6. Baden-Baden  
**66. Deutscher Kongress für Endokrinologie** |  
 Info: [www.dge2023.de](http://www.dge2023.de)

10.6.–16.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Molecular Pharmacology** |  
 Info: [www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2023](http://www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2023)

11.6.–15.6. Zürich (CH)  
**Evolution in Action – International Conference** | Info: [www.evolution.uzh.ch/en/conference.html](http://www.evolution.uzh.ch/en/conference.html)

12.6.–15.6. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Life at the Periphery – Mechanobiology of the Cell Surface** | Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-05](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-05)

14.6.–16.6. Berlin  
**Greentech Festival Conference** |  
 Info: <https://greentechfestival.com>

17.6.–23.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Mechanisms of Membrane Transport** | Info: [www.grc.org](http://www.grc.org)

18.6.–22.6. Düsseldorf  
**51st International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC 2023)** | Info:  
[www.hplc2023-duesseldorf.com](http://www.hplc2023-duesseldorf.com)

18.6.–23.6. Wien (AT)  
**11th World Soybean Research Conference (WSRC 11)** |  
 Info: [www.wsrc11vienna.com](http://www.wsrc11vienna.com)

19.6.–20.6. Heidelberg/Online  
**23rd EMBL Science and Society Conference: Terra incognita – Navigating Ethical Boundaries in the Life Sciences** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

19.6.–20.6. Hohenheim  
**1st BACELL Meeting 2023 (BACELL = European Umbrella Organization for Research on the Gram-positive Model Bacterium *Bacillus subtilis* and Related Bacteria)** | Info: <https://bacell2023.uni-hohenheim.de>

19.6.–21.6. Berlin  
**15th Annual International Conference on Systems Biology of Human Disease (SBHD 2023)** | Info:  
[www.sbhdberlin.org/index.html](http://www.sbhdberlin.org/index.html)

19.6.–23.6. Rostock  
**16th International Lupin Conference: Breeding, Cultivation and Use of Lupins for a Sustainable Agriculture – Recent Developments** |  
 Info: [www.ilc2023.com](http://www.ilc2023.com)

20.6.–22.6. Limburg  
**Unparalleled Diversity and Functionality of the Glycome – Beilstein Glyco-Bioinformatics Symposium 2023** | Info: [www.beilstein-institut.de/en/symposia/glyco-bioinformatics](http://www.beilstein-institut.de/en/symposia/glyco-bioinformatics)

20.6.–23.6. Würzburg  
**Innate Lymphocytes: Organizing Tissue Homeostasis and Immunity – NK Cell & ILC Meeting** |  
 Info: <http://nk-symposium.org>

24.6.–27.6. Hamburg  
**40th Blankenese Conference – Evolutionary Medicine** |  
 Info: [www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese\\_conferences](http://www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences)

26.6.–30.6. Berlin  
**MPS World Summit 2023 (Microphysiological Systems)** |  
 Info: <https://mpsworldsummit.com/mps-world-summit-2023>

27.6.–30.6. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: New Approaches and Concepts in Microbiology** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

28.6.–29.6. Halle (Saale)  
**Fortschritte in der Hirnforschung – Gemeinsames Symposium der Koreanischen Akademie der Wissenschaften und Technologie (KAST) und der Leopoldina** | Info: [www.leopoldina.org](http://www.leopoldina.org)

29.6.–1.7. Seeon  
**15th Seeon Conference: Microbiota, Probiotics and Host** |  
 Info: [www.dghm.org/seeon](http://www.dghm.org/seeon)

30.6.–1.7. Berlin  
**Serotonin 20-Years-After** |  
 Info: [www.mdc-berlin.de/de/serotonin-20-years-after](http://www.mdc-berlin.de/de/serotonin-20-years-after)

## 16th Dresden Symposium on Autoantibodies

September 12-15, 2023, Dresden, Germany

**Chairman:** Karsten Conrad, Germany

**Honorary Chairman:** Yehuda Shoenfeld, Israel

**Co-Chairmen:** Luis E.C. Andrade, Brazil; Edward K.L. Chan, USA; Jan Damoiseaux, The Netherlands; Marvin Fritzer, Canada; Ger J.M. Pruijn, The Netherlands; Günter Steiner, Austria



On behalf of the Organizing Committee we have the great pleasure to hereby announce the 16th Dresden Symposium on Autoantibodies taking place in September 2023. The aim of the Symposium is to bring together clinicians and scientists specialising in "autoimmunology" to exchange academic information and to present and discuss the results of basic and applied research on autoantigens, autoantibodies and autoimmunity. The main topic of the upcoming symposium deals with **Achievements and Challenges in Diagnostics and Therapy of Autoimmune Diseases**.

**Special topics:** ★ Memorial Session ★ Autoantibodies in systemic and organ specific autoimmune diseases (from early diagnostics to novel therapies) ★ Autoantibodies as stratification tools for prediction and treatment decisions ★ Update on anti-DFS70 antibodies ★ COVID, post-COVID and autoimmunity ★ Novel autoantibodies of diagnostic and predictive relevance ★ Autoimmune diagnostics: Methodical aspects and diagnostic strategies, Harmonization, Standardization

**Information:** [www.gfid-ev.de](http://www.gfid-ev.de); contact: [gfid.ev@me.com](mailto:gfid.ev@me.com)

1.7.–7.7. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Related Motor Neuron Diseases** | *Info: [www.grc.org/find-a-conference](http://www.grc.org/find-a-conference)*

3.7.–4.7. Gatersleben  
**Plant Science Student Conference 2023** | *Info: <https://meetings.ipk-gatersleben.de/pssc-2023>*

5.7.–8.7. Davos (CH)  
**17th World Immune Regulation Meeting (WIRM 2023) – Immune Activation, Effector Functions and Immune Tolerance with a Special Focus on Allergy and Autoimmunity** | *Info: [www.wirm.ch](http://www.wirm.ch)*

9.7.–13.7. Hamburg  
**10th Congress of European Microbiologists – FEMS 2023 (Federation of European Microbiological Societies)** | *Info: [www.fems2023.org](http://www.fems2023.org)*

15.7.–21.7. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Inhibition in the CNS** | *Info: [www.grc.org/find-a-conference](http://www.grc.org/find-a-conference)*

18.7.–21.7. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Theory and Concepts in Biology** | *Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-07](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-07)*

19.7.–21.7. Frankfurt/M.  
**SCI-COM-E: Network – European Meeting on Science Communication** | *Info: <http://sci-com.org>*

14.8.–20.8. Bielefeld  
**Behaviour 2023 Conference** | *Info: [www.uni-bielefeld.de/behaviour2023](http://www.uni-bielefeld.de/behaviour2023)*

23.8.–25.8. Zürich (CH)  
**Epigenetic Inheritance Symposium** | *Info: [www.epigenetic-inheritance-zurich.ethz.ch/](http://www.epigenetic-inheritance-zurich.ethz.ch/)*

23.8.–26.8. Gießen  
**26. Tagung der Sektion Biodiversität und Evolutionsbiologie der Deutschen Botanischen Gesellschaft (DBG)** | *Info: [www.deutsche-botanische-gesellschaft.de](http://www.deutsche-botanische-gesellschaft.de)*

28.8.–30.8. Gießen  
**Tuft Cells** | *Info: [www.leopoldina.org](http://www.leopoldina.org)*

4.9.–8.9. Kassel  
**115th Annual Meeting of the German Zoological Society (DZG)** | *Info: <https://dzg-meeting.de>*

6.9.–10.9. Heidelberg/Online  
**EMBL Conference: Protein Synthesis and Translational Control** | *Info: [www.embl.org/event](http://www.embl.org/event)*

8.9.–10.9. Würzburg  
**YARE 2023 /10th ESE Young Endocrinologists & Scientists Meeting** | *Info: [www.endokrinologie.net/veranstaltung/yare-eyes-meeting-2023.php](http://www.endokrinologie.net/veranstaltung/yare-eyes-meeting-2023.php)*

9.9.–11.9. Berlin  
**Wildlife Research and Conservation 2023 (WRC2023)** | *Info: [www.izw-berlin.de](http://www.izw-berlin.de)*

10.9.–13.9. Göttingen  
**Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology (VAAM)** | *Info: [www.vaam-kongress.de](http://www.vaam-kongress.de)*

11.9.–14.9. Freising  
**9. Tagung für Arznei- und Gewürzpflanzenforschung** | *Info: [www.dfa-aga.de/tagung.html](http://www.dfa-aga.de/tagung.html)*

11.9.–16.9. Dresden  
**XVI. EUCARPIA Fruit Breeding and Genetics Symposium** | *Info: <https://gpz-online.de>*

12.9.–14.9. Rüdeshheim  
**From Molecular Mechanisms to High-Performance Systems – Beilstein Enzymology Symposium 2023** | *Info: [www.beilstein-institut.de/en/symposia](http://www.beilstein-institut.de/en/symposia)*

## Workshops

### 2023

2.5.–5.5. Konstanz  
**NeuroDoWo 2023 – Neurobiology Doctoral Students Workshop** | *Info: <https://neurodowo.nwg-info.de>*

15.5. München  
**Workshop: Neue genomische Techniken auf der politischen Agenda – Was leistet Ethik im Streit um neue Züchtungstechniken für die Landwirtschaft?** | *Info: [www.pflanzen-forschung-ethik.de](http://www.pflanzen-forschung-ethik.de)*

23.5.–24.5. Berlin  
**Infectious Diseases beyond COVID-19 – Leopoldina-Workshop in Kooperation mit der Academy of Science of South Africa, der Académie des Sciences et Techniques du Sénégal und der Ethiopian Academy of Sciences** | *Info: [www.leopoldina.org/veranstaltungen/symposien](http://www.leopoldina.org/veranstaltungen/symposien)*

24.5.–26.5. Wien (AT)  
**Approaches, Ideas and Solutions in Imaging – Morphology Workshop der Deutschen Zoologischen Gesellschaft 2023 (Teil 2)** | *Info: [www.dzg-ev.de/fachgruppen/morphologie-2/workshop-2023](http://www.dzg-ev.de/fachgruppen/morphologie-2/workshop-2023)*

5.6.–7.6. Celle  
**44. Mycotoxin-Workshop – Organisiert von der Gesellschaft für Mykotoxinforschung** | *Info: [www.mycotoxin.de](http://www.mycotoxin.de)*

18.6.–22.6. Montreux (CH)  
**EMBO Workshop: European Testis Workshop 2023** | *Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)*

18.6.–23.6. Pamhagen (AT)/Online  
**EMBO Workshop: Meiosis** | *Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)*

19.6.–22.6. Berlin  
**EMBO Workshop: X-chromosome Inactivation – New Insights on its 60th Anniversary** | *Info: <https://coming-soon.embo.org/w23-55>*

20.6.–23.6. Online  
**EMBO Workshop: Eukaryotic RNA Turnover and Viral Biology** | *Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)*

22.6.–24.6. Ettal  
**Translational Immunology School** | *Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school>*

28.6.–29.6. Seeon  
**5th Summer School: Microbiota, Probiotics and Host** | *Info: [www.dghm.org/seeon](http://www.dghm.org/seeon)*

28.6.–30.6. Lugano (CH)  
**EMBO Workshop: Imaging the Immune System** | *Info: [www.imaging-immune-system.usi.ch](http://www.imaging-immune-system.usi.ch)*

3.7.–7.7. Dresden  
**EMBO Workshop: Physics of Living Systems – From Physical Principles to Biological Function** | *Info: <https://coming-soon.embo.org/w23-37>*

5.7.–6.7. Gatersleben  
**Workshop on Activating Plant Genetic Resources in the Crosshairs of Plant Breeding** | *Info: <https://gpz-online.de/terminkalender-2>*

11.7.–14.7. Heidelberg/Online  
**EMBO Workshop: Predicting Evolution** | *Info: <https://coming-soon.embo.org/w23-01>*

17.7.–19.7. Frankfurt/M.  
**European Summer School on Science Communication** | *Info: <http://sci-com.org>*

27.7.–28.7. Göttingen  
**New Horizons in Signal Transduction – Research School** | *Info: <https://gbm-online.de/tagungskalender.html>*

30.8.–2.9. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: From Target to Market – The GLA Biotech and Pharma Summer School** | *Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma)*

3.9.–7.9. Les Diablerets (CH)  
**EMBO Workshop: DNA Topology and Topoisomerases in Genome Dynamics** | *Info: <https://coming-soon.embo.org/w23-10>*

4.9.–8.9. Berlin  
**7th Berlin Summer School: NGS Data Analysis – Introduction to RNA-Seq Data Analysis DNA Variant Calling** | *Info: [www.ecseq.com/workshops/workshop\\_2023-05-7th-Berlin-Summer-School-NGS-Data-Analysis](http://www.ecseq.com/workshops/workshop_2023-05-7th-Berlin-Summer-School-NGS-Data-Analysis)*

5.9.–6.9. Frankfurt/M.  
**Emerging Methods in Biochemistry and Molecular Biology: Proteomics** | *Info: <https://gbm-online.de/tagungskalender.html>*

# Fortbildungen, Kurse

## BIOCHEMIE

1.5.–31.8. Online  
**Springer Campus: Biochemie und Zellbiologie für Laborfachkräfte (4 Monate/10-15h/Woche)** |  
 Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

3.5.–4.5. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Proteinbiochemie und Proteinanalytik** | Info:  
[www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

1.8.–31.10. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte – Proteine (3 Monate/10-15h/Woche)** |  
 Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## BIOTECHNOLOGIE

1.6.–31.8. Online  
**Springer Campus: Molekulare Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

25.4. München  
**LifeScience-Akademie: HPLC – Methodenentwicklung und Troubleshooting** |  
 Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

13.6. Online  
**Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – IC für Einsteiger** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

14.6. Online  
**Klinkner-Seminar: Methodenschule Gaschromatographie – GC für Einsteiger** | Info: <https://buchung.klinkner.de>

15.6. Online  
**Klinkner-Seminar: Gaschromatogramme richtig interpretieren, integrieren und quantifizieren** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

16.6. Online  
**Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – IC für Fortgeschrittene** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

## CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

20.6. Online  
**Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – IC für Spezialisten** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

21.6. Online  
**Klinkner-Seminar: Methodenschule Gaschromatographie – GC für Fortgeschrittene** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

27.6. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Flüssigkeitschromatographie – HPLC für Einsteiger** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

28.6. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Gaschromatographie – GC für Spezialisten** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

29.6. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Flüssigkeitschromatographie – HPLC für Fortgeschrittene** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

## IMMUNOLOGIE

26.4. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Therapeutische Antikörper** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

15.5. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie I – Grundlagen** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

16.5. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie II – Vertiefung** | Info:  
[www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

17.5. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie III – Mechanismen** | Info:  
[www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

22.6.–21.9. Online  
**Springer Campus: Immun- und Gentherapie (3 Monate/10-15h/Woche)** |  
 Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## BASEL

Freitag, 5. Mai 2023, 11:15 Uhr  
**Seminar, Discoveries in Life Sciences, Biozentrum, Spitalstr. 41, Raum U1.131**  
**Ibrahim Cissé (Freiburg): Super-resolution imaging of transcription in living cells**



Bis vor wenigen Jahren ging man noch davon aus, dass die RNA-Polymerase II (Pol-II) während der Transkription gleichmäßig im Kern verteilt ist und sich am Promotor mit verschiedenen Koaktivatoren wie dem Mediator-Komplex zusammenfindet, um die Transkription der DNA zu starten. Schaut man sich die Vorgänge bei der Transkription jedoch mit einem höchstauflösenden Mikroskop an, sieht man, dass sowohl Pol-II als auch der Mediator-Komplex in dynamischen Clustern organisiert sind, die während der Transkription in größeren Kondensaten interagieren. Wie das Zusammenspiel zwischen Pol-II, Mediator-Komplex und den weiteren für die Transkription benötigten Faktoren im Detail abläuft, erläutert Ibrahim Cissé am 5. Mai in Basel.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

## IN SILICO

26.4. Online  
**EMBL-EBI Webinar: Applications and Impacts of the BrAPI Project on Plant Breeding** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/events/applications-and-impacts-brapi-project-plant-breeding](http://www.ebi.ac.uk/training/events/applications-and-impacts-brapi-project-plant-breeding)

3.5. Online  
**EMBL-EBI Webinar: Historical Perspectives on Plant Science Databases** | Info:  
[www.ebi.ac.uk/training/events](http://www.ebi.ac.uk/training/events)

10.5. Online  
**EMBL-EBI Webinar: Developing an Improved Understanding of the Structure and Function of the Wheat Root Microbiome** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/events/developing-improved-understanding-structure-and-function-wheat-root-microbiome](http://www.ebi.ac.uk/training/events/developing-improved-understanding-structure-and-function-wheat-root-microbiome)

10.5.–12.5. München  
**EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction** |  
 Info: [www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses](http://www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses)

15.5.–17.5. München  
**EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow** |  
 Info: [www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses](http://www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses)

## IN SILICO

21.5.–26.5. Heidelberg/Online  
**EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

24.5.–25.5. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Data-Mining in Labordaten – Messergebnisse intelligent auswerten** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

11.6.–16.6. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Quantitative Proteomics – Strategies and Tools to Probe Biology** | Info:  
[www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/qpr23-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/qpr23-01)

12.6. Online  
**Klinkner-Seminar: Chromatographie-Daten-Systeme im Einsatz** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

16.7.–21.7. Heidelberg  
**EMBL Course: Drosophila Genetics and Genomics** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

24.7.–4.8. Heidelberg  
**EMBL Course: Plasticity in Developing Systems – Time, Space and Environment** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## KARRIERE

27.4. Online  
**DHV-Online-Seminar: How to become a Professor in Germany – Career Paths and Application for a Professorship in Germany** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

28.4. Online  
**DHV-Online-Seminar: How to become a Professor in Germany – Appointment Negotiations for a Professorship in Germany** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

3.5.–5.5. Essen  
**Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining – Vom Mitarbeiter zum Laborleiter** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

23.5. Online  
**DHV-Online-Seminar: Betreuung von Doktorandinnen und Doktoranden** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)



## Termine 2023

25.04., 20:30 Uhr: Hamburg  
 (Uebel & Gefährlich)  
 27.04., 20:00 Uhr: Osnabrück  
 (Lagerhalle e.V.)  
 28.04., 19:00 Uhr: Göttingen  
 (Sheddachhalle im Sartorius Quartier)  
 28.04., 19:30 Uhr: Ravensburg  
 (Kulturzentrum Linse)  
 29.04., 20:30 Uhr: Friedrichshafen  
 (Kulturhaus Caserne)  
 03.05., 20:00 Uhr: Berlin  
 (Friedrich-Ebert-Stiftung)  
 10.05., 20:00 Uhr: Berlin  
 (Zeiss-Großplanetarium)  
 11.05., 20:00 Uhr: Tübingen  
 (Sparkassen Carré)  
 25.05., 20:30 Uhr: Köln  
 (Gebäude 9)  
 15.06., 19:30 Uhr: Stuttgart  
 (Naturkundemuseum Stuttgart)  
 Mehr Infos: [www.scienceslam.de](http://www.scienceslam.de)

## KARRIERE

31.5. Online  
**DHV-Online-Seminar: Neu auf der Professur – Die ersten Schritte erfolgreich meistern** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

13.6. Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

16.6. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

22.6. Online  
**DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

28.6. Online  
**DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

29.6. Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

5.7. Online  
**DHV-Online-Seminar: Neue Wege des wissenschaftlichen Publizierens** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

7.7. Online  
**DHV-Online-Seminar: Karriere im Wissenschaftsmanagement** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

12.7. Online  
**DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

13.7. Online  
**DHV-Online-Seminar: Verhandlungsziele und -erfolge in Berufungsverhandlungen** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

## KARRIERE

19.7. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

21.7. Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

28.7. Online  
**DHV-Online-Seminar: Karrierewege zur Professur** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

31.7. Online  
**DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

3.8. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufung auf eine Juniorprofessur oder Tenure-Track-Professur W 1** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

11.8. Online  
**DHV-Online-Seminar: Neu auf der Professur – Die ersten Schritte erfolgreich meistern** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

17.8. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

18.8. Online  
**DHV-Online-Seminar: Übernahme einer Professurvertretung** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

## LABOR-MANAGEMENT

25.4. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Führung und Teamleitung** | Info: <https://buchung.klinkner.de>

26.4.–28.4. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists** |  
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2023-online>

## LABOR-MANAGEMENT

2.5.–4.5. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-online>

4.5.–5.5. Bonn  
**DHV-Seminar: Führung in der Wissenschaft: Grundlagen für (Nachwuchs-)Führungskräfte (2-tägig)** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

9.5.–12.5. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-offline>

16.5.–17.5. Essen  
**Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining für Laborleiter** |  
 Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

16.5.–17.5. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations** |  
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-slf-all-2022-online>

23.5.–25.5. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-offline>

5.6.–7.6. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-online>

5.6.–8.6. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Scientists in the Americas** |  
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-americas-online>

6.6.–8.6. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Women Scientists** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-slw-2023-online>

## LABOR-MANAGEMENT

13.6.–15.6. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | *Info:*  
<https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-offline>

14.6.–15.6. Online  
**DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft: Motivierend – Zielführend – Wirksam (2-tägig)** | *Info:* [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

16.6. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures** | *Info:* <https://lab-management.embo.org/dates/design>

20.6.–23.6. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | *Info:*  
<https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-offline>

## LABOR-MANAGEMENT

27.6.–28.6. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper** | *Info:*  
<https://lab-management.embo.org/dates/review>

28.6.–30.6. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists** | *Info:*  
<https://lab-management.embo.org/dates/pm-2023-online>

5.7.–6.7. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results** | *Info:* <https://lab-management.embo.org/dates/sci-integrity>

11.7.–14.7. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | *Info:*  
<https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-offline>

## LABOR-MANAGEMENT

12.7.–13.7. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results** | *Info:*  
<https://lab-management.embo.org/dates/sci-integrity>

18.7.–20.7. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | *Info:*  
<https://lab-management.embo.org>

25.7.–27.7. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | *Info:*  
<https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-online>

## MIKROBIOLOGIE

12.6.–13.6. Altomünster  
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | *Info:*  
[www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

## MIKROBIOLOGIE

26.6.–30.6. Altomünster  
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Mikrobiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | *Info:*  
[www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

1.7.–31.8. Online  
**Springer Campus: Allgemeine und Medizinische Mikrobiologie (2 Monate/10-15h/Woche)** | *Info:* [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## MIKROSKOPIE

7.5.–12.5. Heidelberg  
**EMBL Course: Advanced Fluorescence Imaging Techniques** | *Info:*  
[www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/pro23-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/pro23-01)

22.5.–26.5. Heidelberg  
**EMBL Course: Expansion Microscopy** | *Info:* [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/eic23-02](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/eic23-02)

Life Science Webinar:

## BWL für den Einstieg in Pharma und Biotech





**Das sind die Themen:**



**Die Grundlagen:**  
Womit befasst sich die BWL?



**Pharma und Biotech:**  
Die Wertschöpfungskette



**Klinische Studien**  
und die Stakeholder



**Medical Affairs,**  
Marketing & Sales



**Marketing und**  
Produktmanagement



**Distributoren- &**  
Channelmanagement



**Vertriebssteuerung**  
& Controlling



**Rechnungswesen**  
& Bilanz

Nähere Informationen unter [www.hox.de/akademie](http://www.hox.de/akademie)

 **12 Sessions über 12 Wochen**  
à 120 Minuten für **240€**

 **Inklusive Karriereberatung**  
und **CV-Optimierung**

**Nächster Start:**

**27**

—

**April**

—

**2023**



**Morna**  
 Promovierte Biologin &  
 Geschäftsführerin von HOX  
[morna.gruber@hox.de](mailto:morna.gruber@hox.de)



**Michael**  
 Promovierter Biologe & Manager  
 Marketing Solutions von HOX  
[michael.merli@hox.de](mailto:michael.merli@hox.de)



**Marta**  
 Promovierte Biologin & Manager  
 Marketing Solutions von HOX  
[marta.lee@hox.de](mailto:marta.lee@hox.de)

4/2023 | LABORJOURNAL 79

## KONSTANZ

Dienstag, 9. Mai 2023, 15:15 Uhr

Vortrag, SFB969-Seminar, Universität, Fachbereich Biologie, Universitätsstraße 10 Raum M629

**Kay Hofmann (Köln): Here be clippases! Searching for unusual deubiquitinases in uncharted territory**



Intrazellulär lebende Bakterien laufen stets Gefahr, von der Wirtszelle ubiquitiniert und danach vom Autophagie-Pathway beseitigt zu werden. Diesem Schicksal entgehen viele Bakterien, indem sie Deubiquitinase-Effektoren in die Wirtszelle injizieren, die die Ubiquitinierung verhindern. Interessanterweise besitzen einige Bakterien sehr spezielle Deubiquitinasen, die es bei Eukaryonten nicht gibt – die sogenannten „Clippasen“. Diese Enzyme spalten Ubiquitin an einer ungewöhnlichen Position und vereiteln hierdurch die Reubiquitinierung. Warum Clippasen vielversprechende Werkzeuge für die Charakterisierung des humanen Ubiquitin-Systems sind, erklärt **Kay Hofmann** am 9. Mai in Konstanz.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

## MIKROSKOPIE

22.5.–26.5. Online  
**EMBL-EBI Virtual Course: Microscopy Data Analysis – Machine Learning and the BioImage Archive** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/events](http://www.ebi.ac.uk/training/events)

5.6.–9.6. Heidelberg  
**EMBL Course: Deep Learning for Image Analysis** | Info: [www.embl.org/about/events](http://www.embl.org/about/events)

14.6.–15.6. Altomünster  
**Lab-Academy-Kurs: Mikroskopieren mit dem Licht- und Fluoreszenzmikroskop – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

10.7.–15.7. Heidelberg  
**EMBL Course: Fluorescence Imaging Beyond Intensity** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## MOLEKULARBIOLOGIE

25.4. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Molekularbiologie II – Methoden** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

8.5.–9.5. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Genome Editing** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

3.6.–7.6. Altomünster  
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung Molekularbiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

## MOLEKULARBIOLOGIE

15.7.–14.10. Online  
**Springer Campus: Genetik und Molekularbiologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/genetik-molekularbiologie-fuer-laborfachkraefte](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/genetik-molekularbiologie-fuer-laborfachkraefte)

## NEUROBIOLOGIE

13.6.–16.6. Hannover  
**Patch-seq: Molecular and Functional Profiling of Cell Identity and Diversity in the CNS – Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG)** | Info: [https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse\\_workshops/2023](https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2023)

## PCR

15.5. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Real-time (q)PCR I: Grundlagen** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

16.5. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Real-time (q)PCR II: Optimierung und Qualitätssicherung** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

12.6.–13.6. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: RealTime PCR und Digital PCR Kurs** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr)

## ZELLEN UND GEWEBE

27.4. Online  
**Lab-Academy-Kurs: 3D-Zellkultur** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

15.5.–14.8. Online  
**Springer Campus: Gentechnik und Zellkultur für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

19.6.–23.6. Altomünster  
**Lab-Academy-Kurs: Zellkultur – Qualitätssicherung und Troubleshooting – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## SONSTIGES

24.4.–25.4. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Angewandte Biostatistik** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

27.4.–13.7. Online  
**Hox-Life-Science-Academy-Webinar: BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotechbranche (12 Wochen, je 2 h)** | Info: <https://webinar.hox-ls.de/bwl>

3.5. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Sicherheit im biologischen Labor** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

4.5. Online  
**Akademie Gläsernes Labor: Bioinformatik im Labor 4.0** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de](http://www.glaesernes-labor-akademie.de)

4.5. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Green Lab – Nachhaltigkeit im Labor** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

5.5. Frankfurt/M.  
**GDCh-Präsenzkurs: Design of Experiments (DoE) Workshop** | Info: <https://adch.academy/c/592/23>

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise 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, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg  
E-Mail: [verlag@laborjournal.de](mailto:verlag@laborjournal.de)

## SONSTIGES

15.5. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Mess- und Prüfmittelüberwachung – Grundlagen und Wägetechnik** | Info: <https://buchung.klinkner.de>

16.5. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Mess- und Prüfmittelüberwachung – Volumensmessmittel und Klimamonitoring** | Info: <https://buchung.klinkner.de>

23.5. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für Einsteiger** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

14.6. Online  
**Klinkner-Fortbildung: Laborumzüge effizient planen und durchführen** | Info: <https://buchung.klinkner.de>

23.6. Online  
**Akademie Gläsernes Labor: Weiterbildungstag 4.0 für Technische Angestellte und Laborant\*innen** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar\\_weiterbildungstag](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_weiterbildungstag)

1.8.–31.10. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Pflanzenphysiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.8.–31.10. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Organische Chemie und Labormethoden (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

15.8.–14.10. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Tierphysiologie 1 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

# Stellenanzeigen



Die ICCR-Roßdorf GmbH mit Sitz in Roßdorf bei Darmstadt zählt zu den in Deutschland führenden Toxikologischen Auftragslaboren und bietet ihren Kunden auf internationaler Ebene GLP-konforme Studien an. Die Akkreditierung unter EN ISO 17025 macht uns zum verlässlichen Partner auch bei der toxikologischen Untersuchung von Medizinprodukten. Außerdem führen wir für unsere Kunden aus der Pharmazeutischen Industrie biologische Wirksamkeitsprüfungen unter GMP durch. Seit mehr als 30 Jahren ist es unser Anspruch, unseren Kunden mit maßgeschneiderten Lösungen auf höchstem wissenschaftlichem Niveau zur Seite zu stehen.

Zur Verstärkung unseres Teams suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine:n

## **BIOLOGIE-LABORANT:IN (m/w/d)** in Vollzeit (40h/Woche) oder Teilzeit (mind. 30h/Woche)

### Ihre Aufgaben:

- Durchführung von Toxizitäts- und Genotoxizitätsprüfungen in biologischen Systemen
- Arbeiten unter GLP, GMP und EN ISO 17025
- Arbeits- und Versuchsplanung
- Durchführung von Vor- und Hauptversuchen
- Qualitätskontrollen
- Rohdatenzusammenstellung

### Ihre Qualifikation:

- Abgeschlossene Ausbildung als Biologielaborant\*in (m/w/d)
- Alternativ: Bachelorabschluss und mindestens drei Jahre nachgewiesene Laborpraxis
- Erste Erfahrungen im GLP-Umfeld sind von Vorteil
- Hervorragende Deutsch- und gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift
- Eigenständige, exakte Arbeitsweise, Flexibilität und Teamfähigkeit
- Gute MS-Office Kenntnisse

### Unser Angebot:

- Angenehmes, kollegiales Arbeitsumfeld
- Eigenverantwortliches, selbstständiges Arbeiten in engagierten Teams
- Weiterbildungsmöglichkeiten
- Flexible Arbeitszeit durch Gleitzeitmodell
- Ausgeprägte Work-Life-Balance zur Vereinbarkeit von Beruf und Familie/Privatleben
- Zahlreiche Mitarbeiterangebote über Corporate Benefits
- Regelmäßige Gesundheitsangebote
- Firmeneigener Parkplatz
- Über die gesetzliche Regelung hinausgehender Zuschuss zur betrieblichen Altersvorsorge
- Firmenkarte
- Private Krankenzusatzversicherung

Schwerbehinderte Bewerber\*innen werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt. Auf Ihre aussagekräftige Bewerbung (Lebenslauf / Zeugnisse) mit Angabe Ihrer Gehaltsvorstellung freuen wir uns. Bitte senden Sie Ihre Bewerbung ausschließlich elektronisch an [bewerbung@iccr-rossdorf.de](mailto:bewerbung@iccr-rossdorf.de).

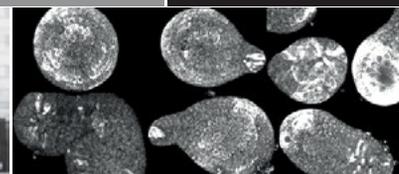


## **Wir suchen freie Mitarbeiter**

Sie arbeiten im Labor? Und wollen sich an einem Artikel in Laborjournal versuchen? Wir suchen freie Mitarbeiter, die gerne für uns schreiben möchten. Print und online. Riechen Sie rein in die Welt des Journalismus.

E-Mail an: [redaktion@laborjournal.de](mailto:redaktion@laborjournal.de)

**FMI**

 Friedrich Miescher Institute  
for Biomedical Research


## **INTERNATIONAL PhD & MD-PhD PROGRAM**

In Basel, Switzerland

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease. Our research focuses on:

- > NEUROBIOLOGY
- > GENOME REGULATION
- > MULTICELLULAR SYSTEMS

Application information:  
[www.fmi.ch/phd](http://www.fmi.ch/phd)

Application deadline:  
May 1, 2023

Next deadline:  
November 2023

[www.fmi.ch](http://www.fmi.ch)

Affiliated Institute of the University of Basel

Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

## **Anzeigenpreise Serviceteil (Stellen, Kongresse, Kurse)**

### » Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.450,-	€ 3.260,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.299,-	€ 1.840,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 1.030,-	€ 1.490,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 790,-	€ 1.150,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 499,-	€ 740,-

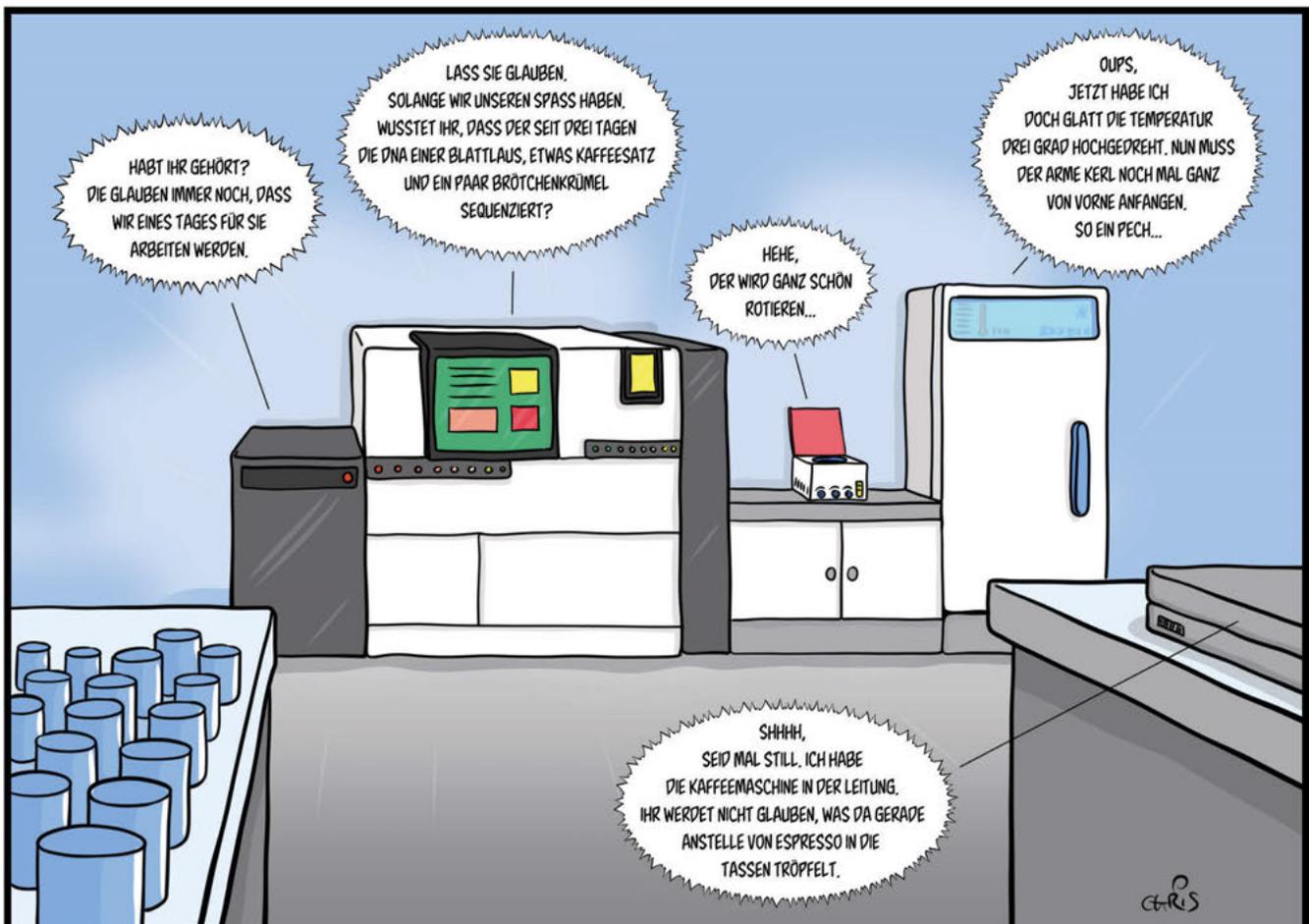
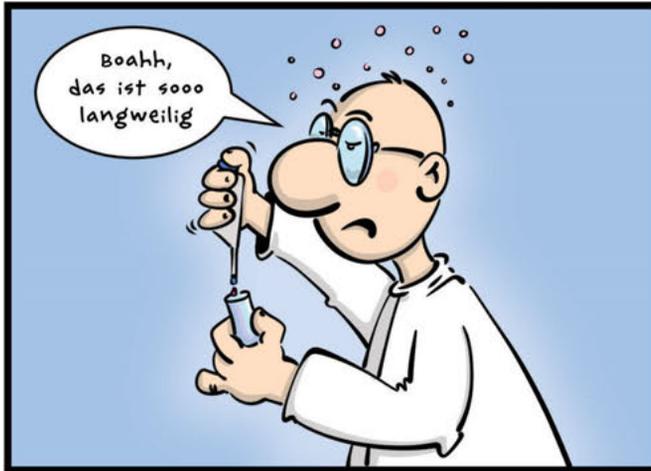
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,75	€ 11,30
185 mm breit	€ 15,50	€ 22,60

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen.

### **Anzeigenschlusstermine**

Ausgabe 5-2023 (erscheint am 15.05.2023)	<b>28.04.2023</b>
Ausgabe 6-2023 (erscheint am 14.06.2023)	<b>30.05.2023</b>

Im Serviceteil gilt ein späterer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Wenn's knapp ist: Rufen Sie einfach an (+49 7612925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



Viele weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

## Online-Stellenmarkt

Auch auf unserem Online-Stellenmarkt können Sie gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben. Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.

### DIE PREISE (2023)

Online Premium (PDF-, HTML): € 730,-/Monat\*

Platzierung und Rotation auf den ersten sechs Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 6 Premium-Anzeigen gleichzeitig

Online Classic (PDF-, HTML): € 499,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 400 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de). Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

#### Noch Fragen?

Tel. +49 761 2925885 oder

E-Mail: [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)

\* Bitte vor Beauftragung anfragen, ob ein Premium-Platz frei ist.

Kennen Sie schon unseren Stellenmarkt-Newsletter? Alle zwei Wochen – alle neuen Jobs auf LJ-online. Direkt klickbar.

Gleich eintragen:



The screenshot displays the LABORJOURNAL website's job market section. At the top, there is a navigation bar with links for 'Start', 'Wissen', 'Methoden & mehr', 'Stellen', 'Meinung', 'Termine', 'Spaß', 'Archiv', 'Service', and 'Mediatdaten'. Below this, a 'Stellenmarkt' header includes a search bar and a prompt: 'Sie möchten eine Stellenanzeige schalten?' and 'Sie möchten aktuelle Stellen in einem Newsletter erhalten?'. The main content area features several job listings, each with a logo, title, description, location, and date. The listings include: 'Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in für die Erforschung und Entwicklung zu / von Alternativmethoden zum Tierversuch (w/m/d)' from BfR; 'Flow Cytometry Specialist Core Facility Flow Cytometry (m/f/x)' from LMU; 'Laboratory Manager / Labormanager (m/w/d)' from BioM; 'Chemiker (m/w/d) oder Chemieingenieur (m/w/d)' from KNAUF; 'Fernstudium Chemie für Laborant\*innen & TAs - Ihr Weg zum Bachelor!' from SPRINGER NATURE; 'Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in für die Erforschung von Alternativmethoden zum Tierversuch (w/m/d)' from BfR; 'Biologisch-, Chemisch-, Umwelttechnische Assistent\*innen' from Hannover; 'Technischer Assistent (m/w/d) für die DKTK Organoid-Plattform am Georg-Speyer-Haus' from dkfz.; 'Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in (m/w/d) mit dem Forschungsschwerpunkt Inflammation' from Justus-Liebig-Universität Gießen; 'Medizinische Technologen für Laboratoriumsanalytik 60-100% m/w/d' from Zentrallabor Zürich (ZLZ); and 'Operator (m/w/d) Bulkproduktion' from Almirall. On the right side, there are two featured articles: 'NGS Library Prep? We've got you covered!' and 'STELLEN SIE IHR EIGENES EVOLVE STARTERPAKET ZUSAMMEN'.



Besuchen Sie uns in

Halle 19, Stand A78  
9. – 11. Mai 2023



# NGS library prep? We've got you covered.

Seit Beginn des NGS-Zeitalters unterstützt NEB Sie mit innovativen Lösungen für die Library Prep. Über 20.000 Publikationen belegen seitdem die Wertschätzung der Forschenden weltweit für NEBs schnelle, modular aufgebaute NEBNext Workflows. Selbst mit geringstem Input-Material wird Ihre Arbeit einfacher und effizienter und Ihr Ergebnis noch hochwertiger.

Neben exzellenten Lösungen für diverse Probenarten und Plattformen liefern wir Ihnen unser fundiertes Expertenwissen im Bereich der Enzymologie gleich mit.

Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei das zentrale Herzstück der NGS Library Prep in fast allen DNA und RNA Applikationen. Bei Bedarf können Sie diesen Workflow mit weiteren optimierten NEBNext Kits und Modulen an Ihre individuellen Anforderungen anpassen.

NEBNext Prozesse sind schnell zu implementieren sowie leicht skalierbar und werden daher auch von führenden Herstellern von Automationslösungen empfohlen.

Als plattformunabhängiger Reagenzienhersteller ist NEB Ihr idealer Library Prep Partner – ob im Einzelexperiment, im Hochdurchsatz in der Core Facility oder mit kundenspezifischen Lösungen in der industriellen Großanwendung.

Nutzen Sie daher NEBNext für Ihre NGS-Projekte!



Weitere detaillierte Infos sowie kostenfreie Testmuster finden Sie unter  
[www.neb-online.de/NGS](http://www.neb-online.de/NGS)

Products and content are covered by one or more patents, trademarks and/or copyrights owned or controlled by New England Biolabs, Inc (NEB). The use of trademark symbols does not necessarily indicate that the name is trademarked in the country where it is being read; it indicates where the content was originally developed. The use of these products may require you to obtain additional third-party intellectual property rights for certain applications. For more information, please email busdev@neb.com.

© Copyright 2023, New England Biolabs, Inc.; all rights reserved.

 **NEW ENGLAND**  
**BioLabs**<sup>®</sup> GmbH

be INSPIRED  
drive DISCOVERY  
stay GENUINE