

CLB

Chemie in Labor und Biotechnik

Analytik

Biotechnik

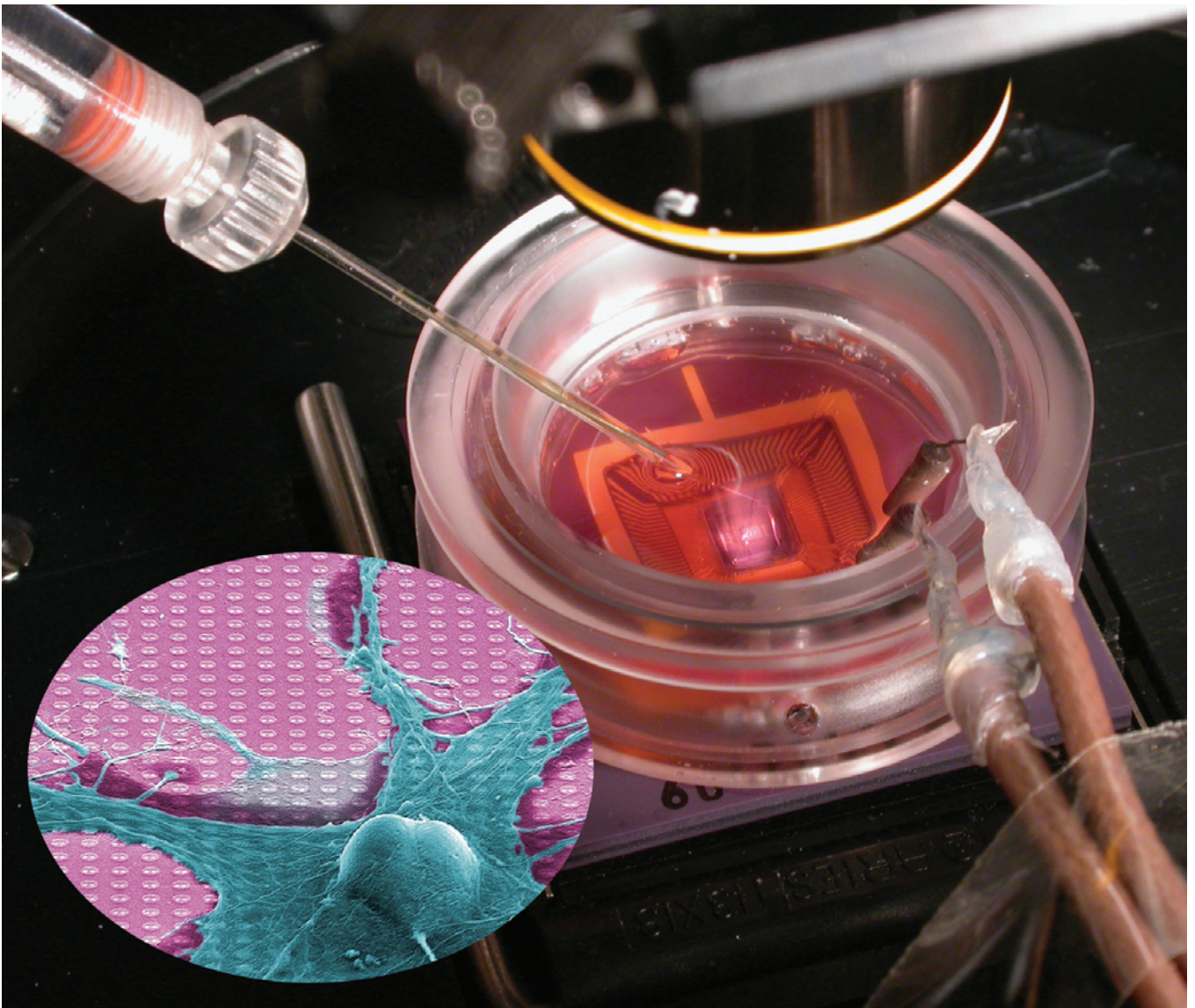
Optimierte Prozesse

Komplexe Materialien

Maßgeschneiderte Moleküle

Menschen und Chemie

Aus- und Weiterbildung



- Das kleinste Genom (Teil 2)
- Toxine mit LC/MS aufklären
- Resistenzbildung bei Bakterien
- Neuronen-Chip-Kopplung

Das hier im Faksimile wiedergegebene Handschreiben *Liebig's*¹⁾ ist an seinen ältesten Sohn *Georg*²⁾ und dessen Frau *Lana* gerichtet. *Georg* war damals kgl. bay. Hofrat, Kreisphysikus und Badearzt in Reichenhall, sowie Privatdozent an der Universität München.

Der Brief enthält im Rahmen rein privater Mitteilungen zwei chemisch bemerkenswerte Notizen: die Ankündigung einer kleinen Kiste Fleischextrakt, und die Nachricht vom Tode des Chemikers *Pelouze*.

Der Fleischextrakt

Kaum eine seiner weit bedeutenderen Entdeckungen und Erfindungen hat *Liebig* so populär gemacht, wie die noch in den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts überall verbreiteten Fleischextraktbüchsen mit seinem Namenszuge. Der wissenschaftlich orientierte Chemiker pflegt sich für diesen Abschnitt aus *Liebig's* Tätigkeit meist weniger zu erwärmen. Er gibt aber ein reizvolles und frühes Beispiel, wie aus ideeller Forschungsarbeit ein Markenartikel von weltweiter Bedeutung geboren wird. *Liebig* selbst hat kaum an einen solchen Erfolg geglaubt. Er hat sich auch an der finanziellen Auswirkung nur in bescheidenem Rahmen zu beteiligen gewagt.

Bereits 1846 bis 48 wurde mit der Herstellung von Fleischextrakt begonnen. *Liebig* hatte sie einem Onkel des Münchner Hygienikers *Max Pettenkofer* monopolartig übertragen. Dieser war Besitzer der dortigen Hofapotheke. Das Erzeugnis wurde in die bayerische Pharmakopöe eingetragen und als Stärkungsmittel abgegeben. Für die Verbreitung als Nahrungs- und Genußmittel war eine wirtschaftliche Grundlage nicht gegeben, da die Fleischpreise in Deutschland viel zu hoch lagen. Immerhin war *Liebig* stolz, daß die Hofapotheke fast 5000 Pfund Rindfleisch jährlich für diesen Zweck verarbeitetete.

Liebig dachte aber auch von vornherein an eine Auswertung größeren Umfanges und zwar in Ländern, die ein Übermaß an Fleisch zur Verfügung haben: in einigen südamerikanischen Staaten wurde Vieh nur geschlachtet, um Felle, Fett, Knochen und Horn zu gewinnen. *Liebig* hat diese Gedanken in seinen bald international verbreiteten „Chemischen Briefen“ veröffentlicht. Hierdurch angeregt erschien bei ihm 1862 (also erst 15 Jahre später) ein weitgereister Straßenbauingenieur namens

¹⁾ Von Verfasser durch einen Schweizer Antiquar erworben.

²⁾ *Liebig's* Ehe mit *Heuriette Moldenhauer* waren zwei Söhne, *Georg* und *Hermann* und drei Töchter, *Agnes*, *Nanny* und *Marie*, entsprossen.

Giebert aus Montevideo und bot sich an, *Liebig's* immer wieder hinausgeschobene Pläne in die Praxis umzusetzen. Man gab ihm Gelegenheit, das Herstellungsverfahren in der Hofapotheke zu studieren. Er gründete daraufhin mit einigen Kapitalisten 1863 die „Fray-Bentos-Gesellschaft *Giebert*“ mit dem Sitz in Antwerpen und baute eine Fabrik am Ufer des Uruguay. Bald liefen Nachrichten ein, daß der Extrakt vorzüglich ausfalle und die Nachfrage größer sei, als die Erzeugungsmöglichkeiten. *Giebert* hatte sich als geschickter Propagandist sofort den Namenszug des weltbekanntesten Gelehrten gesichert. *Liebig* selbst bestand darauf, zusammen mit *Pettenkofer* die analytische Kontrolle der Extraktlieferungen zu übernehmen. Damit kam er der „wissenschaftlich“ aufgezogenen Reklame *Giebert's* im Grunde noch weiter entgegen. Man fragt sich, welchen finanziellen Nutzen *Liebig* selbst davontrug. Einiges geht aus einem Schreiben an *Wöhler* (1865) hervor: „Herr *Giebert* ist eben hier, um mit mir über meinen Beitritt zu unterhandeln; man bietet mir die Direktorstelle des chem. Departements für die Kontrolle der Güte usw. des Extraktes an und will mir jährlich eine Einnahme von 1000 Pfd. (das ist 12000 fl.) sichern, überdies will man mir für meine seitherigen Dienste eine kleine Renumeration von 5000 Pfd. — das ist 60000 fl. geben. Sprich nicht davon, denn die Sache ist zu toll und märchenhaft, als daß man an die Verwirklichung nur entfernt glauben könnte — — —. Wenn diese Sache sich verwirklicht, woran ich, wie gesagt, nicht glaube, so ist sie ein Beispiel, wie hoch unter Umständen ein Name bezahlt wird.“

Gewiß flossen *Liebig* damit Einkünfte zu, die sein Beamtengehalt wesentlich überschritten haben werden, aber man erkennt zwischen seinen Zeilen fast eine gewisse Abwehrbewegung gegen so viel Geld, das in Betracht des schnell aufblühenden Unternehmens doch eine recht beachtliche Entschädigung darstellt. Ist es aber wirklich immer zutreffend, wenn der *Liebig*-Biograph *Volhard* (1909) dazu bemerkt; „Heutzutage sind die Chemiker nicht mehr so timid, man betrachtet es als selbstverständlich, daß eine neue Farbe für Bart, Haare, Wolle, Seide oder Baumwolle ein neues Riech-, Laxier-, Schlaf- oder Fiebermittel dem Entdecker viele Tausende, wenn nicht Hunderttausende einträgt.“

Zwei Jahre nach Gründung mußte die Aktiengesellschaft, nunmehr „*Liebig's extract of meat Comp.*“ benannt, bereits bedeutend erweitert werden. Neben der Fabrik in Fray-Bentos entsteht eine zweite in Colon, Argentinien, später eine weitere in Rio Grande do Sul, Brasilien. Der Hauptsitz wird nach London verlegt. Die Gesellschaft verfügt über ein

In der letzten Ausgabe der CLB druckten wir einen Brief Justus von Liebig's, der vor 50 Jahren exklusiv in der CLB erschienen war. Lesen Sie nun den Artikel dazu. Er geht besonders auf Liebig's Erfindung des Fleischextrakts ein. Mit dem Extrakt gelang es, die damals bei der Häutegewinnung anfallenden riesigen Rindfleischmengen in Südamerika sinnvoll zu verwerten. Dies ist Liebig's wohl bekannteste Erfindung und zudem eine, die ihm wirtschaftlichen Gewinn einbrachte (in heutiger Kaufkraft etwa 200 000 Euro).

Liebe CLB-Leserin, lieber CLB-Leser,

massenspektrometrische Methoden erlauben sogar Aufklärungen von Proteinstrukturen. Der Nobelpreis 2002 für Chemie machte dies einer breiten Öffentlichkeit bekannt (s. CLB 11/2002, S. 412 ff). Auch in dieser Ausgabe gibt es wieder Beispiele für die Leistungsfähigkeit der Massenspektrometrie (S. 54 ff: Identifikation und Strukturaufklärung von Algen- und Cyanobakterientoxinen; S. 65: Proteinanalytik). Schön, dass man das Prinzip der Methode jetzt leicht verständlich erklärt bekommen kann, sogar im Internet. Noch schöner: Die Software dazu stammt von einem Jugendlichen, der dafür den Klaus Tschira Preis für Jugendsoftware erhielt (S. M14 / M15). CLB-Leser können ihr Wissen über die Methode in dieser Ausgabe testen.

Lernsoftware, für die das o.g. Massenspektrograph-Programm nur ein kleines Beispiel ist, erwächst jetzt den Kinderschuhen, wie auch ein Besuch der Learntec in Karlsruhe zeigte (Seiten M12 / M13). Nachdem bisher der Fokus auf den technischen Neuentwicklungen lag, ist nun der Mensch als Lernender und Anwender ins Bewusstsein gerückt. Workshops wie „Didaktik des e-Learning“ waren ausgebucht. Man stellte aber auch fest: Lernen ist ein sozialer Prozess, reines e-Learning funktioniert nicht. Als Konsequenz prägte man gleich noch einen englisch klingenden Begriff, der dies beschreiben soll: „Blended learning“. Die Karlsruher Messe- und Kongress-GmbH beschreibt in dem von ihr herausgegebenen „e-Learning-Wörterbuch“ dies mit „Blended Learning – auch hybrides Lernen oder engl. „multi-method learning“ genannt...“, wohl in Erinnerung an „Handy“, ein Wort, das man im Englischen auch nicht kennt. Gemeint ist damit ein Medien- und Methodenmix, ein Wechsel zwischen Lernphasen mit Anwesenheitspflicht und selbstgesteuertem Lernen – womit wir wieder bei der CLB wären: Sie bietet in ihren Hauptartikeln wie im Memory vielfach die Möglichkeit, sein Wissen zu prüfen und zu erweitern, und zwar leicht verständlich und unterhaltsam. Immerhin: Jens Dahlmann, Koautor des Artikels über Algentoxine (S. 54 ff), erhielt auf einer internationalen Tagung in Florida den Preis für die beste Präsentation aufgrund seines Vortrages über das Thema unseres Artikels.

Betrachtungen der Massenspektrometrie erfordern ein fächerübergreifendes Verständnis. Die grundle-

gende Methodik stützt sich auf physikalische Effekte, die Anwendungen müssen die Chemie der zu untersuchenden Substanzen berücksichtigen; interdisziplinäres Arbeiten ist in vielen Bereichen heutiger



Naturwissenschaft notwendiger Alltag. Spektakulär und eindrucksvoll demonstriert unser Titelbild Interdisziplinarität, und der dazugehörige Artikel auf den Seiten 59 und 60 zeigt, wie biologische und technische informationsverarbeitende Elemente zusammenwachsen können. Die Vermutung, so einen Anschluss ans Gehirn konstruieren zu können, weisen die Forscher zwar als Utopie zurück. Aber wie viele Utopien haben uns mittlerweile nicht eingeholt... Im Rahmen des „Umschau“-Teils, der Aktuelles im Umfeld von Chemie und Biologie beleuchtet, werden wir die Entwicklung des Verschmelzens von Biologie und Technik verfolgen.

Ebenso ist es Aufgabe der Artikel im „Umschau“-Bereich, auf Fehlentwicklungen und Gefahren aufmerksam zu machen. In dieser Ausgabe haben wir uns der wachsenden Resistenz von Mikroorganismen gegen Antibiotika angenommen (S. 61 ff). Der Artikel zeigt: Der Kampf gegen die Krankheitserreger erfordert eine permanente Weiter- und auch Neuentwicklung der Arzneimittel. Möglichkeiten dazu zeigt die CLB immer wieder auf, stellt doch die moderne Analytik im Verbund mit ihren modernen Verwandten Biochiptechnik bzw. Hochdurchsatzverfahren eine Grundlage dafür dar. Beispiele – wenn auch auf dem Feld der Schadstoffdetektion – zeigt der Biosensor-Artikel auf den Seiten 66/67. Unterhaltsames Lesen wünscht

Ihr

INHALT

Aufsätze

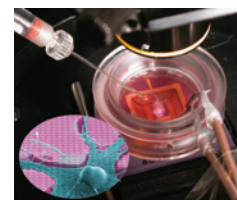
Die großen Geheimnisse kleiner Dinge G(e)nomforschung (Teil 2) _____	48
Identifikation und Strukturaufklärung von Algen- und Cyanobakterientoxinen Kopplung von Flüssigkeitschromatograph und Massenspektrometer (LC/MS) _____	54

Rubriken

Editorial _____	41
Impressum _____	43
F & E im Bild _____	43
Unternehmen _____	44
Personalia _____	46
Förderungen / Preise _____	47

Umschau

Interaktion lebender Gehirnzellen anregen beobachten Industriell gefertigter Neuro-Chip für die Forschung _____	59
Veränderte Krankheitserreger erfordern neue Medikamente Resistenzen gegen Arzneimittel nehmen zu _____	61
Stammzellforschung in China Ungebremst und erfolgreich _____	64
Europäische Hilfe für chinesische Landwirte Proteinanalytik mit LC/MS/MS _____	65
Forschung und Technik _____	66
Stellenangebote _____	69
Wirtschaft _____	72
Literatur _____	74
Service _____	75
Neue Produkte _____	76
Bezugsquellenverzeichnis _____	79



Zum Titelbild:

Etliche Sensor-Transistoren mit einem Abstand von nur acht Mikrometern erfassen Signale einer Nervenzelle, die etwa 20 Mikrometer groß ist (kleines Bild). In einer Nährlösung (großes Bild) erforscht man über mehrere Wochen die Reaktionen von Neuronen (Fotos: Infineon; siehe dazu der Umschau-Artikel Seite 59).

CLB-Memory

Notfallchemie Sicherheitsfaktor Mensch oder Human Factor _____	M9
Vortrag zum Jahr der Chemie „Making Molecules Matter“ _____	M11
Learntec 2003: Bildungs- und Informationstechnologie Neue Medien sind kein Selbstzweck _____	M12
Klaus Tschira-Preis für Lernsoftware Massenspektrographie gewinnbringend _____	M14
Fragen zu Grundlagen der Chemie _____	M16

Oszillierende Reaktionen und Fibrillation

„Scroll-Wellen“ kontrollieren

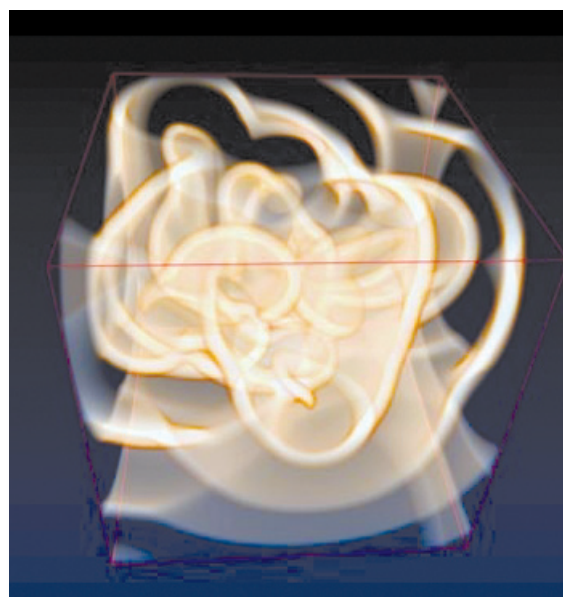
Wissenschaftler vom Berliner Fritz-Haber-Institut und der Universität Barcelona haben entdeckt, dass chaotisches Verhalten in chemischen Reaktionen oder bei Herzkammerflimmern gezielt beeinflusst und unterdrückt werden kann.

Jede Sekunde entsteht im gesunden Herz eine elektrische Erregungswelle, die das ganze Herz durchläuft und seine Kontraktion erzwingt. Manchmal aber wird das Herz vielen irregulären Erregungswellen ausgesetzt, die normalen physiologischen Kontraktionen verschwinden und das gefährliche Herzkammerflimmern (Fibrillation) setzt ein.

Aus mathematischer Sicht kann man das Herzflimmern als eine besondere Form von Wellenchaos betrachten. Ein ähnliches Chaos tritt auch in chemischen erregbaren Medien, wie zum Beispiel in der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion, auf. Bei experimentellen Unter-

suchungen dieser oszillierenden chemischen Reaktion hatte der amerikanische Wissenschaftler Arthur Winfree bereits 1973 rotierende „Scroll-Wellen“ entdeckt. Eine Scroll-Welle sieht in ihrem transversalen Querschnitt wie eine Spirale aus. Solche Spiralen sind übereinander gestapelt, so dass sich eine aufgerollte Struktur bildet. Die Wellen in dieser Struktur rotieren um einen zentralen Faden, der gerade oder gekrümmt ist, aber auch Schleifen und Ringe bilden kann. Winfree sagte voraus, dass sich durch eine ungeordnete Dynamik solcher Fäden ein Chaos in dreidimensionalen erregbaren Medien entwickeln kann.

Kürzlich haben Wissenschaftler am Fritz-Haber-Institut bewiesen, dass das Chaos von Scroll-Wellen durch schwache periodische Modulation von Parametern, die die Erregungsschwelle des Mediums bestimmen, gesteuert werden kann. Diese Entdeckung,



Simulation der chaotischen Wellenmuster in einem dreidimensionalen erregbaren Medium (Visualisierung mit Hilfe der Amira-Software, R. Kaehler, Zuse-Institut Berlin und Max-Planck-Institut für Gravitationsphysik, Golm; Foto: Fritz-Haber-Institut und Konrad-Zuse-Institut Berlin).

die nunmehr in abstrakten mathematischen Modellen verifiziert ist, kann in Zukunft zu neuen Methoden für die Unterdrückung des Herzkammerflimmerns und zur Behandlung spezieller Herzkrankheiten führen.

Impressum

CLB
Chemie in Labor und Biotechnik

Verlag:
Agentur & Verlag Rubikon
für technische und wissenschaftliche
Fachinformation
Rolf Kickuth
Anschrift:

CLB, Agentur & Verlag Rubikon
Bammentaler Straße 6–8
69251 Gaiberg bei Heidelberg
Deutschland
e-Mail: redaktion@clb.de

Herausgeber:
Dr. Dr. U. Fitzner, Düsseldorf · Prof. Dr. W. Fresenius, Taunusstein · Prof. Dr. K.-H. Koch, Dortmund · Priv. Doz. Dr. H.-M. Kuß, Duisburg · Prof. Dr. Georg Schwedt, Clausthal-Zellerfeld · Prof. Dr. G. Weichbrodt, Aalen · Prof. Dr. G. Werner, Leipzig.

Redaktion:
Rolf Kickuth (RK, verantwortlich);
e-Mail: kickuth@clb.de,
Dr. Maren Bulmahn (MB,
e-Mail: bulmahn@clb.de)
Telefon (0 62 23) 97 07 43
Fax (0 62 23) 97 07 41

Ständige Mitarbeiter:
Dr. Mechthild Kässer, Dieckholzen; Hans Dietrich Martin, Köln; Dr. Uta Neubauer, Bad Soden; Dr. Ognian Serafimov, Konstanz; Jürgen Wagner, Weinheim; Hans-G. Winkler, Meyenfeld; Dr. Röbbie Wünschiers, Köln.

VBTA-Verbandsmitteilungen:
Thomas Wittling, Raiffeisenstraße 41,
86420 Diedorf,
Telefon (0821) 327-2330
Fax (08 23 8) 96 48 50
e-Mail: info@vbta.de

Anzeigenberatung:
Lutz Krampitz
Am Schützenhaus 8, 47055 Duisburg
Telefon (02 03) 73 85-1 64
Fax (02 03) 73 85-1 65
e-Mail: anzeigen@clb.de

Abonnentenbetreuung:
Natalia Khilian
CLB, Agentur & Verlag Rubikon
Bammentaler Straße 6–8
69251 Gaiberg bei Heidelberg
Telefon (0 62 23) 97 07 43
Fax (0 62 23) 97 07 41
e-Mail: service@clb.de

Layout und Satz:
Agentur & Verlag Rubikon
Druck: Printec Offset, Ochshäuser Straße
45, 34123 Kassel

CLB erscheint monatlich.

Bezugspreise:
CLB Chemie in Labor und Biotechnik mit der Beilage „CLB-MEMORY“. Einzelheft – außerhalb des Abonnements – 8,60 Euro, im persönlichen Abonnement jährlich 87 Euro zuzüglich Versandkosten; ermäßigter Preis für Schüler, Studenten und Auszubildende (nur gegen Vorlage der Bescheinigung) jährlich 67,10 Euro zuzüglich Versandkosten, inkl. 7% MWSt. Ausland sowie Firmenabonnements (Staffelpreisliste nach Anzahl) auf Anfrage. Bezug durch den Buchhandel und den Verlag. Das Abonnement verlängert sich jeweils um ein weiteres Jahr, falls nicht 8 Wochen vor Ende des Bezugsjahres Kündigung erfolgt. Erfüllungsort ist Heidelberg. Mitglieder des VDC sowie des VBTA erhalten CLB zu Sonderkonditionen.

Anzeigenpreisliste:
Nr. 42 vom 1.1.2002. Bei Nichterscheinen durch Streiks o. Störung durch höhere Gewalt besteht kein Anspruch auf Lieferung.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Für die Rückgabe unverlangt eingesandter Buchbesprechungsexemplare kann keinerlei Gewähr übernommen werden.

ISSN 0943-6677



NACHRICHTEN & NOTIZEN

Roche hat das Vitamin-, Carotinoid- und Feinchemikaliengeschäft an DSM verkauft. Ausserdem hat Roche mit Direktkunden in den USA alle Rechtsstreitigkeiten aus dem Vitaminfall beilegen können. **Roche und Affymetrix haben vereinbart,** dass Affymetrix Roche Zugang zu ihren patentierten Gene Chip Markentechnologien gewährt. Dadurch kann Roche Labortests auf der Basis von Gene Chips für die DNA-Analyse, Genotypisierung und Resequenzierung sowie für die RNA-Expressionsanalyse auf den Markt bringen. **Roche beabsichtigt Disetronic zu erwerben,** den weltweit zweitgrößten Hersteller von Insulinpumpen. Der Verwaltungsrat von Disetronic unterstützt die geplante Transaktion, die noch von den Wettbewerbsbehörden genehmigt werden muss und der Zustimmung durch die Aktionäre von Disetronic bedarf.

Die Bayer AG hat mit Norsk Hydro ASA eine Vereinbarung über den Bau einer Anlage zur Reinigung und Verflüssigung von Kohlensäure geschlossen. Die Kapazität der vollautomatischen Anlage, die voraussichtlich im Frühjahr 2004 die Produktion aufnehmen wird, liegt bei rund 150 000 Tonnen jährlich.

Die Chelona und die Chiracon GmbH, zwei Brandenburger Unternehmen, haben eine Kooperation gestartet, um Mikroreaktoren für Spezialchemikalien auf Produktionsmaßstab zu bringen.

Atofina hat eine Polystyrol-Anlage von China Offshore Oil Sanshui Chemical Industry übernommen. Die Anlage, die 100 000 Tonnen pro Jahr produziert, befindet sich in Sanshui, in der chinesischen Provinz Guangdong. Die Chemie-Aktivitäten des Unternehmens verteilen sich in China auf 14 Produktionsstätten, mit einem Jahresumsatz von 400 Millionen US-Dollar und über 2000 Beschäftigten.

Seit Beginn des Jahres führt die „Clariant (Acetyl Building Blocks) GmbH & Co. KG“ (CABB) das Geschäft der Clariant mit chlororganischen Chemikalien. Die Produktionsstandorte der CABB befinden sich in Gersthofen bei Augsburg und Knapsack bei Köln. Insgesamt beschäftigt die neue Gesellschaft circa 320 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die zum 1. Januar 2003 von Clariant zu CABB gewechselt sind.

Degussa wird die britischen Standorte Hythe/Southampton und Barry/Südwaales an Cognis abgeben. Die Transaktion steht unter dem Vorbehalt der Zustimmung durch die Kartellbehörden. Die Abgabe der früheren Laporte-Standorte ist eine Folge der Auflagen der Europäischen Kommission in Zusammenhang mit dem Erwerb von Laporte durch Degussa im März 2001. Deshalb hatte Degussa bereits Ende 2001 den niederländischen Laporte-Standort Zaltbommel sowie im Februar 2002 die Persulfat-Produktion im Degussa-Werk Rheinfelden/Lörrach veräußert.

Holding, F&E-Zentrum, L-Methionin

Degussa in China

„**D**zeichnet eine Größe, eine anhaltend hohe Dynamik und damit insgesamt ein ökonomisches Potenzial aus, das für uns in höchstem Maße attraktiv ist“. Mit diesen Worten eröffnete Prof. Utz-Hellmuth Felcht, Vorstandsvorsitzender der Degussa AG, Düsseldorf, kürzlich in Beijing die neue Degussa (China) Holding. Hinzu kämen als Standortvorteile ein riesiges Potenzial hochqualifizierter und -motivierter Arbeitskräfte sowie politisch stabile Rahmenbedingungen.

Nach Einschätzung Felchts wird der chinesische Spezialchemiesektor bis 2008 weltweit – nach der Europäischen Union – den zweiten Platz einnehmen. Damit steige Degussa zu einer Zeit in die erste Liga der globalen Unternehmen in China auf, in der sich das Land zum Zugpferd der chemischen Industrie in Asien entwickle.

Die neue Degussa (China) Co., Ltd. ist die Dachgesellschaft des Konzerns in China und unterstützt die Degussa-Geschäftsbereiche durch eine effiziente und insbesondere hinsichtlich des chinesischen Marktumfeldes und Rechts kompetente Serviceplattform. „Die Degussa (China) Holding wird außerdem neue Investitionsprojekte auch in Zusammenarbeit mit chinesischen Partnern vorantreiben“, so Eric Baden, verantwortlich im Degussa-Konzern für die Region China.

Im Januar haben die Bauarbeiten für das Degussa F&E-Zentrum Shanghai begonnen. Unter einem Dach sollen Labors, Marketing-Einrichtungen und Räume für anwendungstechnische Schulungen sowie technischen Kundendienst entstehen. Das Investitionsvolumen dieses Projekts beträgt rund 10 Millionen Euro; die Inbetriebnahme des F&E-Zentrums ist für Ende dieses Jahres geplant.



Prof. Felcht (rechts) und Eric Baden (mitte) mit Li Zaicheng, Degussas erstem Vertreter in China (Foto: Degussa).

Degussa, die in China seit 1988 Spezialchemieprodukte herstellt, verfügt dort inzwischen über 15 Unternehmen mit Produktionsstandorten in Beijing, Guangzhou, Nanning, Qingdao, Shanghai und Hongkong.

Feinchemie

Der Geschäftsbereich Feinchemie hat im Januar im südchinesischen Wuming mit dem Bau einer neuen Anlage für die Pharma-Aminosäure L-Methionin begonnen. Die Anlage soll im ersten Quartal 2004 in Betrieb gehen und wird eine Jahreskapazität von etwa 350 Tonnen haben. Betreiber der Anlage ist das Gemeinschaftsunternehmen Nanning Only Time Rexim Pharmaceuticals Co., Ltd., das der Geschäftsbereich Feinchemie im April 2001 mit der südchinesischen Nanning Only Time Pharmaceuticals zur Produktion und Vermarktung von Pharma-Aminosäuren vereinbart hat. Degussa hält über die hundertprozentige Tochter Rexim S.A., Courbevoie/Frankreich, 95 Prozent der Anteile an dem Joint Venture, das im Geschäftsjahr 2002 mit 220 Mitarbeitern einen Umsatz von rund vier Millionen Euro erwirtschaftete. Mit der Neuanlage werden in Wuming mehr als 30 zusätzliche Arbeitsplätze geschaffen.

Lager und Versand in neuem Logistikzentrum BASF in Ludwigshafen

„Das neue Logistikzentrum ist mit der Investitionssumme von 80 Millionen Euro ein wichtiger Baustein zur Sicherung des Standorts Ludwigshafen,“ sagte BASF-Vorstandsmitglied und Standortleiter Eggert Voscherau, als er im Januar mit Dr. Eva Lohse, Oberbürgermeisterin der Stadt Ludwigshafen, und Dr. Kurt Bock, Mitglied des Vorstands, Europas größtes Logistikzentrum für verpackte Chemikalien im Werksteil Nord der BASF Aktiengesellschaft in Betrieb nahm.

Das neue Zentrum löst über 50 kleinere Außenlager in Ludwigshafen und Mannheim ab. Vorteil für die Region: Die Innenstädte Ludwigshafen und Mannheim werden von 25 000 Lkw-Durchfahrten pro Jahr entlastet. Insgesamt werden im neu strukturierten Lagerverbund 128 Mitarbeiter beschäftigt sein. 96 Mitarbeiter davon bewirtschaften das neue Logistikzentrum. Bei BASF entstehen dadurch 31 neue Arbeitsplätze.

Das Logistikzentrum ist Kernstück des neu strukturierten Lagerverbunds am Standort Ludwigshafen und hat einen Durchsatz von fast einer Million Paletten pro Jahr. Der neue Komplex entstand auf der Fläche des ehemaligen Aparatelagers und der Edigheimer Wiese im Norden des Werksgebiets in Ludwigshafen, er ist rundum mit modernster Technik ausgestattet. Dazu gehört auch die Elektrohängebahn mit 80 Wagen, die das Versandgebäude in zwei geschlossenen Kreisläufen mit dem Hochregallager verbindet. Das 25 Meter hohe Lager hat eine Grundfläche von 33 000 Quadratmetern und bietet auf elf Ebenen Platz für 126 000 Paletten. Zwischen den unzählbaren Regalen laufen auf Schienen 28 Regalbediengeräte, die zirka zwei Meter pro Sekunde zurücklegen können.



Eggert Voscherau (links), Dr. Eva Lohse und Dr. Kurt Bock nehmen das neue Logistikzentrum in Betrieb (Foto: BASF).

Von Ludwigshafen aus beliefert die BASF rund um die Uhr weltweit ihre Kunden. Pro Jahr werden 60 000 Transporte über das neue Logistikzentrum abgefertigt. Nicht nur die Wege zur Anlieferung der Ware im Hochregallager sind besonders kurz. Über eine 200 Meter lange Bahnverladerampe am Versandzentrum oder das nahe gelegene Kombiverkehrsterminal der BASF gelangen die Güter direkt auf die Schiene. Lkws werden über die 35 Tore des Versandzentrums beladen und haben über das BASF-Tor 15 eine direkte Anbindung an die Autobahn A6.

Mikroreaktor von IMM

Die Synthetisierung chemischer Substanzen soll umweltschonend, kostengünstig und effizient erfolgen, die hierfür erforderlichen Mittel flexibel einsetzbar sein. Diese Anforderungen machten sich Holger Löwe (rechts), Michael Küpper (mitte) und Athanassios Ziogas (links) von der IMM (Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH) zur Prämisse. Ihr „Elektrochemischer Mikroreaktor“ erhielt nun den Erfinderpreis 2003 der Investitions- und Strukturbank Rheinland-Pfalz (ISB).

Im Grundaufbau besteht das „Mini-Labor“ aus planparallel gestapelten Elektrodenplatten, zwischen die mikrostrukturierte Kanalfolien eingefügt sind. Eine zumeist organisch-chemische Substratlösung wird in den Mikrokanälen über die Elektrodenplatten geleitet, so dass sich über die gesamte Kanaloberfläche per Elektrolyse die Synthese des Substrats zum gewünschten Endprodukt vollzieht.



Zentrifugen von Eppendorf schön anzusehen

„Cooles Design“ ausgezeichnet

Die „Personal Centrifuges“ von Eppendorf haben einen Preis gewonnen. Der Preis wurde von der Zeitschrift „The Scientist“ nicht für die technischen Merkmale der Zentrifugen vergeben, sondern in der Kategorie „Coolest Design“. Besonders stolz ist Eppendorf darauf, dass das Ergebnis ein Votum der Leser der Zeitschrift beziehungsweise deren Homepage-Nutzer darstellt.

Den Ausschlag für diese Entscheidung haben wohl die zwei optischen Hauptmerkmale der Zentrifugen gegeben. Zum einen haben alle drei Gerätevarianten

ein halbkreisförmiges Gehäuse. Zum anderen wird auch die Sonderlackierung der Zentrifuge Mini Spin plus Space zur Preisvergabe beigetragen haben. Das Gerät zeigt auf seinem Gehäuse Sterne und Planeten auf einem dunkelblauen Untergrund und ist damit die erste Zentrifuge, deren Äußeres nicht nur nach pragmatischen Aspekten gestaltet wurde, sondern insbesondere auch nach ästhetischen. Dies trifft bestimmt auch für die Computer der Firma Apple zu, der Eppendorf zu Ihrem in der gleichen Kategorie ebenfalls ausgezeichneten Computer iMac gratuliert.



CHIRACON Das Unternehmen, das auf die Entwicklung chiraler Moleküle spezialisiert ist, hat sein Management-Team mit **Dr. Thilo Schmidt-Rogge** als Geschäftsführer verstärkt. Mit Chiracons Gründer **Dr. Ralf Zuhse** bildet er nun eine gleichberechtigte Doppelspitze.



Schmidt-Rogge

HERAEUS **Dr. Frank Heinrich** (40) ist neuer Geschäftsführer und Chief Operating Officer (COO)/Chief Technology Officer (CTO) des weltweit tätigen Edelmetall- und Technologiekonzerns Heraeus Holding GmbH.

GRUNDFOS Mit Beginn dieses Jahres hat **Jens Jørgen Madsen** die Nachfolge als Konzernpräsident der Grundfos Gruppe angetreten. Der bisherige Konzernpräsident Niels Due Jensen, Sohn des Unternehmensgründers Poul Due Jensen, hatte nach 25 Jahren zu seinem sechzigsten Geburtstag Mitte letzten Jahres seinen Rücktritt angekündigt.



Madsen

EHRUNGEN

Prof. Dr. Peter Stadler hat in Wien einen der drei **Novartis Preise** erhalten. Von Gensequenzen zur Evolution, von der Basenpaar-Information zur Struktur von Proteinen – damit lässt sich das Forschungsgebiet von Stadler umschreiben, der vor kurzem vom Institut für Theoretische Chemie und Molekulare Strukturbiologie der Universität Wien auf den Lehrstuhl für Bioinformatik der Universität Leipzig übersiedelte. Für Arbeiten zur Aktivierung von Immunzellen erhielt der Innsbrucker Wissenschaftler **Prof. Dr. Gottfried Baier** den Preis für Biologie. Für zahlreiche Arbeiten auf dem Gebiet der dendritischen Zellen wurde der Wiener Immun Dermatologe **Prof. Dr. Dieter Maurer**, Leiter des neu gegründeten Forschungszentrums für Molekulare Medizin (CeMM) der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, mit dem Preis für Medizin ausgezeichnet.



Preisträger (von links nach rechts): Baier (Biologie/Biochemie), Stadler (Chemie), Maurer (Medizin) (Foto: Richard Schuster).



Müllen

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert mit dem **Bio Future-Preis** fünf Nachwuchsgruppen aus dem Bereich der Biowissenschaften bei der Umsetzung ihrer Ideen. Die fünf Siegergruppen in diesem Jahr können sich über Fördergelder von jeweils durchschnittlich rund einer Million Euro freuen: **Dr. Elly Tanaka** (Max Planck Institut für Zellbiologie und Genetik in Dresden) Identifizierung von Faktoren, die Geweberegeneration initiieren, sowie deren Anwendung in Tissue Engineering. **Dr. Reinhard Köster** (GSF Forschungszentrum Neuherberg) Analyse molekularer Mechanismen der neuronalen Zellwanderung während der Embryogenese und neuronaler Regeneration. **Dr. Rolf Müller** (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig) Heterologe Expression und Modifikation von Naturstoff-Biosynthesewegen aus Myxobakterien in Pseudomonaden. **Dr. Marcus Fändrich** (Institut für Molekulare Biotechnologie Jena e.V.) Struktur und Zusammensetzung von krankheitsassoziierten Amyloidfibrillen. **Dr. Frank Ohl** (Institut für Neurobiologie, Magdeburg) Entwicklung einer interaktiven Neuroprothese für den auditorischen Cortex.

Für seine Arbeiten an neuen Polymer-Farbstoffen wird **Prof. Klaus Müllen**, Direktor am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz, mit dem **Preis des Stifterverbands für die Deutsche Wissenschaft** ausgezeichnet. Klaus Müllen hält rund 30 Patente; zwei seiner neuen Farbstoffe möchte der Industriepartner BASF demnächst im technischen Maßstab herstellen. Der Stifterverband vergibt den mit 50 000 Euro dotierten Preis seit 1998 für die erfolgreiche Verbindung von Grundlagenforschung und industrieller Anwendung.

Ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstütztes deutsches Forscherteam ist in San Francisco/Kalifornien für die erfolgreiche Entwicklung eines neuen Bio-Chips mit dem „**Jack Raper Award for Outstanding Technology Directions Paper**“ ausgezeichnet worden. Bahnbrechend an dem neuen Minilabor im Chipformat ist, dass die DNA-Analyse durch elektrochemische Reaktionen auf dem Silicium-Chip erfolgt und ausgewertet wird. Die Chips ermöglichen medizinische Labordiagnostik und störsichere und automatische Vor-Ort-Analysen in Krankenhäusern oder beim niedergelassenen Arzt. Weitere Anwendungen liegen in der Lebensmittelanalytik sowie in der Pharma-, Agro- und Umweltanalytik. Das Gewinnerteam besteht aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die aus drei verschiedenen Forschungsdisziplinen stammen. Zuständig für den mikroelektronischen Bereich sind das **Fraunhofer Institut für Siliziumtechnologie**, Itzehoe und die **Infineon Technologies AG**, München. Auf dem Gebiet der Medizintechnik arbeiteten Forscherinnen und Forscher der **Siemens AG**, Erlangen und der **Eppendorf Instrumente GmbH**, Hamburg zusammen und das Know-How der molekularen Medizin und Diagnostik stammt von der **November AG**, Erlangen. Die Forschungskooperation geht auf die interdisziplinäre Förderinitiative Sibanat des BMBF zurück.

Den **Novartis European Young Investigator Award in Chemistry (NEYIAC)** von jeweils 75 000 Schweizer Franken haben **Prof. Bernhard Breit** von der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg und **Prof. Thomas Carell** von der Philipps-Universität in Marburg erhalten. Breit arbeitet an katalytischen Methoden für die organische Synthese. Carell beschäftigt sich mit lichtabhängigen Enzymen.

Stipendien in Frankfurt

Neben fachlichem Wissen sind auch für Chemielehrer besonders methodische und didaktische Kompetenzen gefragt. Um diese zu fördern, hat die Allessa Chemie GmbH, Hersteller von Pigmenten und Textilhilfsmitteln, sechs Stipendien pro Jahr in Höhe von 1000 Euro zur Verfügung gestellt. Studierende des Lehramts Chemie können sich um dieses Stipendium bewerben, wenn sie ihre Staatsexamensarbeit am Institut für Didaktik der Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt anfertigen. Wer sich genauer informieren möchte, sollte sich direkt mit Prof. Dr. Hans-Joachim Bader, Institut für Didaktik der Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt in Verbindung setzen (Tel.: 069 79829455, E-Mail H.J.Bader@chemie.uni-frankfurt.de).

Stipendien in Bochum

Bis zum **30. April** können sich Interessierte um eines der zehn Stipendien für ein Promotionsstudium (PhD) an der „International Graduate School for Neuroscience“ (IGSN) der Ruhr-Universität Bochum bewerben. Nach einem Auswahlverfahren werden die Nachwuchswissenschaftler ihre Studien zum 1. Oktober aufnehmen. Das Angebot richtet sich an Absolventen der Medizin, Biologie, Chemie, Biochemie, Physik, Mathematik, Informatik, Ingenieurwissenschaften und der Psychologie. Die zehn Stipendiaten – mindestens ein Drittel von ihnen soll ausländischer Herkunft sein – profitieren bei ihren Studien besonders von der interdisziplinären Arbeitsweise der Graduate School.

Praktikum in Sydney

Das Internships@Macquarie Programm bietet internationalen Studenten die Möglichkeit, im Rahmen eines Gastsemesters an der Mac-

quarie University ein Praktikum zu absolvieren. Die Praktika sind betreut und unbezahlt. Interessierte Studierende können sich über den Australischen Hochschulverbund (in Deutschland vertreten durch das Institut Ranke-Heinemann) bei der Macquarie University als Study Abroad Student bewerben. Bisherige Programmteilnehmer kamen beispielsweise aus den Bereichen Wirtschaftswissenschaften, Biomedizin, Marketing, Informatik oder Ingenieurwissenschaften. Weitere Informationen unter www.international.mq.edu.au/study/abroad/additional_opportunities.html#3.

Schering stiftet

Die Schering Stiftung hat nun offiziell ihre Tätigkeit aufgenommen. „Die Schering Stiftung soll nachhaltig herausragende Leistungen in Wissenschaft und Kultur anerkennen, fördern und einem breiteren Publikum zugänglich machen“, sagt Prof. Dr. Jürgen Mittelstraß, Universität Konstanz, Vorsitzender des Stiftungsrates der Schering Stiftung. Die Schering AG hat die Schering Stiftung zur Förderung von Wissenschaft, Kunst und Kultur im September 2002 mit einem Grundkapital von 20 Millionen Euro ausgestattet.

Futour geht auf Tour

Wer sich mit einem eigenen Unternehmen in den neuen Bundesländern selbstständig machen möchte, kann – wie schon berichtet – über das Förderungsprogramm Futour 2000 des Bundesministeriums für Wirtschaft und Arbeit (BMWA) finanzielle Unterstützung sowie Beratung in technischen und betriebswirtschaftlichen Fragen erhalten. In den nächsten Monaten finden dazu in den neuen Bundesländern Informationsveranstaltungen statt. Die Futour-Tour beginnt am 4. März in Wernigerode. Die diesjährige Antragsfrist endet am **30. Juni**. Weiteres finden Sie unter www.futour.de.

Mädchen und Technik



Technik bauen, begreifen und erleben – unter diesem Motto führt die Agentur Mädchen in Wissenschaft und Technik der Technischen Universität München (TUM) im Sommer 2003 ein „Mädchen, Sommer und Technik“-Feriencamp für 15- bis 16-jährige Mädchen durch. Die Agentur, eine Einrichtung der Frauenbeauftragten der TU München (agenturM@tum.de), richtet noch bis **31. März** einen Wettbewerb aus, um das Programm mit spannenden und innovativen Angeboten zu erweitern. Gesucht sind Projekte, die den Mädchen die Erfahrung ermöglichen, dass der Umgang mit Naturwissenschaft und Technik spannend, lebendig, spielerisch und lustvoll ist, die sie neugierig machen und ihr Selbstvertrauen in ihre naturwissenschaftlich-technischen Fähigkeiten stärken.

Mädchen, die mit Technik schon vertraut sind: Katja Weigelt, Hiva Vahdati und Marie-Sophie Kessner mit ihrem interdisziplinären Projekt zur Apoptose „Mord oder Selbstmord – wie starb die Zelle?“ auf der Jugendforsch-Endausscheidung 2002 in Darmstadt (Foto: Bulmahn).

Pausenpreis

Der mit 5000 Euro dotierte Karl-Hofer-Preis wird seit 1978 alljährlich von der UdK Berlin ausgeschrieben, um Künstler und Wissenschaftler anzuregen, sich mit dem Spannungsfeld zwischen Kunst und Wissenschaft schöpferisch auseinander zu setzen. In diesem Jahr lautet das Motto der Ausschreibung – zu verstehen als Anregung und Wegweiser: „Pause“. Arbeiten, Projekte, Konzepte etc. aus den Bereichen Bildende Kunst, Musik, Tanz, Performance, Video, Literatur usw. müssen bis zum **13. Oktober** bei der UdK Berlin eingegangen sein. Weitere Informationen finden Sie unter www.udk-berlin.de/studium/wettbewerb.html.

G(e)nomforschung (Teil 2)

Röbbe Wünschiers, Universität Köln

In den vergangenen sieben Jahren wurden mehrere Dutzend Genome sequenziert. Computerprogramme und Menschenhirne analysieren seither die angefallenen Sequenzdaten und kommen zumindest zu einem Schluss: je höher ein Organismus evolutiv entwickelt ist, desto mehr scheinbar unnütze DNA trägt er mit sich herum. Aber wie viel DNA ist überhaupt notwendig? Das kleinste bekannte Genom des autonomen pathogenen Bakteriums *Mycoplasma genitalium* kodiert für 480 Proteine und 37 RNAs. Lässt sich mit weniger Genen das Leben bestreiten? Welchen Informationsgehalt trägt die DNA überhaupt und wird es bald möglich sein, künstliches Leben zu schaffen? Forschungsgruppen in aller Welt suchen nach Antworten auf das informationstheoretische Rätsel des Lebens.

Informationstheorie

Für die Informationstheorie ist die Biologie ein relativ altes Territorium. Es wurde insbesondere durch die Gedanken von ERWIN SCHRÖDINGER über die Bedeutung der Entropie in der Biologie eröffnet [2]. Damit wurde ein Zusammenhang zwischen Leben und Information geschaffen. Wir vermuten heute, dass in dem Erbgut, dem Genom, alle Informationen enthalten sind, die der Organismus benötigt. Das Genom wird von Generation zu Generation weitergereicht und erfährt infolge von Mutationen Veränderungen, die letztlich die Grundlage der biologischen Evolution bilden. Wir können also versuchen, das Problem der Komplexität der Lebewesen auf das Problem der Komplexität der Genome, bzw. deren Informationsgehalt, zu reduzieren.

Wie kann der Informationsgehalt einer DNA-Sequenz beschrieben werden? Einem gängigen Ansatz liegt die Informationstheorie nach CLAUDE SHANNON zugrunde [19]. Danach ist Informationsmenge die Zahl binärer ja/nein-Entscheidungen, die man im Mittel benötigt, um eine bestimmte Symbolabfolge zweifelsfrei zu identifizieren. Bevor wir ein Symbol kennen, besteht eine Unsicherheit (*uncertainty*) ob des Symbols. Kennen wir das Symbol, so sinkt unsere Unsicherheit und wir haben Information erhalten. Information ist also eine Verringerung der Unsicherheit.

Der Autor

Dr. Röbbe Wünschiers studierte Biologie in Marburg und promovierter dort über „Eigenschaften, Regulation und Funktion einer Hydrogenase im Wasserstoffmetabolismus der einzelligen Grünalge *Scenedesmus obliquus*“. Seit Jan. 2002 ist R. Wünschiers an der Universität Köln, forscht dort im Bereich der Genom- und Genexpressionsdatenanalyse und unterrichtet am Cologne University Bioinformatic Center (CUBIC) Genetik. Für die CLB schreibt R. Wünschiers seit 1997 biologisch orientierte Beiträge.



heit. Bei einer Auswahl aus vier Symbolen haben wir eine Unsicherheit von vier Symbolen pro Symbol. Es ist einfacher von Information in bit zu reden. Eine ja/nein-Entscheidung entspricht somit einem bit (1 oder 0). Nehmen wir folgende Symbole, also die vier Nucleotide an:

$$A \quad C \quad G \quad T \quad (2.1)$$

Um die Anzahl der notwendigen binären Fragen pro Nucleotid zu ermitteln berechnen wir:

$$\log_2(M) \quad (2.2)$$

Dabei bezeichnet M die Anzahl der Symbole (Nucleotide). Das heißt, im Falle der Nucleotide aus (2.1) belegt jedes Nucleotid 2 bit, was sich wie folgt veranschaulichen lässt:

$$A \rightarrow 00 \quad C \rightarrow 01 \quad G \rightarrow 10 \quad T \rightarrow 11 \quad (2.3)$$

Daher lässt sich die folgende Sequenz schreiben als:

$$ACATGAAC \rightarrow 00010011100000001 \quad (2.4)$$

Die Sequenz belegt somit 16 bit. Es macht aber durchaus Sinn zu berücksichtigen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Nucleotid vorkommt. Nach Umformung erhält man:

$$\begin{aligned} \log_2(M) &= -\log_2(M^{-1}) \\ &= -\log_2\left(\frac{1}{M}\right) = -\log_2(P) \end{aligned} \quad (2.5)$$

sodass $P=1/M$ die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Nucleotids ist. Für die vier Nucleotide muss somit gelten:

$$\sum_{i=1}^4 P_i = 1 \quad (2.6)$$

Die Überraschung (*surprisal*, u_i) das i -te Nucleotid zu sehen beträgt entsprechend zu (2.2),

$$u_i = -\log_2(P_i) \quad (2.7)$$

Nähert sich P_i gegen 0, so werden wir sehr überrascht sein, weil die Häufigkeit von Nucleotid i sehr gering ist. Ungewissheit ist die durchschnittliche Überraschung über das Auftreten eines Nucleotids in einer unendlich (wegen der Statistik) langen DNA-Sequenz. Nehmen wir an, wir haben eine DNA-Sequenz mit N Nucleotiden. Nehmen wir weiter an, dass das i -te Nucleotid N_i -mal in der Sequenz vorkommt, sodass gilt:

$$N = \sum_{i=1}^4 N_i \quad (2.8)$$

Dann haben N_i -Fälle die Überraschung u_i . Die durchschnittliche Überraschung für alle N Nukleotide beträgt demnach:

$$\frac{\sum_{i=1}^4 N_i u_i}{\sum_{i=1}^4 N_i} \rightarrow \text{mit (2.8)} \rightarrow \sum_{i=1}^4 \frac{N_i}{N} u_i \quad (2.9)$$

Für eine unendlich lange DNA-Sequenz wird die Häufigkeit N_i/N gleich der Wahrscheinlichkeit P_i des i -ten Nukleotids. Mit dieser Substitution und der Substitution von u durch (2.7) erhalten wir:

$$H = - \sum_{i=1}^4 P_i \log_2 P_i \quad [\text{bit pro Nukleotid}] \quad (2.10)$$

wobei H die durchschnittliche Überraschung ist und auch als *Entropie* bezeichnet wird. Dies ist die berühmte Formel von CLAUDE SHANNON, dem Begründer der Informationstheorie [19]. Nehmen wir an, die vier Nukleotide treten in einer Sequenz mit den folgenden Wahrscheinlichkeiten auf:

$$P_A = \frac{1}{2} \quad P_C = \frac{1}{4} \\ P_G = \frac{1}{8} \quad P_T = \frac{1}{8} \quad (2.11)$$

Nach (2.7) beträgt die Überraschung dann $u_A = 1 \text{ Bit}$ $u_C = 2 \text{ Bit}$ $u_G = 3 \text{ Bit}$ $u_T = 3 \text{ Bit}$ (2.12)

Die durchschnittliche Überraschung pro Nukleotid:

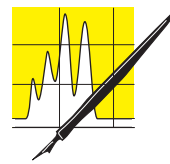
$$H = \frac{1}{2} \times 1 + \frac{1}{4} \times 2 + \frac{1}{8} \times 3 + \frac{1}{8} \times 3 = 1,75 \quad (2.13)$$

Rekodiert man nun die Nukleotide mit binären Symbolen, deren Anzahl der Anzahl der Überraschungs-Bits entspricht:

$$A \rightarrow 1 \quad C \rightarrow 01 \quad G \rightarrow 000 \quad T \rightarrow 001 \quad (2.14)$$

Dann kann die Sequenz aus (2.4) unter Anwendung der Nukleotidwahrscheinlichkeiten aus (2.11) wie folgt geschrieben werden:

$$\text{ACATGAAC} \rightarrow 10110010001101 \quad (2.15)$$



AUFSÄTZE

Sequenzierung von Genomen

Derzeit dominieren zwei Methoden zur Sequenzierung von Genomen: die clone-by-clone (Klon-nach-Klon) Sequenzierung und die whole-genome-shotgun-Sequenzierung (Gesamtgenom-Schrotflinten-Methode). Sie unterscheiden sich vor allem in dem zeitlichen Aufwand, der im ersten Fall im Labor und im anderen Fall vor dem Computer aufgewendet werden muss. Bei der Sequenzierung des menschlichen Genoms kamen beide Methoden zu Einsatz: Das Human Genome Project verfolgte den clone-by-clone Weg, während Celera Genomics die whole-genome-shotgun Methode wählte.

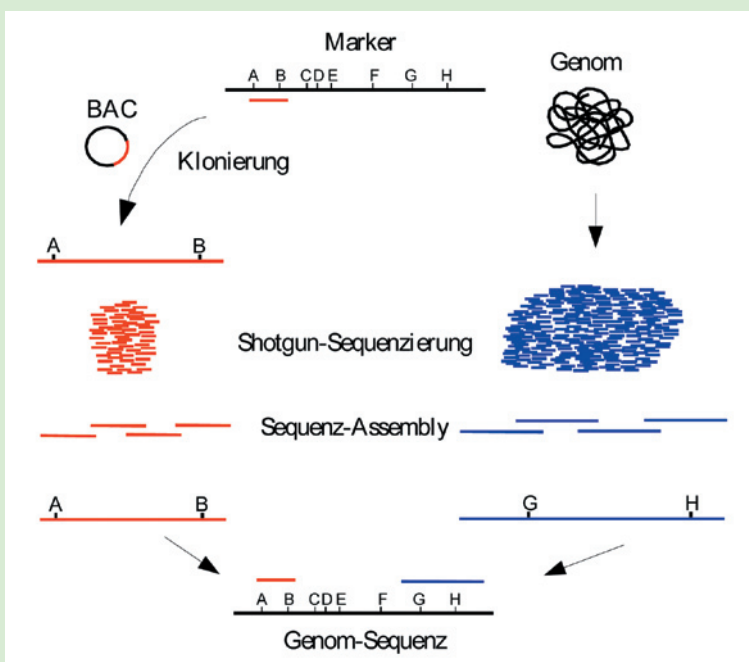
Für die clone-by-clone Methode wird das Genom (in Realität mehrere 100 Genome) zunächst enzymatisch in rund 150 Basenpaare große Fragmente partiell „verdaut“. Der Verdau, vermittelt durch DNA-spaltende Restriktionsenzyme, erfolgt derart, dass sich überlappende Fragmente ergeben. Diese Fragmente werden in künstliche bakterielle Chromosomen (BACs, bacterial artificial chromosomes) kloniert, in Bakterien vervielfacht und anschließend nach Markern durchsucht. Solche Marker können zum Beispiel Schnittstellen für

Restriktionsenzyme sein. Anhand dieser „Kartierung“, die in einer „physikalischen Karte“ (physical map) mündet, kann bestimmt werden, welche Fragmente sich überlappen. Die Fragmente werden nun nach der Shotgun-Methode in noch kleinere Fragmente zerlegt, die sequenziert werden. Schließlich werden zunächst die

BAC-Fragmente sequenziert und anschließend wieder zusammengefügt, die, aufgrund der Markerinformationen, zur Genomsequenz zusammengefügt werden können.

Bei der whole-genome-shotgun Methode wird das gesamte Genom direkt in kleine Fragmente zerlegt und sequenziert. Auf eine Kartierung des Genoms wird also verzichtet. Stattdessen musste Celera Genomics die Weltklasse Mathematiker für sich gewinnen, um aus der ungeheuren Menge aus kurzen Sequenzen die Genomsequenz zusammen zu puzzeln. Beide Methoden haben

Vor- und Nachteile. Insbesondere bei Chromosomenabschnitten mit einem hohen Anteil repetitiver Sequenzen (zum Beispiel Chromosom Y) schneidet die aufwendigere clone-by-clone Methode zur Zeit noch besser ab.



Im Gegensatz zu (2.4) belegt die Sequenz jetzt nur noch 14 bit. Der Informationsgewinn stammt aus der Kenntnis der relativen Häufigkeiten der Nukleotide. Der verwendete Code wird nach seinem Erfinder als Fano Code bezeichnet und zeichnet sich dadurch aus, dass zwischen den Symbolen keine Trennzeichen angegeben werden müssen.

Dieses Beispiel sollte verdeutlichen, wie die Informationstheorie zur Bestimmung des Informationsgehaltes von einer DNA-Sequenz angewendet werden kann. Informationstheoretische Untersuchungen von Genen und Genomen haben bereits interessante Ergebnisse hervorgebracht. Aufgrund der beobachteten Frequenzverteilung der Nukleotide benötigt die Kodierung eines Nukleotids 1,95 bit, gegenüber 2 bit bei einer Zufallssequenz. In Protein-kodierenden Sequenzen scheint die Entropie generell geringer zu sein.

Bestimmte Sequenzen des menschlichen Genoms (*human splice acceptor sites*), die für das Splicen von Introns und Exons verantwortlich sind (Abbildung 6), tragen eine Information von etwa 9,4 bit verteilt auf 40 Basenpaare (0,235 bit pro Nukleotid) [20]. Warum gerade 9,4 bit? Es ergab sich, dass die *human splice acceptor sites* im Mittel 812 bp voneinander getrennt waren. Die Information, die benötigt wird, diese Sequenzen zu finden beträgt also $\log_2 812 = 9,7$ bit. Diese Ergebnisse zeigen, dass es einen einfachen Zusammenhang zwischen der Art und der Anzahl von Bindungsstellen auf der einen Seite und der Größe des Genoms auf der anderen Seite gibt. Später konnte gezeigt werden, dass dies eine generelle Eigenschaft von DNA-Bindungsstellen ist [21].

Weiterhin ermöglicht die Informationstheorie die Validierung statistischer Modelle über die Verteilung von Nukleotiden in Genomen [22]. Solche Modelle finden auch bei der Suche nach Genen und regulativen Einheiten in sequenzierten Genomen eine große Rolle (Gen-Annotierung) und bilden auf der großen Spiel-

wiese der Bioinformatik eine Schnittstelle zwischen statistischer Physik und Genetik.

Die alleinige Betrachtung des Informationsgehaltes von Genomen wird uns aber kaum eine Antwort auf die minimal notwendige Größe von Genomen liefern. Dazu wird es notwendig sein, mehr Informationen über den Informationsgehalt der Lebensprozesse zusammenzutragen und beschreiben zu können. Daher ist die Suche nach dem kleinsten notwendigen Genom noch rein empirischer Natur und, wie im folgenden dargestellt wird, vor allem von *try-and-error* geprägt.

Minimal-Genom Projekt

Die ersten Experimente, um eine Idee von der kleinsten notwendigen Genomgröße eines Lebewesens zu erhalten, führte der japanische Biologe Mitsuhiro Itaza in den Laboren von Mitsubishi mit dem Bakterium *Bacillus subtilis* durch [23]. Diesen, im Jahr 1995 veröffentlichten Ergebnissen, lag noch kein sequenziertes Genom zugrunde. Nach dem Zufallsprinzip schalteten die Mitarbeiter um Itaza Gene von *Bacillus subtilis* aus und berechneten auf Basis dieser Daten eine minimal notwendige Ausstattung aus 256 Genen. Aufgrund der Ende 1997 veröffentlichten Genomsequenz von *Bacillus subtilis* kennen wir heute die Gesamtzahl aller Gene: rund 4100. Es liegt auf der Hand, dass die detaillierte Kenntnis der Genomsequenz und der Annotation (Suche und Beschreibung der Gene) der Suche nach dem minimalen Genom zugute kommt.

Genomvergleiche

Unter der Leitung von CRAIG VENTER gelang es einer Arbeitsgruppe am amerikanischen Institute for Genomic Research (TIGR) 1995 zum ersten mal, das Erbgut eines Organismus vollständig zu entschlüsseln: alle 1 830 138 Basenpaare des Bakteriums *Haemophilus influenzae* KW20 (ein Bakterium, das die Atemwege des Menschen befällt) wurden sequenziert. Rund 1740 Gene konnten identifiziert werden. Kurze Zeit später wurden von Mitarbeitern desselben Instituts alle 580 074 Basenpaare des Bakteriums *Mycoplasma genitalium* sequenziert. Hier konnten 517 Gene identifiziert werden. 480 Gene kodieren für Proteine, 37 Gene für verschiedene RNAs (zum Beispiel transfer-RNA und ribosomale-RNA). Bis heute ist das Genom von *Mycoplasma genitalium* das kleinste bekannte eines sich selbstständig, unabhängig vermehrenden Organismus. Ist bei diesem Bakterium das untere Limit erreicht, oder besteht die Möglichkeit, dass eine Zelle mit noch weniger Genen auskommen könnte? Dieser Frage gehen mehrere Arbeitsgruppen im „Minimal Genom Projekt“ nach. Ein erster Eindruck wurde durch den Computer-gestützten Vergleich der Gene der ersten beiden sequenzierten Genome erhalten [24][25]. Der Vergleich basiert auf der Annahme, dass die Schnittmenge der ähnlichen, also sehr wahrscheinlich funktional verwandten, Gene für beide Organismen

Repetitive Sequenzen

Der hohe Anteil repetitiver Sequenzen in eukaryontischen Genomen ist ein besonderes Rätsel. Für eine große Familie von rund 300 Basenpaare langen repetitiven Sequenzen, den Alu-Sequenzen, wurde kürzlich eine Funktion vorgeschlagen. Sie sind mit über 500 000 Kopien über das gesamte menschliche Genom verteilt. Ihren Namen erhielt die Alu-Familie, da alle Sequenzen einen kurzen DNA-Abschnitt gemein haben, der von dem Restriktionsenzym AluI erkannt wird. Wie fast alle repetitiven Sequenzen wurden die Alu-Sequenzen lange als DNA-Müll (junk DNA) bezeichnet. Neueren Untersuchungen zur Folge könnte diesen Sequenzen jedoch eine wichtige Rolle bei der Zellteilung zukommen [35]. Bevor sich zwei Tochterzellen bilden, müssen die Chromosomen zunächst verdoppelt (Replikation) und dann voneinander getrennt und in die Tochterzellen „gezogen“ werden. An diesem Prozess sind eine Reihe von Proteinkomplexen beteiligt. Wie es scheint, heftet sich das Protein Kohäsion an die Alu-Sequenzen und beteiligt sich später an der Trennung der neuen von den alten Chromosomen.

essentiell ist. Auf diese Weise wurden 256 Gene beschrieben, die für die grundlegenden Lebensprozesse notwendig sein sollten. Erstaunlicher Weise entspricht diese Zahl exakt der von MITSUHIRO ITAZA postulierten Zahl. Eine genauere Analyse der Genprodukte (Proteine, Enzyme) ergab, dass die Nährstoffansprüche des minimalen Organismus groß wären: alle Aminosäuren (Bausteine der Proteine), Nukleotide (Bausteine der DNA und RNA), Fettsäuren (Bausteine der Fette) und viele Koenzyme (wie Vitamine) müssten im Nährmedium vorhanden sein [25]. In einer späteren Untersuchung wurden 21 vollständig sequenzierte Genome auf Proteinebene miteinander verglichen [26]. Dies führte zu einer Liste von 51 proteinkodierenden Genen, die allen 21 Genomen gemein, also konserviert waren. Rund 70 Prozent dieser konservierten Proteine sind am Aufbau der Ribosomen beteiligt, den zellulären Proteinfabriken. Es wurde sofort deutlich, dass diese 51 Proteine nicht für eine funktionsfähige Zelle ausreichen würden, da wichtige Enzyme des Energiestoffwechsel nicht in der Liste enthalten waren. Eine Quelle des Fehlers liegt darin begründet, dass Proteine, die sich in ihrer Aminosäuresequenz und Struktur stark voneinander unterscheiden, durchaus dieselbe Funktion erfüllen können. Diese Ergebnisse führten zu einem experimentellen Ansatz, um der Frage nach dem minimalen Genom nachzugehen.

Mutanten Analyse

Der experimentelle Versuch, Hinweise auf die minimal notwendige Genomgröße zu erhalten, basiert auf der *Knockout-* oder *Deletionsmutanten-Analyse*. Hierbei werden Mutanten (genetisch veränderte Organismen) erzeugt, in denen jeweils ein Gen zerstört (Knockout durch Transposon-Mutagenese) oder entfernt (deletiert) beziehungsweise durch ein Markergen ersetzt ist. In beiden Fällen kann das Gen seine Funktion nicht mehr erfüllen, das heißt, es kommt nicht zur Synthese des entsprechenden Proteins oder der ribosomalen RNA. Im Falle von *Mycoplasma genitalium* mussten also 517 Mutanten erzeugt werden [27]. Tatsächlich können aber nicht alle Mutanten überleben, da in einigen Fällen essentielle Gene betroffen sind. Eine Analyse von 1291 zufällig erzeugten, lebensfähigen Mutanten ergab, dass 93 Gene zerstört wurden. Dies ergibt $480 - 93 = 387$ essentielle proteinkodierende Gene. Eine weiterführende Untersuchung mit einem Vergleich des Genoms des nahe verwandten *Mycoplasma pneumoniae* führte schließlich zu der Vermutung, dass 265-350 der 480 proteinkodierenden Gene von *Mycoplasma genitalium* unter Laborbedingungen essentiell sind. Erstaunlicherweise befinden sich unter diesen rund 100 Gene, deren Funktion bis heute völlig unbekannt ist. Dies zeigt einmal mehr, wie wenig wir von den lebenswichtigen Vorgängen in einer Zelle wissen.

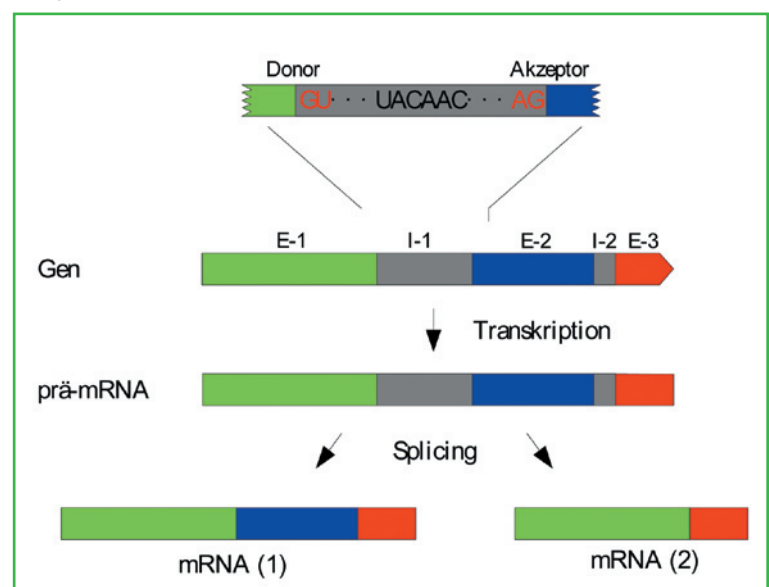
Eine vergleichbare Untersuchung wird derzeit vom „Genome Deletion Project“ Konsortium mit der höher entwickelten, eukaryontischen Bäckerhefe (*Saccharo-*

myces cerevisiae) durchgeführt. Gegenwärtig sind etwa 95 Prozent der circa 6200 Gene ausgeschaltet worden [28]. Um nicht jede Mutante einzeln untersuchen zu müssen, wurden sie mit einer Art molekularen Barcode ersetzt. Jedes Gen, das aus dem Genom entfernt wird, wird durch ein Markergen (Antibiotikaresistenz) plus einer Identifizierungssequenz (eben dem Barcode) ersetzt. Der Barcode ist zusätzlich von zwei konservierten Sequenzen flankiert (Abbildung 7). Jetzt werden alle Mutanten gemeinsam in einem Fermenter unter bestimmten Bedingungen angezogen. Nach etwa 30 Generationen wird die DNA aller Zellen isoliert und die Identifizierungssequenz per Polymerase-Kettenreaktion (PCR, siehe auch [11]) amplifiziert. Mittels eines DNA-Chips (siehe auch [12]) können nun alle Identifizierungssequenzen der Hefezellen nachgewiesen werden, die überlebt haben. Aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse sind etwa 19 Prozent aller Gene für das Wachstum essentiell. Dies entspricht fast 1200 Genen. Die Zerstörung von rund 66 Prozent aller untersuchten Gene zeigte keinen messbaren Effekt auf das Zellwachstum, während etwa 15 Prozent der Deletionsmutanten ein verändertes Wachstumsverhalten zeigten. Betroffen sind unerwartet viele Gene, die den Proteinbiosynthese-Apparat und die zelluläre Organisation betreffen. Gene des Zellmetabolismus (Stoffwechsel) sowie unbekannte Gene sind in einem weit geringeren Maße betroffen, als deren prozentualer Anteil am Genom erwarten lassen würde (Abbildung 8).



AUFsätze

Abbildung 6: In einem typischen eukaryontischen Gen ist die Protein-kodierende Sequenz (Exon, E-1-3) von mehreren Introns (I-1-2) unterbrochen. Nach der Transkription entsteht eine vorläufige mRNA (prä-mRNA), aus der die Introns während des Splicing-Prozesses heraus getrennt werden. Normalerweise werden nur Introns heraus getrennt (mRNA-1), jedoch können beim alternativen Splicing auch Exons entfernt werden (mRNA-2), was zur Bildung unterschiedlicher Proteine führen kann. Entscheidend für das Splicing sind Erkennungssequenzen im Intron. Die meisten Introns sind durch die Nukleotide GU und AG an den Intron-Grenzen gekennzeichnet. Innerhalb der Introns existieren ebenfalls Erkennungssequenzen, die am Splicing beteiligt sind. Die Intron-Exon-Grenzen werden als Donor und Akzeptor bezeichnet.



Warum zeigt ein Großteil der Gendelektionen keinen Effekt? Eine Möglichkeit ist, dass die betroffenen Gene in doppelter oder sogar mehrfacher Kopienzahl im Genom vorliegen. Dies kann beispielsweise durch eine im evolutiven Maßstab kürzlich erfolgte Genverdopplung der Fall sein. Es besteht somit die Möglichkeit, dass beide Gene noch dieselbe Funktion erfüllen. Auch gibt es von einigen Enzymen Isoformen, die sich lediglich in ihrer Regulation oder Aktivität unterscheiden. In solchen Fällen ist die Information im Genom redundant. Ein wichtiger Aspekt ist auch die Art und Weise, wie die Experimente durchgeführt werden. Unter Laborbedingungen können die natürlichen Umweltbedingungen nicht annähernd simuliert werden. Die Wahrscheinlichkeit ist groß, dass man nicht die Anzuchtbedingungen trifft, unter denen das Gen eine essentielle Rolle gespielt hätte. Auch lässt sich in Laborexperimenten kaum nachweisen, ob ein Gen einen Einfluss auf die Fitness eines Organismus hat. Die Fitness beschreibt die Anpassung eines Organismus an seinen Lebensraum und schlägt sich direkt in der Anzahl seiner fertilen Nachkommen wieder. Ist der Effekt eines Gens auf die Fitness seines Trägers nur gering, so wird sich dies nicht, oder erst nach vielen Generationen, und nur unter bestimmten (normalerweise unbekannt) Bedingungen nachweisen lassen.

Daher schlagen einige Wissenschaftler eine andere Route ein und versuchen die Entwicklung von Genomen in der Natur zu verfolgen, statt sich auf Laborexperimente zu verlassen.

Symbiose

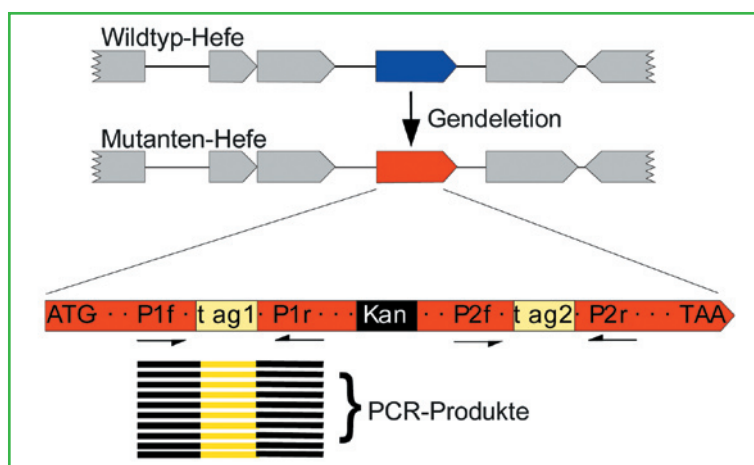
Einiges über das minimale Genom kann von einem Blick in die Natur gelernt werden. Ein prominentes Forschungsobjekt in dieser Hinsicht sind Blattläuse.

Wie sicherlich allen leidlich bekannt ist, saugen Blattläuse Pflanzensäfte. Die dort enthaltenen Kohlenhydrate sind teilweise aber schwer zu verdauen. Daher sind Blattläuse vor rund 200 Millionen Jahren eine Symbiose mit unter anderem gamma-Proteobakterien der Gattung *Buchnera* eingegangen. Die *Buchnera*-Bakterien leben in speziellen Zellen, den Bakteriozyten, in den Blattläusen und sind somit in einer sicheren Umwelt. Zusätzlich werden sie optimal mit Nährstoffen, wie mit eben jenen pflanzlichen Kohlenhydraten, versorgt. Die Blattläuse erhalten im Gegenzug niedermolekulare Kohlenhydrate, die sie problemlos verstoffwechseln können. Interessanter Weise werden Blattläusembryos von ihrer Mutter, und nicht aus der Umwelt, mit *Buchnera*-Bakterien infiziert. Das heißt, die Evolution der symbiontischen *Buchnera*-Bakterien beschränkt sich seit 200 Millionen Jahren auf optimale Anpassungen an die Bakteriozyten und es hat offenbar kein Genaustausch mit freilebenden *Buchnera*-Populationen stattgefunden. Neueren Untersuchungen zufolge hat während dieser Zeit eine drastische Reduktion der Genomgröße stattgefunden und dieser Prozess scheint noch nicht abgeschlossen zu sein [29]. Bestimmungen der Genomgröße von *Buchnera*-Bakterien aus sechs Blattläusarten ergaben Werte unterhalb der von *Mycoplasma genitalium*. Es sind somit die kleinsten bislang bekannten Genome überhaupt. Das kleinste *Buchnera*-Bakterien Genom ist lediglich 450 000 Basenpaare groß und kodiert Abschätzungen zur Folge für knapp 400 Proteine. Aber, im Gegensatz zu den einfachsten bekannten Lebewesen, den Mycoplasmen, deren Genom für rund 500 Proteine kodiert, können *Buchnera*-Bakterien nicht frei leben, sondern sind obligat an einen Wirt gebunden.

Künstliche Organismen

Fassen wir die bislang vorgestellten Ergebnisse zusammen, so schwankt die minimal notwendige Genomgröße zwischen 256 und rund 1200 Genen. Der bereits oben angesprochenen Schwäche, dass die Knockout- oder Deletionsmutanten-Analyse keine endgültige Aussage über die Funktion des betreffenden Gens zulässt, will das Forschungsteam um CRAIG VENTERS nun auf andere Weise begegnen: durch die Synthese eines künstlichen Organismus. Nachdem durch die beschriebenen Experimente und zusätzliche Computermodelle der vermutlich minimale Gensatz gefunden wurde, muss er synthetisiert und zu einem Genom zusammengefügt werden. Man darf diese Arbeitsschritte getrost als die einfacheren bezeichnen. Die Synthese von Genen (also langkettigen Nukleotidpolymeren) wird heute bereits gewerblich angeboten und von vielen Wissenschaftlern als Dienstleistung genutzt. Kürzlich ist es einer Arbeitsgruppe an der „State University of New York“ sogar gelungen, das rund 7500 Basenpaare große Genom des Poliovirus komplett synthetisch herzustellen und daraus infektiöse Viren zu erzeugen [30]. Abgesehen davon, dass

Abbildung 7: Gendelektionsmutanten von der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. Das zu deletierende („löschende“) Gen (blau) wird durch ein anderes ersetzt (rot), welches ein für eine Antibiotikaresistenz (Kan) kodiert. Zusätzlich trägt das neue Gen zwei molekulare Barcodes (tag1 und tag2), die jeweils von Primerbindungsstellen (P1f P1r, P2f, und P2r) umgeben sind. Jede Mutante besitzt ihren eigenen molekularen Marker, der durch PCR-Primer (kleine Pfeile) amplifiziert und zur Identifikation verwendet werden kann.



dies eine alarmierende Nachricht für die Initiative zur Bekämpfung des Bioterrorismus ist, zeigt dieser Versuch, dass es durchaus möglich ist synthetisch Genome zu assemblieren. Was beim Virus gelungen ist – eine funktionale Einheit zu erzeugen – dürfte im Falle eines künstlichen Bakteriums nicht so einfach sein. Mit einem nackten Genom, mit der gesamten Information die eine Zelle ausmacht, ist noch keine Zelle geboren. Vielmehr wird es notwendig sein, das Genom in eine bereits lebensfähige Zelle einzuführen. Nur dann steht das enzymatische Besteck zur Verfügung, das zur Expression der Gene benötigt wird. Zusätzlich wird es notwendig sein, aus der „Zelllamme“ ihr eigenes Genom zu entfernen. Auf der Ebene von eukaryontischen Zellen ist dies bereits möglich. Ohne großen experimentellen Aufwand kann beispielsweise einer Ei- oder Körperzelle der Zellkern (welcher in Form der Chromosomen das Genom enthält) entnommen und durch einen fremden ersetzt werden. Auf diese Art und Weise ist das Schaf Dolly „erzeugt“ worden. Bei Bakterien jedoch ist das zirkulare Chromosom, welches häufig in vielfacher Kopienzahl vorliegt, nicht in einem Zellkern kompartimentiert. Methoden, um ein Bakterium zu „entgenomisieren“, müssen also erst noch entwickelt werden.

Wie steht es um die wissenschaftliche Erkenntnis, die von dem Minimal Genom Projekt erwartet werden kann? Nach dem gegenwärtigen Stand wird sich die Frage, wie viele Gene für das Leben mindestens notwendig sind, nur bedingt beantworten lassen. Da das künstliche Erbgut nur in einer funktionsfähigen Zelle „zum Leben erweckt“ werden kann, hat das Projekt zu-

nächst eine vollständige Zelle als Grundlage. Man wird zwar beobachten können, ob die Hybride aus der „entgenomisierten“ Bakterienhülle und dem „minimalen Genom“ überlebensfähig ist und sich vermehren kann. Die Frage aber, wie ein Bakterium, oder allgemeiner: eine Zelle, entsteht, wird auf diese Weise umgangen. Diese Sichtweise hat auch Einfluss auf die ethische Beurteilung des Projektes, wie sie von dem Mediziner und Philosophen ARTHUR CAPLAN, Direktor des Zentrums für Bioethik der „University of Pennsylvania“ und wissenschaftlicher Beirat von Celera Genomics, vorangetrieben wird [31]. Sicherlich nicht ganz unbefangenen, sieht CAPLANS Ethik-Kommission in dem Vorhaben einen wichtigen Schritt für die Gentechnologie, da man Organismen aus der bloßen Kenntnis der Gensequenz erzeugen könnte. Dass dies sicherlich nicht ohne weiteres gilt, zeigt die Tatsache, dass wir in unseren Zoos nicht auf vorzeitliche Tiere treffen. Auch steht es zur Erwägung, ob man die Technologien entwickeln möchte, welche die „Totalsynthese“ von *Bacillus anthracis* (dem Milzbranderreger) *de novo* zulassen.

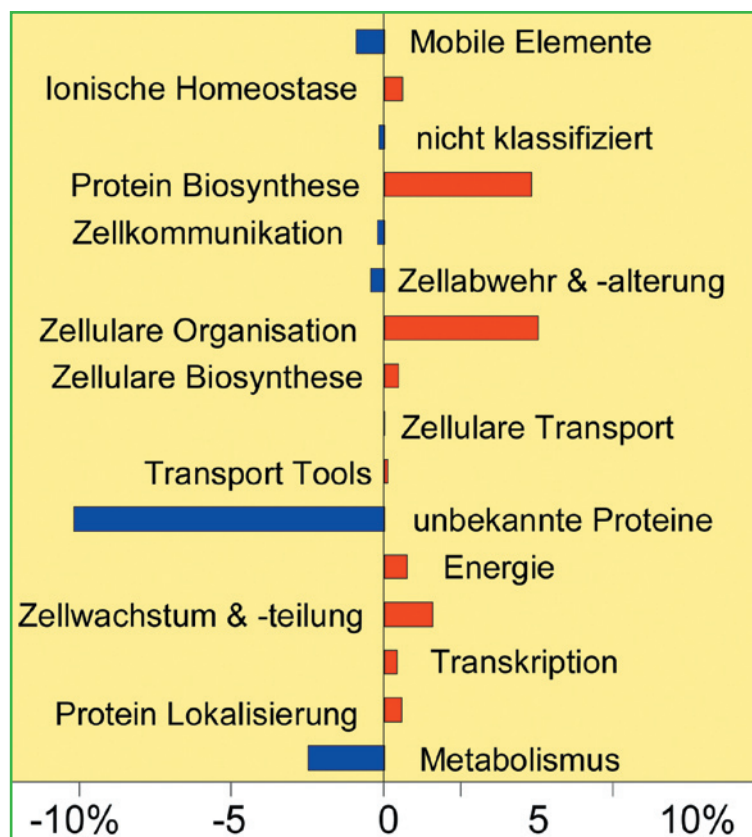


AUFsätze

Abbildung 8: Einfluss von Gendelitionen auf das Wachstum der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. Gezeigt ist der Anteil betroffener Gene bei Hefen, die langsamer als der Wildtyp wachsen. Die Gene sind nach Gruppen sortiert. Die blauen Balken stellen Genkategorien dar, die im Vergleich zu ihrem prozentualen Anteil im Genom bei langsam wachsenden Hefemutanten unterrepräsentiert sind. Im Gegensatz dazu bezeichnen die roten Balken Genkategorien, die bei diesen Mutanten häufiger vorkommen, als man es von ihrer Präsenz im Genom erwarten würde. Null Prozent bedeutet, dass genauso viele Gene der entsprechenden Kategorie das Wachstum der Hefe betreffen, wie man es aufgrund ihrer Repräsentanz im Genom erwarten würde. Nach Daten aus [28].

Literatur

- [18] Kapranov P et al. (2002) *Science* 296: 916-919
- [19] Shannon CE (1948) *Bell System Tech. J.* 27: 379-423, 623-656
- [20] Stephens RM & Schneider TD (1992) *J. Mol. Biol.* 228: 1124-1136
- [21] Schneider TD (2000) *Nucl. Acid Res.* 28: 2794-2799
- [22] Loewenstern D & Yianilos PN (1999) *J. Comput. Biol.* 6: 125-142
- [23] Itaya M (1995) *FEBS Lett.* 362: 257-260
- [24] Fraser CM et al. (1995) *Science* 270: 445-446
- [25] Mushegian AR & Koonin EV (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 10268-10273
- [26] Huynen M & Bork P (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 5849-5856
- [27] Hutchison III CA et al. (1999) *Science* 286: 2165-2169
- [28] Giaever G et al. (2002) *Nature* 418: 387-391
- [29] Gil R et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 4454-4458
- [30] Cello J, Paul AV & Wimmer E (2002) *Science* 297: 1016-1018
- [31] Cho MK et al. (1999) *Science* 286: 2087, 2089-2090
- [32] <http://ncbi.nlm.nih.org>
- [33] Benjamin Lewin (2000) *Genes VII*. Oxford University Press
- [34] <http://www.ndsu.nodak.edu>
- [35] Hakimi M-A et al. (2002) *Nature* 418: 994-998



Kopplung von Flüssigkeitschromatograph und Massenspektrometer (LC/MS)

Jens Dahlmann und Bernd Luckas, Jena

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Algen- und Cyanobakterientoxinen neu beschrieben beziehungsweise deren exakte Struktur aufgeklärt. So findet man zum Beispiel im marinen Bereich Okadasäure (OA), Dinophysistoxin-1 (DTX-1) [1], Saxitoxin (STX) [2], Domoinsäure (DA) [3], und Nodularin (NOD) [4], während Microcystine (MCs) und das neurotoxische Anatoxin-A vorwiegend im limnischen Bereich vorkommen [5-8]. Einige Toxinproduzenten sind in Abbildung 1 dargestellt. Die chemischen Strukturen dieser Toxine (Abbildung 2) zeigen deutliche Unterschiede in Bezug auf das Molekulargewicht, funktionelle Gruppen und Polarität. Daraus folgt, dass für den Analytiker eine simultane Bestimmung dieser Toxine eine Herausforderung sowohl hinsichtlich der Probenvorbereitung als auch der chromatographischen Trennung und der Detektion darstellt.

Schon früh wurden Fälle bekannt, wo Konsumenten von mit Algentoxinen belasteten Krusten- und Schalentieren gesundheitliche Schäden davontrugen. Daraus ergaben sich nicht unerhebliche Probleme besonders für die Muschelfischerei und Aquakulturbetriebe der betroffenen Regionen, so dass Monitoring-Systeme zur Überwachung von „Harmful Algal Blooms“ (HABs) installiert wurden [9-14]. Außerdem wurde intensiv an der weiteren Verbesserung der Analysenverfahren zur Erfassung von Algentoxinen gearbeitet.

Zunächst wurden Methoden eingesetzt, mit denen ein bestimmtes Toxin beziehungsweise eine Toxingruppe nachgewiesen und quantifiziert werden konnte [15]. Diese Analysenverfahren basierten meist auf einer chromatographischen Trennung der Toxine vor ihrer selektiven Detektion, wobei sowohl die Ionenaenchromatographie [16] und die Ionenaustauschchromatographie [17] als auch die Umkehrphasenchromatographie gekoppelt mit der UV- [18] oder der Fluoreszenzdetektion [19] angewendet wurden.

Die Autoren

Jens Dahlmann promoviert am Institut für Ernährungswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität Jena mit dem Thema „Analytik und Strukturaufklärung cyanobakterieller Hepatotoxine“. Er hat kürzlich auf der internationalen Tagung über giftige Algenblüten in Florida einen Preis für die beste Präsentation erhalten – für seinen Vortrag über eine neue Analysenmethode zur Erfassung von Algentoxinen.

Der Analytiker und Lebensmittelchemiker Prof. Dr. Bernd Luckas leitet unter anderem die Arbeitsgruppe „Algentoxine“ am Lehrstuhl für Lebensmittelchemie der Friedrich-Schiller-Universität.

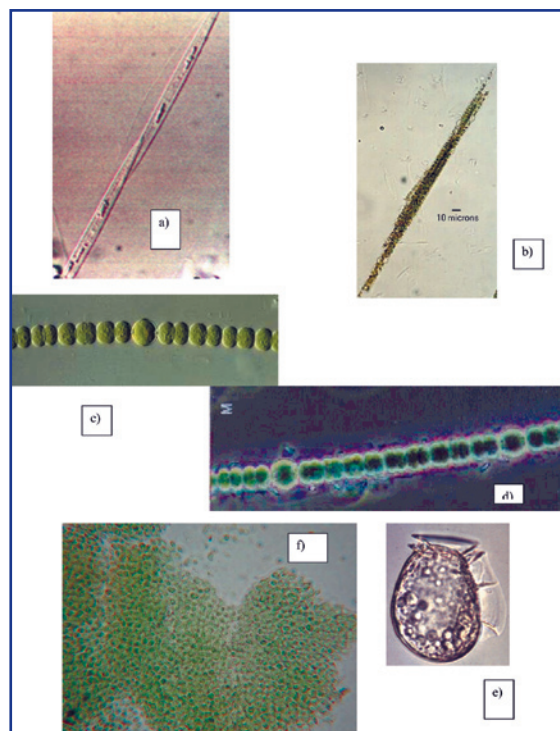


Abbildung 1: Mikroskopische Aufnahmen von unterschiedlichen Phytoplanktonproben: oben: a) *Pseudo-nitzschia* sp.; b) *Aphanizomenon flos-aquae*; c) *Anabaena* sp.; d) *Nodularia spumigena*; e) *Dinophysis* sp.; f) *Microcystis aeruginosa*; rechts: *Planktothrix rubescens*. Siehe auch www-cyanosite.bio.purdue.edu.

Allerdings erwies sich für den Einsatz optischer Detektoren wegen des Fehlens chromophorer Gruppen eine Derivatisierung der Toxine vor der Detektion als unbedingt erforderlich, und diese konnte wahlweise als Vor- beziehungsweise Nachsäulenderivatisierung durchgeführt werden [20-21]. Zusätzlich waren vor der chromatographischen Trennung häufig aufwändige Probenvorbereitungsschritte notwendig, um störende Matrixeffekte zu minimieren [22-26]. Dennoch stellen HPLC-Verfahren mit selektiver Detektion in den Laboratorien der Lebensmittelüberwachung, Trinkwasserhygiene und Umweltanalytik die Standardmethoden zur Bestimmung rechtlich relevanter Algen- und Cyanobakterientoxine dar. Allerdings mangelte es an einem Screening-Verfahren, das heißt, es bestand Bedarf an einer Multikomponentenmethode, mit der eine Erfassung aller in einer Probe vorlie-



Dahlmann



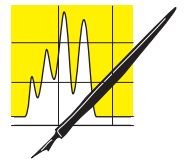
Luckas

genden Algen- und Cyanobakterientoxine gelingt. Ein solches Analysenverfahren hat besonders dann Vorteile, wenn schnell eine Risikoabschätzung vorzunehmen ist, zum Beispiel eine plötzlich aufgetretene Algen- oder Cyanobakterienblüte hinsichtlich der zu erwartenden Toxizität charakterisiert werden muss. Zur Lösung dieses Problems bot sich der Einsatz der Kopplung Flüssigkeitschromatograph / Massenspektrometer an, denn hierbei wird die Effizienz der Chromatographie bei der Trennung von Substanzgemischen mit der Möglichkeit einer spezifischen Detektion der underivatisierten Analyten nach nur einem chromatographischen Run kombiniert (Abbildung 3) [27-30].

Speziell bei einer Multikomponentenmethode ist jedoch hinsichtlich der Extraktion zu fordern, dass ein möglichst universelles Extraktionsmittel eingesetzt wird. Im Falle des Nachweises von Algen- und Cyanobakterientoxinen – meistens aus Proben von Phytoplankton – wurden die besten Ergebnisse mit einer Mischung aus Methanol und Wasser im Verhältnis 50:50 (Volumen/Volumen) erzielt. Die folgenden Probenaufarbeitungsschritte können stark vereinfacht werden, da als Detektor das Massenspektrometer eingesetzt wird und Störungen durch Matrixbestandteile, wie sie bei optischer Detektion häufig auftreten, hier mit Hilfe des Single-Ion-Monitorings (SIM) ausgeblendet werden.

Die Kontrolle gesetzlich vorgeschriebener Höchstmengen ist jedoch immer mit der Verfügbarkeit entsprechender Standardsubstanzen verbunden. Leider sind nur wenige Algen- bzw. Cyanobakterientoxine kommerziell erhältlich. So wurden bei den Microcystinen (MCs) bis heute 70 Strukturvarianten beschrieben, aber nur sechs davon sind käuflich zu erwerben.

In den frühen 80er Jahren wurde die Struktur dieser von Cyanobakterien produzierten Lebergifte aufgeklärt und festgestellt, dass es sich dabei um zyklische Peptide handelt, die aus sieben Aminosäuren gebildet werden [31-32]. Zwei Aminosäuren (an Position 2 und 4) sind dabei variabel (X und Y in Abbildung 2a), wobei die strukturellen Unterschiede innerhalb dieser Toxingruppe durch Grossbuchstaben deutlich gemacht werden. So befindet sich zum Beispiel bei MC-LR an Position 2 die Aminosäure Leucin (L) und an Position 4 die Aminosäure Arginin (R). Später wurde gefunden, dass einige Cyanobakterien Microcystine mit von den üblichen MCs abweichenden Strukturen produzieren. So resultieren (Dha)MCs, wenn N-methyl-dehydroalanin (Mdha) an Position 7 demethyliert vorliegt, bei Anwesenheit von 2-Amino-2-Butensäure (Dhb) an Position 7 liegen (Dhb)MCs vor und Demethylierung von D-erythro-β-methyl Asparaginsäure (D-MeAsp) an Position 3 führt zu (D-Asp)MCs. Außerdem sind Veränderungen an der für MCs charakteristischen Aminosäure Adda (3-Amino-9-Methoxy-2,6,8-Trimethyl-10-Phenyl-Deca-4(E),6(E)-Diensäure) möglich [33]. Dabei können die Toxizitäten dieser Strukturvarianten der MCs um ein



AUFSÄTZE

Abbildung 2: Chemische Strukturen von: a) Nodularin, b) Microcystinen, c) Okadasäure, d) Domoinsäure, e) Anatoxin-A, f) Saxitoxin.

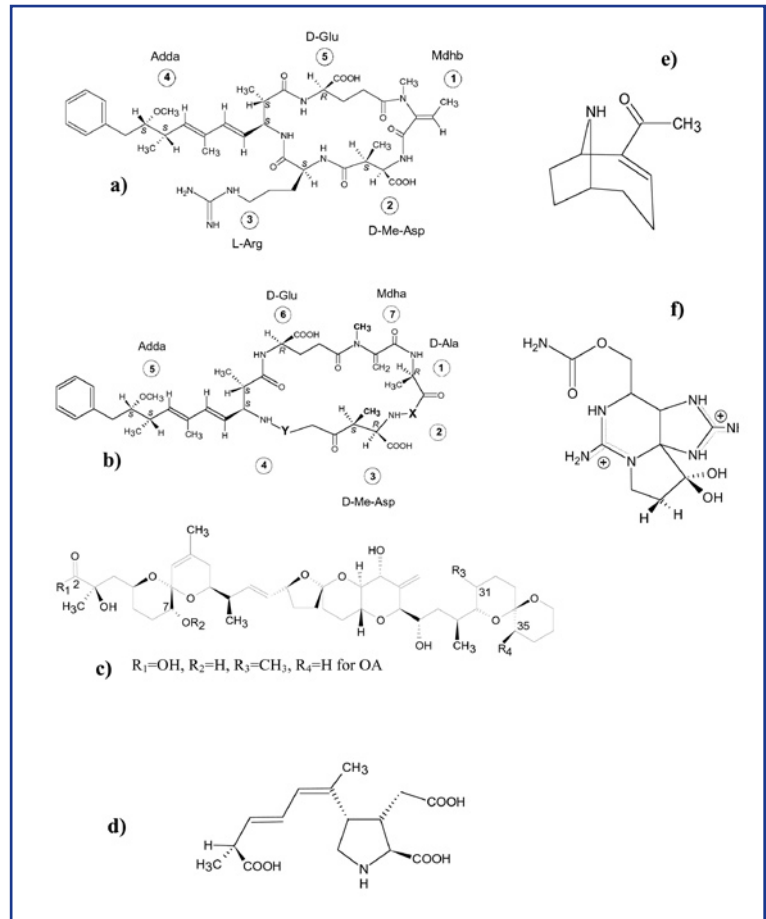
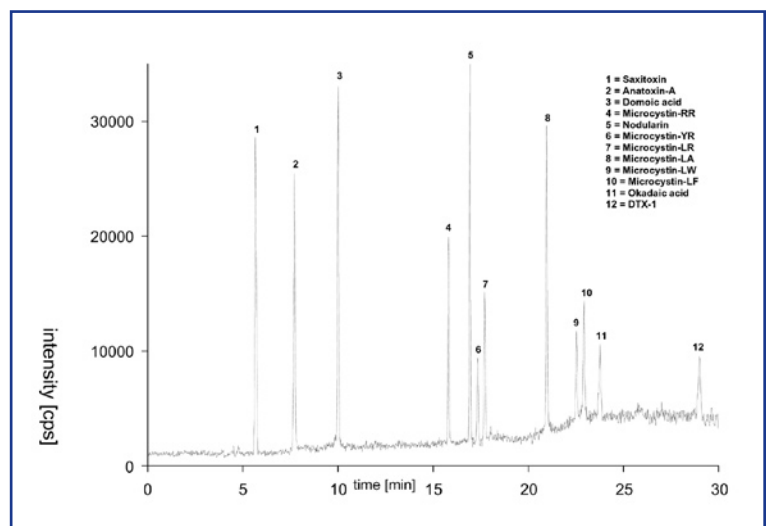


Abbildung 3: LC/ESI/MS Chromatogramm eines Gemisches von Algen- und Cyanobakterientoxinstandards (Multiple Ion Detection, MID).



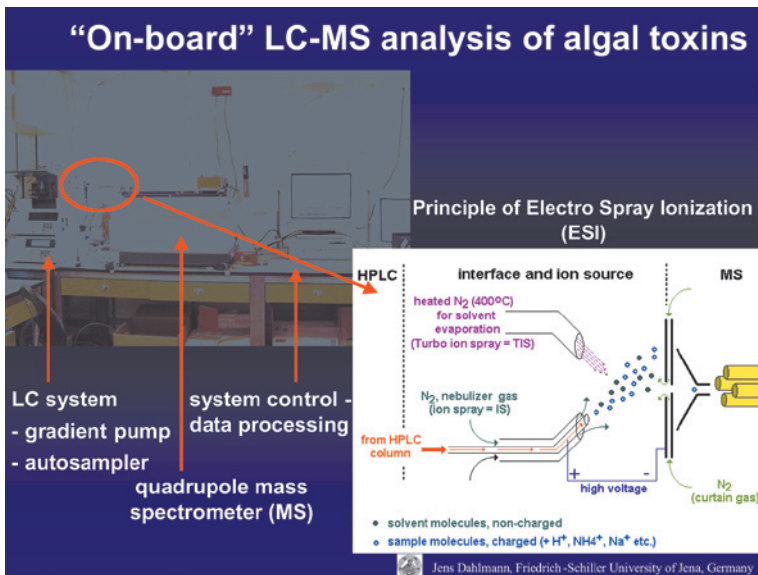


Abbildung 4: LC/ESI/MS-Apparatur (API 165, Applied Biosystems) an Bord des Forschungsschiffs "Heinke".

Vielfaches erhöht sein, und zwar auch im Vergleich zum relativ toxischen MC-LR (LD₅₀ von 50 Mikrogramm pro Kilogramm).

Es ist also nicht ausreichend, sich auf die Bestimmung kommerziell erhältlicher MCs wie MC-RR, -YR, -LR, -LA, -LW und -LF zu beschränken, sondern es sollten alle zur Gesamtoxizität eines Probenmaterial beitragenden MCs analytisch erfasst werden. Das gelingt besonders gut mit Hilfe der in Jena am Lehrstuhl Lebensmittelchemie entwickelten Multitoxinmethode. Auf Grund der Retentionszeit und der Molekülmasse als MCs angesehene Verbindungen werden nach ihrer Elution von der HPLC-Säule mittels eines Fraktionssammlers aufgefangen. Danach werden die interessierenden Fraktionen hydrolysiert [34] und die entstandenen freien Aminosäuren mit dem chiralen Derivatisierungsreagenz N-alpha-(2,4-Dinitro-5-Fluorophenyl)-L-Valinamid (L-FDVA) umgesetzt. Diese Derivatisierung erlaubt die Trennung

Abbildung 6: Scan mode; 500-600 und 800-1200 Dalton) eines Phytoplankton-Extrakts (Planktothrix rubescence, Behlendorfer See, Schleswig-Holstein).

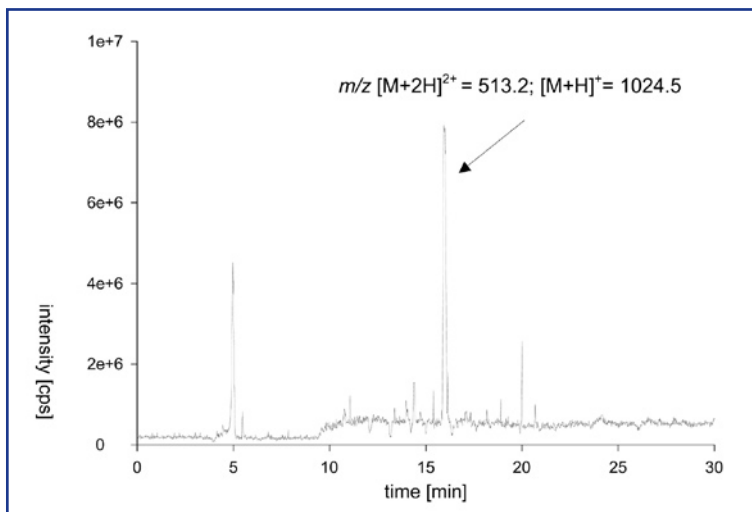


Abbildung 5: Cyanobakterienblüte (Planktothrix rubescence) im Behlendorfer See in Schleswig-Holstein im Frühjahr 2001 (Luftbildaufnahme von J. Göbel, LANU, Schlesig-Holstein).

von D- und L-Aminosäuren als Diastereomere an einer achiralen C-18 Phase (AquaTM, 5 µm C18, 250 x 4.60 mm ID, Phenomenex). Die Detektion der die MCs bildenden Aminosäuren kann sowohl mit einem UV- Detektor als auch parallel über das Massenspektrometer erfolgen [35, 36].

Die vorgestellte LC/MS-Methode zur Bestimmung von Algen- und Cyanobakterientoxinen basiert auf dem Einsatz eines Single-Quadrupol-Massenspektrometers mit Elektro-Spray-Ionisierung (ESI), welches in Abbildung 4 dargestellt ist. Bei Anwendung eines Triple-Quadrupol-Massenspektrometers (MS-MS) können die Selektivität und in einigen Fällen auch die Sensitivität der Detektion weiter gesteigert werden. Außerdem kann die MS/MS-Technik zur Aufklärung der Struktur bisher noch nicht identifizierter Peaks in den Chromatogrammen herangezogen werden, da zusätzlich zum Molekulargewicht ein charakteristisches Fragmentierungsmuster des Analyten erhalten wird [37].

Besonders deutlich wurde der Nutzen der Strukturaufklärung durch dieses Verfahren nach Analyse einer Probe vom Behlendorfer See in Schleswig-Holstein. Hier kommt es im Frühjahr oft zu einer Massenvermehrung von Planktothrix rubescence [38], so dass Teile des Sees tiefrot verfärbt sind (siehe Abbildung 5). Die erste Analyse mit Hilfe der HPLC-UV-Methode, mit der nur kommerziell erhältliche MCs nachgewiesen und quantitativ bestimmt werden können, ergab die Abwesenheit cyanobakterieller MCs. Nach Einsatz der LC/MS-Kopplung und

Anwendung der Multitoxinmethode wurde jedoch im Scan-Modus (500-600 Dalton und 800-1200 Dalton) bei der für MCs charakteristischen Retentionszeit ein Signal mit einem Masse zu Ladungsverhältnis m/z 513,2 erhalten (Abbildung 6). Dieses deutete auf eine Substanz hin, die nach der Ionisierung zwei positive Ladungen trägt $[M+2H]^{2+}$ und typisch für MCs ist, die zweimal Arginin im Peptidring enthalten [39]. Das korrespondierende einfach geladene Ion $[M+H]^+$ konnte, wenn auch mit geringerer Intensität, bei m/z 1024,5 ebenfalls zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Nach Fraktionssammlung und Hydrolyse der entsprechenden Fraktion ergab die stereospezifische Aminosäurebestimmung mit MS-Detektion das Vorhandensein von D-Alanin, D-Asparaginsäure, D-Glutamin, L-Arginin und Adda. Durch Kombination dieser Informationen mit den durch Einsatz der Kopplung LC/MS-MS erhaltenen Ergebnisses (Abbildung 7), ließ sich nachweisen, dass bei der Cyanobakterienblüte im Behlendorfer See die MC-RR-Variante [D-Asp3(E)-Dhb7]MC-RR vorlag.

Vor allem durch die Möglichkeit der Erfassung weiterer zukünftig ebenfalls rechtlich relevanter Algen- und Cyanobakterientoxine und ihren Einsatz bei der Strukturaufklärung stellt die hier beschriebene Multitoxinmethode ein leistungsfähiges und zeitsparendes Analysenverfahren dar, dass auch auf Forschungsfahrten (Abbildung 8) ausgiebig getestet wurde. Dabei zeigte sich, dass mit diesem Analysenverfahren die in komplexen Matrices nebeneinander vorliegenden Algen- und Cyanobakterientoxine

schnell, empfindlich und zuverlässig bestimmt werden können. Messergebnisse unterschiedlichster Proben, die unter Anwendung der Methode erzielt wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt.



Abbildung 7: ESI/MS-MS Spektrum mit Liste der Fragmentionen (erstellt mit Cyanotox, Version 1.5.3, hyphen Mass Spec Consultancy) und Struktur von [D-Asp3,Dhb7]-MC-RR isoliert aus Planktothrix rubescence.

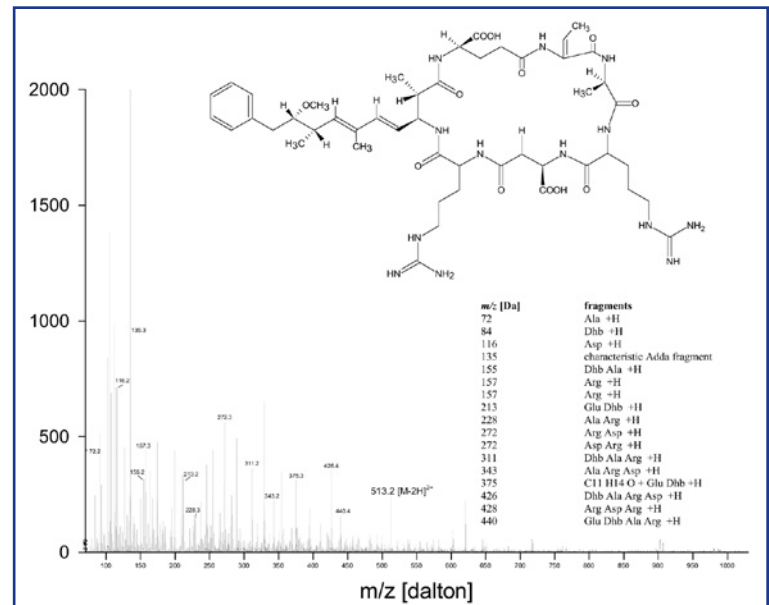


Tabelle 1: Algen- und Cyanobakterientoxine in unterschiedlichen Planktonproben (*quantifiziert mit MC-RR Standard, **quantifiziert mit MC-LR Standard; n.d. = nicht detektierbar).

Toxine	<i>Alexandrium tamarense</i> , <i>Nodularia spumigena</i> , <i>Pseudo-nitzschia</i> Mischkultur [ng/mL]	<i>Planktothrix rubescence</i> Behlendorfer See May 2001 [ng/mL]	<i>Microcystis aeruginosa</i> Hai Phong, Vietnam, April 2001 [ng/mg TG]	<i>Pyrodinium bahamense</i> Philippinen [ng/mL]	Phytoplankton Ostsee, Schleswig-Holstein, Juli 2001 [ng/mL]
STX	0,05	n.d.	n.d.	0,15	n.d.
DA	17	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
MC-RR	n.d.	n.d.	1013	n.d.	n.d.
NOD	354	n.d.	n.d.	n.d.	90
MC-YR	n.d.	n.d.	84	n.d.	n.d.
MC-LR	n.d.	n.d.	420	n.d.	n.d.
[D-Asp ³ , Dhb ⁷] MC-RR*	n.d.	352	n.d.	n.d.	n.d.
MC-WR**	n.d.	n.d.	60	n.d.	n.d.
demethylierte MC-LR Varianten**	n.d.	n.d.	54	n.d.	n.d.



Abbildung 8:
Cyanobakterien-
blüte (*Nodularia
spumigena*) an
der Ostseeküste
vor Schleswig-
Holstein im
August 2001
(Luftbildaufnahme
von J. Göbel,
LANU, Schlesig-
Holstein).

Literatur

- [1] A. H. Ritchie, Soc. Appl. Bacteriol. Tech. Ser. 31 (1993) 191.
- [2] S. Sato, T. Ogata, V. Borja, C. Gonzales, Y. Fukuyo and M. F. Kodama, Toxicon 38 (2000) 1101.
- [3] L. Mos, Environ. Tox. Pharmacol. 9 (2001) 79.
- [4] K. Sivonen, K. Kononen, W. W. Carmichael, A. M. Dahlem, K. L. Rinehart, J. Kiviranta and S. I. Niemela, Appl. Environ. Microbiol. 55 (1989) 1990.
- [5] W. W. Carmichael, Sci. Am., 270 (1994) 78.
- [6] D. J. Fitzgerald, Cyanotoxins 179-190 (2001) 231.
- [7] J. Meriluoto, L. Lawton and K.-I. Harada, Methods in Molecular Biology 145 (Bacterial Toxins) (2000) 65.
- [8] K. Sivonen, Food Sci. Tech. 103 (2000) 567.
- [9] R. F. Addison and J. E. Stewart, Aquaculture 77 (1989) 263.
- [10] B. D. Gessner, in Botana Luis M. (Editor), Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology, and Detection, Marcel Decker, Inc., New York, (2000) 65.
- [11] J. J. Gestal-Otero, in Botana Luis M. (Editor), Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology, and Detection, Marcel Decker, Inc., New York, (2000) 45.
- [12] F. M. Van Dolah, Environ. Health Perspec. 108 Suppl. (2000) 133.
- [13] J. L. C. Wright, Food Res. Int. 28 (1995) 347.
- [14] I. Chorus, I. R. Falconer, H. J. Salas and J. Bartram, J. Toxicol. Environ. Health, Part B 3 (2000) 323.
- [15] R. H. Pierce and G. J. Kirkpatrick, Environ. Tox. Chem. 201 (2001) 107.
- [16] Y. Nagashima, J. Maruyama, T. Noguchi and K. Hashimoto, Nippon Suisan Gakkaishi 53 (1987) 819.
- [17] E. Jaime, C. Hummert, P. Hess and B. Luckas, J. Chrom. A 929 (2001) 43.
- [18] L. A. Lawton, C. Edwards and G. A. Codd, Analyst 119 (1994) 1525.
- [19] J. C. Marr, L. M. McDowell and M. A. Quilliam, Nat. Toxins 2 (1994) 302.
- [20] J. S. Lee, T. Yanagi, R. Kenma and T. Yasumoto, Agric. Biol. Chem. 51 (1987) 877.
- [21] Y. Oshima, J. AOAC Int. 78 (1995) 528.
- [22] B. Aase and A. Rogstad, J. Chrom. A 764 (1997) 223.
- [23] C. Hummert, M. Reichelt, C. Legrand, E. Graneli and B. Luckas, Chromatographia 50 (1999) 173.
- [24] F. Kondo, H. Matsumoto, S. Yamada, K. Tsuji, Y. Ueno and K.-I. Harada, Toxicon 38 (2000) 813.
- [25] M. A. Quilliam, M. Xie and W. R. Hardstaff, J. AOAC Int. 78 (1995) 543.
- [26] K. Saito, H. Ishii, F. Nishida, H. Saito, T. Abe and Y. Toyota, Toxicon 40 (2001) 97.
- [27] A. Furey, M. Lehane, M. Gillman, P. Fernandez-Puente and K. J. James, J. Chrom. A 938 (2001) 167.
- [28] H. Goto, T. Igarashi, M. Yamamoto, M. Yasuda, R. Sekiguchi, M. Watai, K. Tanno and T. Yasumoto, J. Chrom. A 907 (2001) 181.
- [29] F. Kondo and K. Harada, J. Mass Spectrom. Soc. Jpn. 44 (1993) 355.
- [30] N. D. Cech and C. G. Enke, Mass Spec. Rev. 20 (2001) 362.
- [31] K. L. Rinehart, K. Harada, M. Namikoshi, C. Chen, C. A. Harvis, M. H. G. Munro, J. W. Blunt, P. E. Mulligan and V. R. Beasley, J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 8557.
- [32] K. L. Rinehart, M. Namikoshi and B. W. Choi, J. Appl. Phycol. 6 (1994) 159.
- [33] F. S. Chu, in Botana Luis M. (Editor), Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology, and Detection, Marcel Decker, Inc., New York, (2000) 613.
- [34] M. Reichelt, C. Hummert and B. Luckas, Chromatographia 49 (1999) 671.
- [35] P. Marfey, Carlsberg Res. Commun. 49 (1984) 591.
- [36] K. Fujii, Y. Ikai, H. Oka, M. Suzuki and K. Harada, Anal. Chem. 69 (1997) 5146.
- [37] J. Pietsch, S. Fichtner, L. Imhof, W. Schmidt and H.-J. Brauch, Chromatographia 54 (2001) 339.
- [38] J. Fastner, M. Erhard, W. W. Carmichael, F. Sun, K. L. Rinehart, H. Ronicke and I. Chorus, Archiv fuer Hydrobiologie 145 (1999) 147.
- [39] C. Hummert, J. Dahlmann, M. Reichelt and B. Luckas, Lakes and Reservoirs 6 (2001) 159.

Abbildung 9
(rechts):
Probenahme
von Algen.

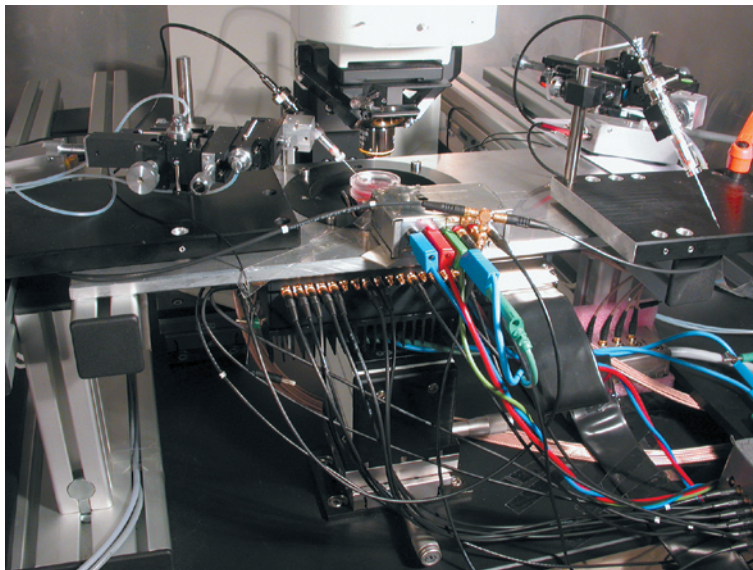


Interaktion lebender Gehirnzellen anregen und beobachten Industriell gefertigter Neuro-Chip für die Forschung

Elektrische Signale von Nervenzellen (Neuronen) haben Wissenschaftler jetzt genauer aufgenommen als jemals zuvor. Ein von der Infineon Technologies AG und dem Max-Planck-Institut für Biochemie in München (Martinsried) konstruierter „Neuro-Chip“ erfasst und verstärkt die Signale der Neuronen und übermittelt sie einem Rechner zur weiteren Bearbeitung. Hirnforscher hoffen mit Hilfe solcher Chips besser zu verstehen, wie die über 100 Milliarden Nervenzellen im menschlichen Gehirn Informationen austauschen. Erste Versuche mit Neuronen aus Schneckengehirnen haben bereits stattgefunden.

Der neue Chip, der erstmals am 11. Februar auf der Fachkonferenz „International Solid-State Circuits Conference“ (ISSCC) in San Francisco vorgestellt wurde, basiert auf einem modifizierten Metalloxid-Halbleiter (Complementary Metal Oxide Semiconductor CMOS). Im Gegensatz zu bisherigen Techniken, die Substrate aus Glas mit aufgedampften Schaltungen aus Metall nutzen, erreicht der Neuro-Chip eine 300fach höhere Sensordichte. Mit nur acht Mikrometern ist der Abstand der einzelnen Sensoren (Transistoren) auf dem Chip geringer als der Durchmesser einer Nervenzelle, der etwa 20 Mikrometer beträgt. So kann man jeder Nervenzelle mindestens einen Sensor zuordnen und die mit maximal fünf Millivolt extrem schwachen Signale der Neuronen an einen Rechner übertragen und verstärken. Bei farbiger grafischer Darstellung der Messdaten ist eine direkte visuelle Auswertung möglich.

Insgesamt bedecken einen Chip 16384 Sensoren (128 mal 128) pro Quadratmillimeter. Anstatt einzelne Neuronen nacheinander abzufragen nimmt der Neuro-Chip



Infineons Neuro-Chip empfängt und verstärkt elektrische Signale von Neuronen und überträgt sie an einen Rechner zur weiteren Verarbeitung. Die Daten sind dann als Farbbild für eine visuelle Analyse darstellbar. Wissenschaftler schließen aus solchen Bildern beispielsweise, inwieweit Nervengewebe auf elektrische Anregung oder bestimmte chemische Substanzen über eine gewisse Zeit hinweg reagiert (Abbildung: Infineon).

die Signale mehrerer Neuronen gleichzeitig auf. Jeder Sensor auf dem Chip kann mindestens 2000 Werte pro Sekunde registrieren, was die statistische Auswertung der Daten erleichtert. Dabei ist ein Spannungsintervall von 100 Mikrovolt bis zu fünf Millivolt messbar. Ein Neuro-Chip inklusive Verschaltung ist nur etwa fünf bis sechs Millimeter groß.

Auf dem Chip angebrachtes Zellgewebe überlebt und wächst in spezieller Nährlösung einige Wochen. Auf diese Weise können Wissenschaftler untersuchen, wie einzelne Zellen oder auch Zellgruppen auf elektrische Stimulation oder die Gabe bestimmter Substanzen – beispielsweise in der Entwicklung befindliche Pharmawirkstoffe – über einen längeren Zeitraum reagieren. Auch die Zusammenarbeit von Zellen aus unterschiedlichen Hirnbereichen kann man erforschen, indem man einzelne Zellen anbringt und sie auf dem Chip zu einem Netz

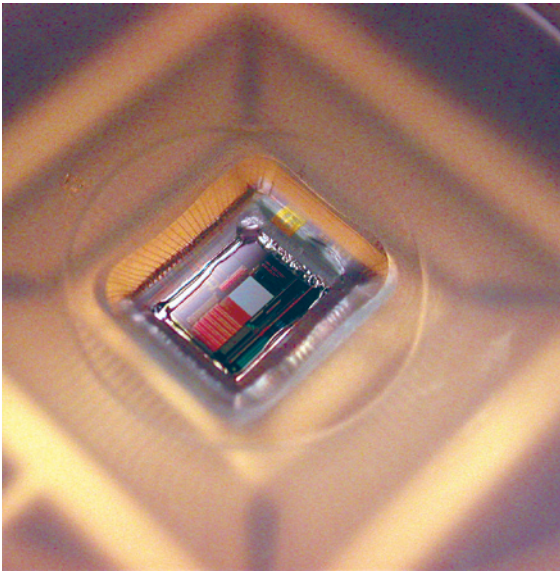
heranwachsen läßt. Insbesondere die Aufklärung von Lern- und Gedächtnisvorgängen könnte so möglich werden.

Spalt zwischen Neuron und Chip ist eine Kluft

Eine elektrisch isolierende Membran aus Fetten umgibt jede Nervenzelle. Diese etwa fünf Nanometer dicke Schicht trennt den Elektrolyt im Inneren der Zelle (etwa 150 millimolare Kaliumchlorid-Lösung) von der Umgebung, bestehend aus circa 150 Millimol Natriumchlorid in Lösung.

Über die ersten Erfolge der Max-Planck-Forscher berichtete CLB bereits 2001. Damals arbeiteten die Wissenschaftler noch mit „selbst gebastelten“ Chips.

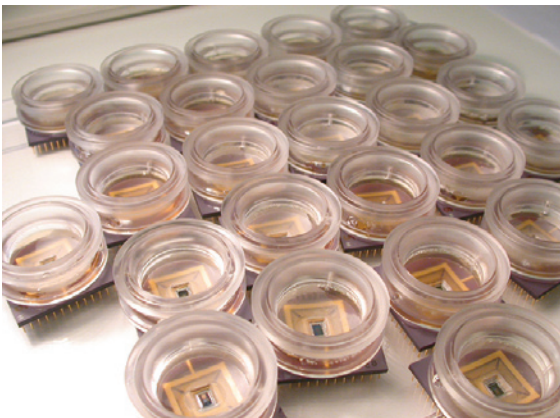




Der mikroskopische Blick auf den Neuro-Chip zeigt das Sensorraster von einem mal einem Millimeter inklusive der Verschaltung der Transistoren. Der Chip kann 32 Millionen Bytes pro Sekunde an Informationen bearbeiten, die die gut 16 000 Sensoren liefern (Abbildungen: Infineon).

Spezielle Proteine, Ionenkanäle, ermöglichen eine Leitfähigkeit der Membran in der Größenordnung von zehn bis 100 Pikosiemens. Auf dem Chip benutzen die Münchner Forscher Silicium als leitendes Material – und zwar aus folgenden Gründen: Mit einer dünnen Schicht (zehn bis 1000 Nanometer) aus Siliciumdioxid ist Silicium ein ideales inertes Substrat für Nervenzellen; das Siliciumdioxid unterdrückt den Elektronenfluss, der zur Oxidation des Siliciums und zur Zerstörung der Zelle führen würde; schließlich ermöglicht die bereits vorhandene und bewährte Halbleitertechnik die Konstruktion von mikroskopisch kleinen Teilchen, die – geschützt

Die industrielle Fertigung ist Grundlage für viele Versuche und eine Beschleunigung der Forschungen.



von der Dioxid-Schicht – mit den Neuronen in direkten Kontakt treten können.

Ein großes Potential zwischen Neuron und Halbleiter (Transduction Extracellular Potential TEP) beruht auf hohen Strömen durch Membran und Siliciumdioxid und einer geringen Leitfähigkeit der Verbindung beider. Ein möglichst kleiner Abstand zwischen Zelle und Chip erhöht die Leitfähigkeit und unterstützt sowohl die Messung als auch die Anregung neuronaler Aktivität. Den Spalt zwischen Zelle und Chip haben die Forscher mit der FLIC (Fluorescence Interference Contrast)-Mikroskopie vermessen.

FLIC beruht dabei auf der Bildung stehender Lichtwellen vor der reflektierenden Siliciumoberfläche. Dazu versieht man die Lipidschicht der Zellmembran mit fluoreszierenden Farbstoffmolekülen. Einfallendes Licht wird an allen Grenzflächen reflektiert, insbesondere an der Schnittstelle von Silicium und Siliciumdioxid. Auch das fluoreszierende Licht, das die Farbstoffmoleküle aussenden, wird reflektiert. Aufgrund von Interferenzeffekten basieren Anregung und Fluoreszenz der Farbstoffmoleküle auf der Entfernung von Membran und Silicium.

Bei den Messungen zeigte sich, dass die Fetthülle der Zellmembran und die Siliciumdioxidschicht des Chips nicht in direktem Kontakt stehen: Polymere Moleküle aus der Membran lagern sich auf dem Chip ab und führen zu einem unregelmäßigen Abstand. Zur weiteren Verbesserung des Chips müsste man den Spalt verringern. Möglicherweise könnte nach Meinung der Forscher eine genetische Veränderung der Membran – ohne die Funktion der Nervenzelle zu beeinflussen – hier Abhilfe schaffen.

Frühere Messungen der neuronalen Aktivität von Nervenzellen ergaben keine allgemein gültige Antwort auf zugeführte Aktionspotentiale. Die gemessene Aktivität war einerseits vom Zelltyp abhängig: Säugetierzellen

beispielsweise sind sehr klein und ergaben daher nur schwache Signale. Andererseits war der Messwert auch abhängig von der Stelle der Zelle, die mit dem Chip verbunden ist. An dieser Stelle bilden sich spezielle Ionenkanäle. Um den Neuron-Chip-Kontakt zu optimieren, wollen die Forscher Einfluss auf die Art und Bildung dieser Kanäle ausüben.

Mittlerweile haben die Wissenschaftler die Grundlagen der Verbindung von Neuron und Neuro-Chip weitgehend erforscht. Nun will man Verbesserungen vornehmen: Auf der Chip-Seite soll die Anregungsfähigkeit des Halbleiters verstärkt und das elektrische Rauschen der Transistoren verringert werden; auf der Neuronen-Seite sollen die strukturellen und elektrischen Eigenschaften der Zellmembran an der Neuron-Chip-Verbindung weiter erforscht und mit rekombinanten Methoden der Gentechnik verbessert werden.

Der weite Weg von der Schnecke zum Menschen

Der neu entwickelte Neuro-Chip wurde inzwischen im Max-Planck-Institut für Biochemie mit Hirnzellen von Schnecken erfolgreich getestet. Prof. Dr. Peter Fromherz, Leiter der Martinsrieder Arbeitsgruppe, kommentiert: „Hier geht ein Traum in Erfüllung, dass unsere langjährige Grundlagenforschung über hybride Neuron-Halbleiter-Systeme nun in einen High-Tech-Chip einmündet. Die gemeinsame Entwicklung des neuen Neuro-Chips ist ein hervorragendes Beispiel für eine geglückte Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und industrieller Entwicklung.“ Vor allem in der Diagnostik könnte der Chip eingesetzt werden. Die Vermutung, dass ein ins Gehirn eingesetzter Neuro-Chip die menschliche Intelligenz oder die Gedächtnisleistung verbessern oder gar eine Steuerung des Gehirns durch den Computer ermöglichen könnte, kommentiert Fromherz jedoch: „Dies ist schlichtweg Science-Fiction“. MB

CLB – Memory

Die CLB-Beilage für Ausbildung in Chemie, Labortechnik,

Chemietechnik, Biologie und Biotechnik

Februar 2003

Notfallchemie:

Sicherheitsfaktor Mensch oder Human Factor

Günter Sorbe, Hürth

Untersuchungen der Zentralen Melde- und Auswertestelle für Störfälle und Störungen in verfahrenstechnischen Anlagen (ZEMA) haben gezeigt, dass über ein Drittel der nach Störfall-Verordnung meldepflichtigen Ereignisse durch menschliche Fehler (zum Beispiel Fehler beim Fahren der Anlage) verursacht wurden.

Beispiel 1: Vinylchlorid

In einer eindrucksvollen Fernsehreportage hat der MDR (Mitteldeutscher Rundfunk) am 29. Oktober 2002 das Explosionsunglück vom 11. Juli 1968 im Chemie-Kombinat Bitterfeld rekonstruiert. Der Report zeigte bis dahin unbekanntes Filmaufnahmen der betriebseigenen Schmalfilmgruppe und brachte Gespräche mit Zeitzeugen, sprich ehemaligen Mitarbeitern, die das Explosionsunglück überlebt haben. Doch was geschah an diesem 11. Juli 1968?

Hierzu heißt es in einem unveröffentlichten Bericht einer Untersuchungskommission: An einem Drehrohrautoklaven zur diskontinuierlichen Herstellung von PVC strömte bei der Beschickung aus einem undichten Flansch Vinylchlorid aus. Da es nicht gelang, die Undichtigkeit zu beseitigen, ließ man den Inhalt des Autoklaven mit circa vier Tonnen Vinylchlorid in den explosionsgeschützten

Produktionsraum ab. Durch offene Tore breitete sich das Vinylchlorid-/Luftgemisch auch außerhalb des Produktionsgebäudes aus. Dieses explosive Gemisch wurde durch eine nicht ermittelbare Zündquelle gezündet.

Das Unglück forderte 33 Tote innerhalb von 24 Stunden nach der Explosion, weitere 20 Verletzte starben später. Etwa 300 Verletzte wurden gezählt. Die in der Umgebung des PVC-Betriebes stehenden Produktionsanlagen und -gebäude wurden vollständig zerstört. Die Druckwelle verursachte weitere Schäden im Umkreis von circa drei Kilometern. Die lapidare Schlussfolgerung: Im Werk Bitterfeld wurde die PVC-Produktion eingestellt. Soweit die nüchterne Schadensfeststellung.

Doch wie kam es zu diesem Unglück? Im oben zitierten Bericht heißt es dazu nur: Technisches Versagen (undichter Flansch) und menschliche Fehler (Ablassen des Reaktionsgemisches in den Produktionsraum).

Die wahren Ursachen kamen jedoch erst in der MDR-Reportage ans Licht. In dem Filmbericht wurden in Originalaufnahmen die Drehrohrautoklaven gezeigt, in denen die Polymerisation durchgeführt wurde. Undichtigkeiten waren eine alltägliche Angelegenheit, die man beseitigen konnte beziehungsweise sich selbst überließ, da wegen der Polymerisation sich manchmal die Undichtigkeit

von selbst abdichtete. Die Anlage wurde von erfahrenen Anlagenfahrern bedient und produzierte im Schichtbetrieb. Zwischen der an diesem Tage laufenden Frühschicht und der Spätschicht gab es seit langem personelle Unstimmigkeiten zwischen zwei Anlagenfahrern, die soweit ausufernten, dass man nicht mehr miteinander sprach, auch nicht beim Schichtwechsel. Somit gab es keine Kommunikation über das Betriebsgeschehen beim Schichtwechsel. Um seinem Kollegen beim Schichtwechsel nicht zu begegnen, ging der Frühschichtmann früher zum Duschen. Er verließ also seinen Arbeitsplatz unerlaubt und zu früh, ohne seinen Nachfolger auf die sich verstärkenden Undichtigkeiten hinzuweisen. Der Spätschichtmann sah beim Eintreffen am Arbeitsplatz die Misere und versuchte, mit Bordmitteln den Schaden zu beheben. Als ihm dies nicht gelang, hat er in einer als kopflos zu bezeichnenden Reaktion genau das Falsche gemacht: Er entspannte den Autoklaven über Ablassventile in den freien Raum, der, wie oben angegeben, explosionsgeschützt war. Der gesamte Autoklaveninhalt von vier Tonnen wurde herausgedrückt und die sich bildende Gaswolke (Vinylchloriddampf ist 2,16 mal schwerer als Luft) breitete sich am Boden über offen stehende Tore auf dem Betriebsgelände aus.

Es kam, wie es kommen musste: Bei einem Flammpunkt von

minus 78 Grad Celsius und einer unteren Explosionsgrenze von 3,8 Volumenprozent wurde dieses explosive Gemisch an irgendeiner Zündquelle gezündet. Die Explosion war gewaltig, Augenzeugen berichteten von einer Rauchwolke über dem Werk ähnlich einem Atompilz. Die Amateurfilmaufnahmen zeigten kurz nach der Explosion die Rettungskräfte, die mit Selbstrettungsgeräten Erste Hilfe leisteten. Die Produktion stand im ganzen Werk. Zu allem Unglück hatte die Explosion die werkseigene Chlorleitung von den Rohrbrücken und Pfeilern gerissen. Sie konnte jeden Augenblick reißen und einen zusätzlichen, nicht abzusehenden Schaden anrichten. Wie ernst die Lage war, geht aus der Maßnahme des damaligen DDR-Ministerpräsidenten Stoph hervor: Er schickte umgehend seinen Chemieminister per Blaulicht nach Bitterfeld.

Beispiel 2: Epichlorhydrin

Ein anderes schwerwiegendes Unglück ist das Eisenbahnunglück am 9. September 2002 mit Epichlorhydrin (siehe CLB 11/2002). Hierüber berichtet die Frankfurter Rundschau am 23. Oktober 2002 mit dem Titel: Unfälle decken Schwachstellen im Güterverkehr

der Bahn auf. Es werden schwere Eisenbahnunfälle in Elsterwerda, Haspelmoor, Wampersdorf (Österreich) und Bad Münde beschrieben, die durch versagende Bremsen von Güterzügen verursacht wurden.

Was geschah im Fall Bad Münde? Hier kann man nur die Frankfurter Rundschau zitieren: „Am 9. September scheinen den beiden (Lokführer und Bremsprobenberechtigter) auf dem Rangierbahnhof Seelze Fehler unterlaufen zu sein. Denn Tatsache ist: Als der Güterzug 51219 nach Mannheim losrollte, funktionierten die Bremsen nicht ordnungsgemäß. Das merkte der Lokführer spätestens, als er nach relativ kurzer Fahrt an der Abzweigstelle Empelde, südwestlich von Hannover, nicht rechtzeitig vor einem Halt zeigenden Signal stoppen konnte und dem Zusammenstoß mit einem Regionalzug nur knapp entging. Anstatt die Ursache für das Bremsversagen sofort zu untersuchen oder sehr langsam in den nächsten Bahnhof zu fahren, setzte der Lokführer seine Fahrt normal fort. Nachdem er vor einem Haltsignal im Bahnhof Bad Münde wieder nicht bremsen konnte, kollidierte 51219 mit einem entgegen kommenden Gü-

terzug.“ Die Folgen sind in CLB 11/2002 nachzulesen.

In ihrem Abschlußbericht an den Bundesverkehrsminister kommt die Arbeitsgruppe „Tank- und Fahrzeugtechnik“ nach den Güterzugunfällen zu dem Schluss, dass „den Bremsproben eine erhöhte Bedeutung zukommt“.

Beispiel 3: Nitrofen

Der im Frühjahr 2002 aufgetauchte „Nitrofen-Skandal“ ist ein Beispiel auf einer anderen Ebene. Plötzlich wurden bundesweit Nahrungsmittel aufgespürt, die Spuren von Nitrofen enthielten. Als Verursacher wurde mit Nitrofen verseuchtes Tierfutter aus Siloanlagen in Mecklenburg-Vorpommern aufgespürt. Aufgefunden hat dies ein „Privatmann“, der Nahrungsmittelhersteller Hipp bei seiner Eingangskontrolle.

Als Wirkstoff in Pflanzenschutzmitteln besteht für Nitrofen in Deutschland und der EU seit 1988 ein vollständiges Anwendungsverbot, ebenso seit Anfang der 90er Jahre in Polen, Tschechien und den baltischen Ländern sowie in den meisten osteuropäischen Ländern. Es wird angenommen, dass es sich bei dem aufgefundenen Nitrofen um „Restbestände“ aus nichtentsorgten Beständen der ehemaligen

Nitrofen

Nitrofen ist ein 2,4-Dichlorphenyl-4-nitrophenylether mit der Summenformel $C_{12}H_7Cl_2NO_3$

Einstufung nach 26. RL:

Gefahrensymbole: T = Giftig, N = Umweltgefährlich

R-Sätze:

R 45 Kann Krebs erzeugen

R 61 Kann das Kind im Mutterleib schädigen

R 22 Gesundheitsschädlich beim Verschlucken

R 50/53 Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben

S-Sätze:

S 53 Exposition vermeiden – vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen

S 45 Bei Unfall oder Unwohlsein Arzt hinzuziehen

S 60 Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen

S 61 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen.

DDR oder „illegal“ eingesetztes Nitrofen in Pflanzenschutzmitteln handelt.

Obwohl der Einsatz von Nitrofen als Herbizid seit langem verboten ist, hat die EG in der Richtlinie 200/32/EG vom 19. Mai 2000 zur 26. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG eine erneute Einstufung und Kennzeichnung von Nitrofen vorgenommen (siehe Kasten). Daher ist es unverständlich, dass auf Basis dieser Einstufung keine strengere analytische Kontrolle der Futtermittel und der aus der Verfütterung an Tiere hergestellten Nahrungsmittel durchgeführt wurde. Aber offensichtlich war die vom Menschen aufgenommene Dosis zu gering, um signifikante toxikologische Erscheinungen hervorzurufen.

Der Human Factor

In allen drei Beispielen kommt den handelnden Personen eine Schlüsselstellung zu: Sie haben eine große Verantwortung für andere Mitmenschen und die Umwelt, die sie genau kennen und beherrschen sollten. Im entscheidenden Moment aber versagen sie und setzen ihre Verantwortung beziehungsweise Fähigkeiten nicht richtig um. Die Beispiele zeigen aber auch, dass in dem System: Verantwortung der Leitung – Kompetenz der Mitarbeiter – Eigenverantwortung vor Ort – Gegenkontrolle durch unabhängige Stellen – Fehlerkorrektur Schwachstellen (zum Beispiel „Kirchturmdenken“ und „Kirchturmmentalität“) vorhanden sind, die es zu erkennen und zu beseitigen gilt.

Die Störfallkommission hat schon vor Jahren die Schwachstelle „Mensch“ im System der Anlagensicherheit erkannt und einen Arbeitskreis „Human Factor“ eingerichtet. Der Auftrag lautet kurz gesagt: Vorschläge und Ansätze zu identifizieren, zu diskutieren und konzeptionell aufzuarbeiten, die geeignet erscheinen, das Leistungspotential des Bedienpersonals sowie die Leistungsbereitschaft und das Sicherheitsbewusstsein im Hinblick auf die Anlagensicherheit

zu erhöhen und zu nutzen. Denn man hat erkannt, dass eine noch so raffinierte Technik mit Steuerung und Automatik den Menschen nicht ersetzen kann. Deshalb muss die Schlüsselstelle Mensch in diesem System aufgewertet werden.

Dieses Konzept ist im Prinzip auf alle Tätigkeiten mit Gefahrstoffen und Gefahrgut anwendbar. Es zeigt, dass eine „globale“ beziehungsweise „allumfassende“ Konzeption die alten Denkschemen ersetzen muss.

Dies bezeichnet man auch als Paradigmenwechsel. Wer sich näher mit diesem Problem beschäftigen will, dem sei „Anlagensicherheit und Störfallmanagement“ (ISBN 3-609-68760-6) empfohlen, wo der „Human Factor“ ausführlich behandelt wird. Und wer die Reihe „Notfallchemie“ in dieser Zeitschrift aufmerksam gelesen hat, wird feststellen, dass sich dieses Problem „Mensch“ wie ein roter Faden durch alle Berichte zieht.

Vortrag zum Jahr der Chemie

„Making Molecules Matter“

Wie man Chemie auch Nicht-Chemikern nahebringen kann. Mit diesem Vortrag begeisterte Prof. Peter W. Atkins kürzlich auf einer Veranstaltung zum Jahr der Chemie im Institut Dr. Flad in Stuttgart Schüler und Lehrer, Studenten und Professoren.

„To know why a rose is red, deepens our delight – and that is the basis of our delight in chemistry.“ Mit diesem Satz fasste Atkins seine Hauptthese für erfolgreiches Heranführen an chemische Themen zusammen. Alles, was wir sehen ist Chemie, so der bekannte Buchautor aus Oxford. Denn das Sehen beruhe ja auf dem Umklappen einer Doppelbindung des Retinals in unserem Auge. Das könnte ein Einstieg in das Konzept der konjugierten Doppelbindungen sein.

Wenn man sich mit den Augen eines Chemikers umsehe, finde man immer Dinge, auf die man stolz sein könne als Chemiker. So etwas könnten Lehrer heranziehen, um chemische Vorgänge zu erklären. Für das Konzept der Wasserstoffbrückenbindungen nahm Atkins Damenstrümpfe

als Beispiel. Es sei nur den Wasserstoffbrückenbindungen zu verdanken, dass Nylon-Strümpfe gut auf der Haut haften und nicht unförmig nach unten sinken.

Prof. Peter W. Atkins plädiert für eine visuelle Erarbeitung von chemischen Themen (Foto: Bulmahn).



Why chemistry is difficult

Warum es vielen so schwerfällt, chemische Konzepte zu begreifen, erklärte Atkins mit drei Thesen. Die Erklärungen seien so abstrakt, dass sie Angst hervorriefen. Es gebe so viele miteinander in Konkurrenz stehende Einflüsse (beispielsweise Temperatur und Katalysator bei einer Reaktion). Und schließlich sei das Begreifen eben harte Arbeit. Daher solle ein guter Lehrer zeigen, dass Chemie auf wenigen, einfachen Ideen beruht und dass die Welt voller aufregender, spannender Chemie ist. Man müsse hinter allen Dingen die einzelnen Atome sehen. Dazu solle ein Lehrer seine Schüler laut Atkins bringen. Wichtig sei weiter

das Periodensystem – beziehungsweise der periodische Zusammenhang der Elemente – und die Elektronenpaartheorie. Man solle nicht zu sehr auf Details von Molekülen eingehen, sondern vielmehr auf ihre Form und deren Änderung. Dies sei auch besonders für die Biochemie wichtig.

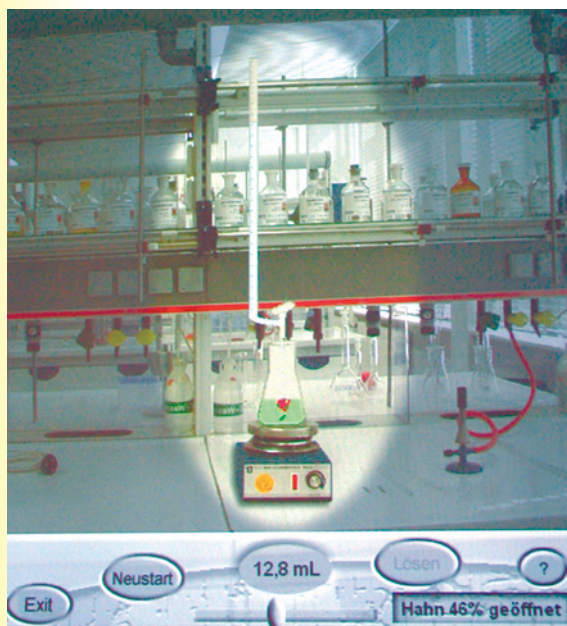
Selbstverständlich ließen sich tiefere Einsichten nicht ohne mathematische Kenntnisse gewinnen. Man müsse Mathematik als Sprache wie Englisch oder Französisch begreifen, um Chemie erklären zu können. Aber man solle seine Schüler nie Gleichungen auswendiglernen lassen; besser sei es, die Gleichungen zu erklären, zu interpretieren. Auch Computer seien

heute gute Hilfsmittel. Denn sie ermöglichen die grafische Darstellung beispielsweise von Molekülen und Reaktionen. So betonte Atkins nochmals, wie wichtig eine visuelle Herangehensweise an chemisches Lernen für ihn sei.

Abschließend wies er noch darauf hin, dass man bei aller möglichen Vereinfachung der Dinge aber niemals lügen dürfe. Dies geschehe manchmal in England, wo schlecht ausgebildete Lehrer den Lehrstoff kaum selbst begriffen. Die Schüler verstünden ihre Lehrer nicht und das sei nur gut, da häufig Falsches gelehrt würde. Nichts verwirre Lernende mehr als die Darstellung falscher Tatsachen. MB

Learntec 2003: Bildungs- und Informationstechnologie Neue Medien sind kein Selbstzweck

Das virtuelle Labor, das Provalidis auf der Learntec vorführte, ermöglicht beispielsweise, die Geduld beim Titrieren zu üben. Mit der Maus kann man den Hahn öffnen und Titriermittel als Strahl oder auch tropfenweise zugeben. Das Rühren, das Eintropfen, den Umschlag – alles kann der Lernende wie bei einer echten Titration beobachten und beeinflussen. Und er kann es 100 mal üben, ohne auch nur ein Milligramm Indikator oder andere Chemikalien zu verbrauchen.



Neue Computeranwendungen, Videodarstellungen, Live-Übertragungen und sogar gedruckte Informationen zeigen die Aussteller der Learntec 2003 kürzlich in Karlsruhe. Insbesondere vom angeschlossenen Kongress auf die Messe gelangte Besucher überzeugten sich an den Ständen von der eben gehörten Theorie des neuen Lernens in der Praxis.

Immer stärker propagieren Entwickler von Lernkonzepten einen Methodenpluralismus. Das heißt, ein Lernender soll nicht nur mit einem Lehrbuch arbeiten, er soll auch interaktive Computerprogramme heranziehen, Gruppenarbeit und Frontalunterricht erfahren. Vor allem soll er auch Spaß am Lernen haben. Erst die Abwechslung ermöglicht in vielen Fällen optimale Lernerfolge, wie Stefan Eckhart, Trainer bei Provalidis, meint. So sei individuelles Lernen möglich, das insbesondere in der Aus- und Weiterbildung

wichtig ist, da hier die Teilnehmer oft sehr unterschiedliche Vorkenntnisse mitbringen.

Die Provalidis Partner für Bildung und Beratung GmbH, die ehemalige Aus- und Weiterbildungsabteilung der Hoechst AG, ist heute ein selbstständiges Unternehmen. „Wir wissen, was E-Learning kann und was nicht“, sagt Pressesprecher Michael Wanhoff. Mit E-Learning ist dabei der Einsatz elektronischer Medien gemeint.

Die Landolt-Reaktion

Beispielsweise kann ein Ausbilder das Konzept von Ringversuchen mit der Landolt-Reaktion (Joduhr) und einer Live-Schaltung in andere Labore erläutern. Bei der Landolt-Reaktion reagieren Sulfid und Iodat. Sulfid reduziert im Überschuss Iodat zu Iodid. Liegt das Iodat im Überschuss vor, so entsteht in saurer Lösung Iod. Mit Iodid reagiert Iod in saurer Lösung ebenfalls zu Iodid. Nach der Stöchiometrie sollte bei der Umsetzung von Iodat mit

Sulfit dann Iod auftreten, wenn bei Reaktionsbeginn das Verhältnis der Konzentrationen $[IO_3^-] : [SO_3^{2-}]$ größer als 1:3 ist. Aber auch dann bleibt in verdünnter Lösung die Bildung von Iod nach dem Zusammengeben der Komponenten zunächst aus. Erst nach einer bestimmten, berechenbaren Zeit – der Inkubationszeit – setzt plötzlich die Iodbildung ein und die Lösung färbt sich bei Anwesenheit von Stärke tiefblau. Wenn die Lösung nicht zu verdünnt ist, erfolgt der Farbumschlag schlagartig und die Inkubationszeit ist ausgezeichnet reproduzierbar. Die Reproduzierbarkeit hängt aber auch zum Beispiel von der Rührgeschwindigkeit ab. Beim Netmeeting können die Teilnehmer ihre Rührgeschwindigkeit leicht aneinander anpassen. Der optische Vergleich der Rührwirbel zeigt die Übereinstimmung an.

Ein anderes Beispiel ist das korrekte Befüllen von Meßkolben. Mit einem Videoclip kann man viel eindrucksvoller als in einem Lehrbuch zeigen, was geschieht, wenn man beim Ablesen die Marke nicht genau in Augenhöhe hat.

Spiele statt Büffeln

Das Lernen (Trainieren) von Fakten gelingt in spielerischen Situationen leichter als durch reines Abfragen oder einfache Vokabeltests. Ein gutes Computerprogramm als Frage- und Antwort-Trainer kann trockene Themen so anbieten, dass Lernen Spaß bringt und man die Anstrengung vergisst.

Neben dem Einsatz von CBT (Computer based training) und – spezieller ausgedrückt – WBT (Web based training) darf man andere Medien aber nicht vergessen. So verbessern Wettbewerbssituationen fast immer den Lernerfolg und Wiederholungen vertiefen das Gelernte. Diskussionen in kleinen Gruppen und insbesondere ein Ausbilder oder Lehrer, der noch offene Fragen beantwortet, sollten ebenso wenig fehlen wie ein gutes Lehrbuch.

Auch Druckerzeugnisse sind zum Selbstlernen geeignet und

manchmal besser als ein Computerprogramm. Im Berufsförderungszentrum Essen hat man die Erfahrung gemacht, dass Papier und Schreiber nicht immer zu ersetzen sind. Man verwendet dort Lernhefte, weil beispielsweise „schriftliches Bruchrechnen am Rechner kaum geübt werden kann“. Schreibt der Lernende selber, ist er also aktiv, lernt er leichter. Erst nachdem man auf diese Art ein Heft durchgearbeitet hat, kann man seinen Lernerfolg im Internet interaktiv überprüfen.

Die Fraunhofer Gesellschaft präsentierte auf der Learntec erstmals gebündelt ihr Know-how im E-Learning-Bereich: „Das Wissen der Wissenschaft“. Das Themenspektrum erstreckt sich dabei von der Elektro- und Lasertechnik über die Informationstechnologie bis hin zum Qualitätsmanagement.

Schließlich waren noch viele weitere Projekte vertreten wie zum Beispiel „E-Chalk“ vom Institut für Informatik der Freien



„Lern Es“, ein gedrucktes Produkt des Berufsförderungszentrums Essen, verspricht, Erwachsenen solide Grundlagen in Rechnen und Deutsch zu vermitteln (Fotos: Bulmahn).

Universität Berlin. Hier nutzt man den Computer wie eine klassische Kreidetafel. Anschließend kann man eine so erstellte Vorlesung immer wieder abspielen. MB

Lösungen zu den Aufgaben von Seite M15

- 1 b) Aus einem glühenden Draht „dampfen“ Elektronen ab, die man beispielsweise beschleunigen kann, um damit Atome zu ionisieren.
- 2 c) Ionen werden mit Hilfe eines elektrischen Feldes beschleunigt.
- 3 a) Die positiv geladene Kugel wird nach rechts zur negativ geladenen Kondensatorplatte abgelenkt. (Ungleichnamige Ladungen ziehen sich an.)
- 4 c) $F = E \cdot q = U / d \cdot q = 4,8 \cdot 10^{-16} \text{ N}$
- 5 a) Sie beschreiben eine Parabelbahn.
- 6 b) Die Ionen werden nach unten abgelenkt.
- 7 a) $F = e \cdot v \cdot B = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C} \cdot 50\,000 \text{ m/s} \cdot 0,1 \text{ T} = 8 \cdot 10^{-15} \text{ N}$
- 8 a) Die Ionen beschreiben eine Kreisbahn, da die auf sie wirkende Lorentzkraft stets senkrecht zu ihrer Geschwindigkeit gerichtet ist. Nur die Richtung ihrer Geschwindigkeit ändert sich, nicht ihr Betrag.
- 9 b) Ein Wiensches Filter läßt nur Ionen einer genau definierten Geschwindigkeit passieren, unabhängig von ihrer Masse. Es stellt ein Geschwindigkeitsfilter dar.
- 10 a) Lorentzkraft = Zentripetalkraft ($e \cdot v \cdot B = m \cdot v^2 / r$)
 $m = r \cdot e \cdot B / v = 0,16 \text{ m} \cdot 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C} \cdot 0,09 \text{ T} / 50\,000 \text{ m/s} \approx 4,61 \cdot 10^{-26} \text{ kg}$

Klaus Tschira-Preis für Lernsoftware

Massenspektrographie gewinnbringend

Für die beste Experimentiersoftware in der Klasse der 18 - 20jährigen erhielt der Heidelberger Tristan Anselm Kuder den Klaus Tschira Preis für Jugendsoftware 2002. Sein Programm führt in die Funktion eines Massenspektrographen ein. Verliehen wurde der Preis zusammen mit denen anderer Kategorien auf dem Ausstellungskongress „edut@in“ im November in Karlsruhe.

In der Kategorie „Interaktive Multimedialprogramme“ erhielt Matthias Haas den Preis. Seine Software vermittelt kurzweilig Einblicke in die Welt des Süßwasserpolypen *Hydra viridissima*. Eine siebenköpfige Schülergruppe aus Bad Nauheim errang den Preis für 12 - 17jährige; sie programmierte ein Nim-Spiel. Weinheimer Schüler entwickelten Lernsoftware für Kinder im Vor- und Grundschulalter und wurden ebenfalls ausgezeichnet.

Das Computerprogramm „Massenspektrograph“ überzeugte die Jury, weil Schüler am Computer Messgrößen von Versuchsaufbau-

Das Bildschirmfoto von dem Programm „Massenspektrograph“ mit dem Haupt-Prinzipbild. Die Flugbahn der geladenen Teilchen lässt sich mit unterschiedlichen Parametern simulieren (Abb.: Kuder, siehe auch Weblink im Text).



Der SAP-Mitbegründer Klaus Tschira verlieh persönlich die Preise für Jugendsoftware, hier an Matthias Haas (rechts) und Tristan Anselm Kuder (2. v.r.; Foto: Kickuth).

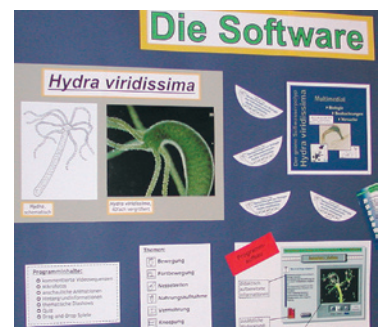
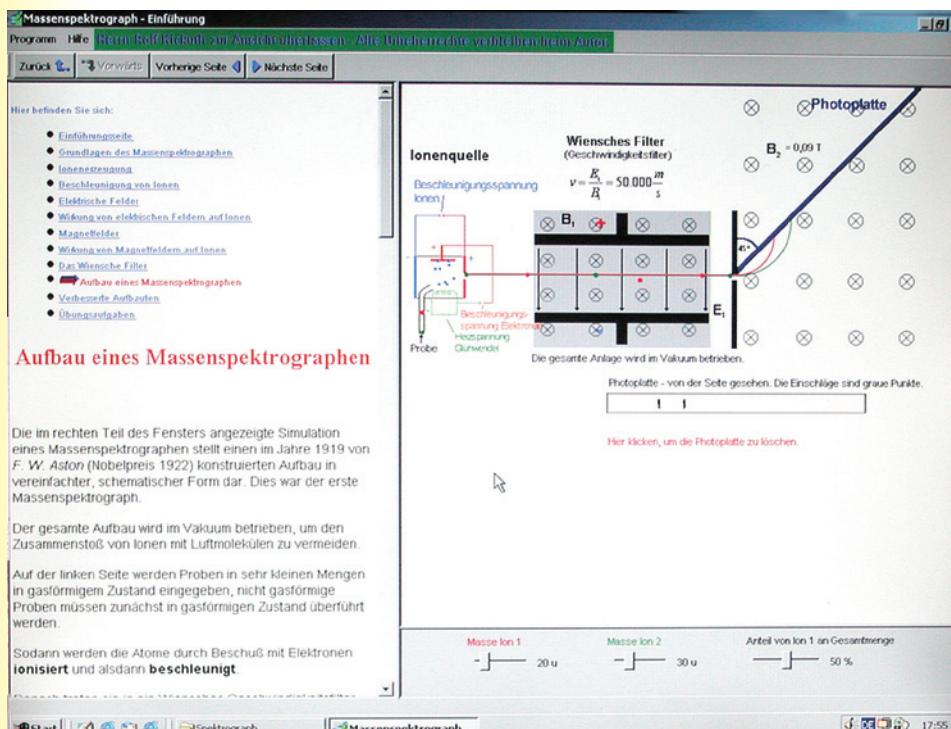
ten verändern können. Dadurch ausgelöste Effekte lassen sich direkt beobachten. Hier lernt man zum Beispiel, dass das Wiensche Filter aus einem elektrischen und einem magnetischen Feld besteht, wobei die Feldlinien einen Winkel von 90 Grad bilden. Der Effekt: Es werden nur geladene Teilchen mit einer definierten Geschwindigkeit durch das Filter gelassen. Kennt man die

Geschwindigkeit von Ionen in Magnetfeldern, hat man eine Grundlage zur Ermittlung ihrer Masse.

Das Lernprogramm enthält zudem Übungsaufgaben, mit denen sich das grundlegende Wissen über die Funktion eines Massenspektrographen überprüfen lässt. Der CLB erlaubte Kuder den Abdruck dieser Fragen (siehe rechte Seite). Wer selbst einen Blick auf das Programm werfen will, kann dies auf seiner Website tun (<http://home.t-online.de/home/Kuder.Heidelberg/>).

Wie schon in CLB 01/2003 angekündigt wird auch in diesem Jahr der Klaus Tschira Preis für Jugendsoftware verliehen. Bewerbungen sind bis zum 15. Juli möglich (www.lmz-bw.de). RK

Die Lernsoftware von Matthias Haas beschreibt dieses Poster auf der edut@in, die aus der Learntec ausgegliedert wurde.



Aus dem Sieger-Programm

Massenspektrograph – Einführung

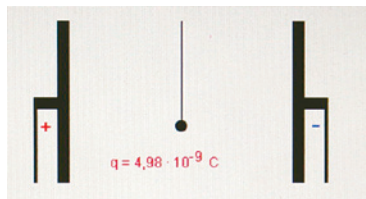
Aufgabe 1: Was versteht man unter dem Glühelktischen Effekt?

- Ionen „dampfen aus Glühdraht ab.“
- Elektronen „dampfen“ aus Glühdraht ab.
- Glühender Draht leuchtet nach.

Aufgabe 2: Wie beschleunigt man Ionen zur Verwendung in einem Massenspektrographen?

- Mit einem Magnetfeld.
- Mit Laserlicht.
- Mit einem elektrischen Feld.

Aufgabe 3: Eine positiv geladene Kugel hängt zwischen zwei Kondensatorplatten, wie gezeigt:



In welche Richtung wird sie abgelenkt, sobald die Spannung mit der angegebenen Polung angelegt wird?

- Nach rechts.
- Nach links.

Aufgabe 4: Ein Elektron (Ladung $q = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C}$) befindet sich zwischen zwei Kondensatorplatten, die einen Abstand von $d = 0,1 \text{ m}$ haben, und an die eine Spannung von $U = 300 \text{ V}$ gelegt ist. Welche Kraft erfährt das Elektron?

Eine Nebenrechnung auf einem Stück Papier mag hilfreich sein.

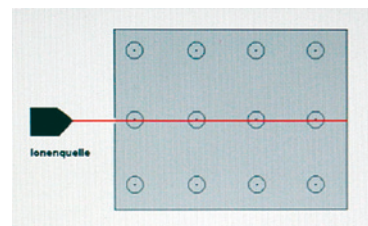
- $3,5 \cdot 10^{-15} \text{ N}$
- $4,8 \cdot 10^{-11} \text{ N}$
- $4,8 \cdot 10^{-16} \text{ N}$

Aufgabe 5: Ionen bewegen sich senkrecht zu den Feldlinien in einem elektrischen Feld. Welcher

Art ist die Bahn, die sie beschreiben?

- Parabelbahn.
- Gerade.
- Teil einer Sinuskurve.

Aufgabe 6: Ein Strahl positiver Ionen verläuft wie gezeigt von links nach rechts:



In welche Richtung werden die Ionen nach dem Einschalten eines aus der Zeichenebene herausweisenden Magnetfeldes abgelenkt?

- Nach oben.
- Nach unten.
- In die Zeichenebene hinein.
- Aus der Zeichenebene hinaus.

Aufgabe 7: Ionen der Ladung $q = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C}$ fliegen mit der Geschwindigkeit $v = 500\,000 \text{ m/s}$ durch ein Magnetfeld der Flussdichte $B = 0,1 \text{ T}$. Wie groß ist die Kraft, die sie erfahren?

- $8 \cdot 10^{-15} \text{ N}$
- $2 \cdot 10^{-10} \text{ N}$
- $3 \cdot 10^{-25} \text{ N}$

Aufgabe 8: Ionen bewegen sich senkrecht zu den magnetischen Feldlinien durch ein magnetisches Feld. Welcher Art ist die Bahn, die sie beschreiben?

- Kreisbahn.
- Ellipsenbahn.
- Parabelbahn.
- Hyperbelbahn.

Aufgabe 9: Was ist ein Wiensches Filter?

- Ein Luftfilter in einer Vakuumpumpe eines Massenspektrographen.
- Eine Anordnung von elektrischen und magnetischen Feldern, die nur Ionen einer bestimmten Geschwindigkeit passieren läßt.
- Eine Anordnung von elektrischen und magnetischen Feldern, die nur Ionen einer bestimmten Masse passieren läßt.

Aufgabe 10: Einfach positiv geladene Ionen ($e = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C}$) fliegen senkrecht zu den magnetischen Feldlinien durch ein Magnetfeld der Flußdichte $B = 0,09 \text{ T}$. Sie haben eine Geschwindigkeit von $v = 50\,000 \text{ m/s}$ und der Radius der von ihnen beschriebenen Kreisbahn beträgt etwa $r = 0,16 \text{ m}$. Welche Masse haben die Ionen? Eine Nebenrechnung auf einem Stück Papier mag hilfreich sein.

- $m \approx 5,57 \cdot 10^{-13} \text{ kg}$
- $m \approx 2,34 \cdot 10^{-11} \text{ kg}$
- $m \approx 4,61 \cdot 10^{-26} \text{ kg}$

Im Programm heißt es: „Wählen Sie in der Leiste am unteren Rand des Fensters die richtige Antwort aus und klicken Sie auf „Überprüfen“, um die Antwort prüfen zu lassen und die richtige Lösung anzuzeigen.“

In der CLB genügt es, eine Seite zurückzublättern, um die richtige Antwort zu erfahren.

Lösungen zu Seite M16:

1 b; 2 d; 3 a; 4 a, d; 5 d; 6 d; 7 a, b, c, e; 8 a, d; 9 b, c, d; 10 a, d; 11 b; 12 c; 13 f; 14 b, d, e; 15 a, c, d, e; 16 c; 17 c; 18 b.

Fragen zu Grundlagen der Chemie

Mehrere richtige Antworten sind möglich.

- 1 Woraus besteht Korund?
 a Aluminiumsilikat
 b Aluminiumoxid
 c Eisenoxid
 d Eisenhydroxid
 e Aluminiumhydroxid
- 2 Welchem Element ähnelt metallisches Thallium in seinen Eigenschaften besonders?
 a Aluminium
 b Bor
 c Eisen
 d Blei
 e Silber
- 3 Welches Element der vierten Hauptgruppe kommt in der Natur in elementarer Form vor?
 a Kohlenstoff
 b Silicium
 c Zinn
 d Blei
- 4 Welcher Kristall enthält hauptsächlich Kohlenstoff?
 a Diamant
 b Bergkristall
 c Opal
 d Graphit
- 5 Welches ist die jeweils stabilste Oxidationsstufe von Zinn und Blei?
 a beide +II
 b beide +IV
 c Sn +II, Pb +IV
 d Sn + IV, Pb +II
- 6 Welches sind die wichtigsten Vorkommen von Phosphor in der Natur?
 a weißer Phosphor
 b roter Phosphor
 c Phosphorpentoxid
 d Calciumphosphat
 e Phosphorsäure
- 7 In welchen Formen kommt Schwefel hauptsächlich in der Natur vor?
 a gelber Schwefel
 b Calciumsulfat
 c Schwefelwasserstoff
 d Schwefelkohlenstoff
 e Bleisulfid
- 8 Welche Aussage ist korrekt? Die Elemente der siebten Hauptgruppe, die Halogene, sind
 a Nichtmetalle
 b bei Raumtemperatur Gase
 c hauptsächlich siebenwertig in ihren Verbindungen
 d häufig einwertig in ihren Verbindungen
- 9 In welcher existierenden Halogenverbindung liegt das Halogen mit der Oxidationszahl +V vor?
 a Fluorsäure
 b Iodsäure
 c Bromsäure
 d Chlorsäure
 e chlorige Säure
 f hypochlorige Säure
- 10 Welche Aussage ist korrekt? Alle Elemente der achten Hauptgruppe, die Edelgase, sind
 a bei Raumtemperatur gasförmig
 b häufig einwertig in ihren Verbindungen
 c hauptsächlich siebenwertig in ihren Verbindungen
 d reaktiosträge
- 11 Welche Substanz entsteht aus wässrigen Lösungen von Nitriten durch Einwirkung starker Säure?
 a Salpetersäure
 b salpetrige Säure
 c Ammoniak
 d Stickstoff
- 12 Wie nennt man Oxide von Nichtmetallen, deren Reaktion mit Wasser Säuren ergibt?
 a Säureoxide
 b Nichtmetallsäuren
 c Säureanhydride
- 13 Sortieren Sie diese Chlorverbindungen nach aufsteigender Oxidationszahl: (i) Chlorat, (ii) Chlorit, (iii) Chlorid, (iv) Hypochlorit, (v) Perchlorat.
 a (i) (ii) (iii) (iv) (v)
 b (iii) (i) (iv) (ii) (v)
 c (v) (iii) (ii) (iv) (i)
 d (iii) (iv) (i) (ii) (v)
 e (iv) (ii) (iii) (i) (v)
 f (iii) (iv) (ii) (i) (v)
- 14 Welches sind wichtige natürliche Vorkommen der Halogene?
 a elementares Iod
 b Steinsalz
 c Bromwasserstoffsäure
 d Iodide
 e Flussspat
 f Flusssäure
- 15 Welches sind wichtige Eigenschaften von Wasserstoffperoxid?
 a oxidierende Wirkung
 b reduzierende Wirkung
 c bleichende Wirkung
 d desinfizierende Wirkung
 e hohe Stabilität
 f geringe Stabilität
- 16 Welches chemische Oxidationsmittel oxidiert Fluorid zu Fluor?
 a Kaliumpermanganat
 b Wasserstoffperoxid
 c keines
 d Kaliumdichromat
 e Sauerstoff
 f Iod
- 17 Wieviel Chlorwasserstoffgas löst sich in einem Liter Wasser bei Raumtemperatur?
 a Etwa 8 Gramm
 b Etwa 80 Gramm
 c Etwa 800 Gramm
 d Etwa 8000 Gramm
- 18 Woraus besteht als Speisesalz käufliches „Jodsalz mit Fluor“?
 a Natriumiodid mit Fluoridspuren
 b Natriumchlorid mit Iodid- und Fluoridspuren
 c Natriumchlorid mit Iod- und Fluorspuren

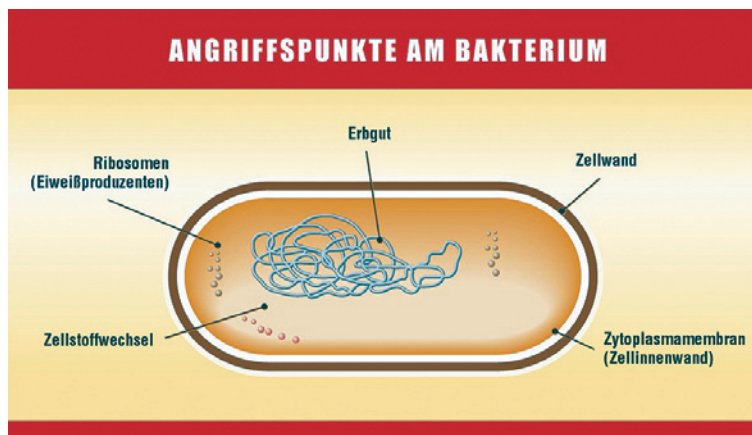
Veränderte Krankheitserreger erfordern neue Medikamente

Resistenzen gegen Arzneimittel nehmen zu

Infectiouskrankheiten gewinnen in Industrieländern wieder an Bedeutung und stehen bereits an dritter Stelle bei den Todesursachen, nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs. Neue Erreger werden gefunden, lange bekannte treten epidemieartig wieder auf – eine Furcht etwa bei Hochwassersituationen. Sorge bereitet außerdem die Zunahme von Erregern, die gegen alle bekannten Mittel resistent sind.

Nicht zuletzt der Einsatz von Antibiotika in Landwirtschaft und Tierzucht hat dazu geführt, dass viele Substanzen mittlerweile weitgehend wirkungslos sind. Multiresistente Bakterien, die gegen mehrere Wirksubstanzen gefeit sind, stellen eine besondere Bedrohung dar und gefährden so manchen Patienten auch nach gut überstandener Operation im Krankenhaus. Ähnlich ist die Situation bei vielen Viruskrankheiten. Für das humane Immundefizienzvirus (HIV) gibt es erst seit kurzem hochwirksame Therapien, deren Nutzen jedoch nach wenigen Jahren in Frage gestellt ist, da viele Erregerstämme bereits resistent sind. Nicht anders ist dies bei parasitär bedingten Erkrankungen. In Südostasien etwa findet man Resistenzen gegen alle verfügbaren Substanzen zur Malaria-Prophylaxe.

Der größte Teil der Antibiotikaproduktion dient heute nicht zur Behandlung bakterieller Infektionen beim Menschen, sondern zur Herstellung und Konservierung von Nahrungsmitteln sowie als Hilfsmittel in Landwirtschaft und Tierzucht. Als unmittelbare Folge sind viele bakterielle Erreger in zunehmenden Maße multi-resistent gegen eine große Zahl verschiedener Antibiotika. Auch Viren, Parasiten und Pilze erscheinen zunehmend resistent. Schon in den fünfziger Jahren begünstigte eine solche Resistenz den Ausbruch der bakteriellen Ruhr



Antibiotika können ein Bakterium an verschiedenen Stellen angreifen. Genauso vielfältig sind die Möglichkeiten des Bakteriums, Strategien zu entwickeln, die es trotz eines Antibiotika-Angriffs überleben lassen (Abbildungen: Zündstoff Antibiotika Resistenz).

in Japan, ausgelöst durch multi-resistente Stämme von *Shigella dysenteriae*, einer Infektion, die noch immer jährlich etwa 600 000 Tote weltweit fordert. In Deutschland, wo die Erkrankung selten tödlich verläuft, wurden im Jahr 2000 insgesamt 1321 Shigelleninfektionen gemeldet, berichtet das Robert-Koch-Institut (RKI) in Berlin. Dabei schleppten hauptsächlich Reisende aus Endemiegebieten wie Tunesien, Jugoslawien, der Türkei und der Dominikanischen Republik die Erreger ein. Diese weit verbreitete bakterielle Durchfallserkrankung kommt in ihrer schlimmsten Form vor allem bei schlechten sanitären Verhältnissen und warmem Klima vor. Die Befürchtung einer Zunahme von Erkrankungen in den deutschen Überschwemmungsgebieten der letzten Zeit bewahrheitete sich dementsprechend nicht. Zwar bedeuten Überschwemmungen immer ein leicht erhöhtes Risiko für Infektionen. Dem kann aber durch geeignete Hygienemaßnahmen vorgebeugt werden. Dazu gehören das Tragen von Handschuhen und Gummistiefeln bei den Aufräumarbeiten oder der Verzicht auf Obst und Gemüse, das mit Überschwemmungswasser in Berührung gekommen ist. Die Ruhr wurde in den letzten sechzig Jahren durch die Entwicklung von Antibiotika immer weiter zurück gedrängt. Inzwischen bestehen allerdings

gegen verschiedene Wirkstoffe wie Ampicillin und Tetracycline in unterschiedlichem Maße Resistenzen, sodass sie nicht ohne einen Test eingesetzt werden sollen. Mittel der Wahl sind zurzeit Chinolone – aber wie lange noch?

Keime in Krankenhäusern

Trotz der ansonsten unbestreitbar großen Erfolge bei der Entwicklung von Arzneimitteln zeichnet sich das Szenario einer durch Resistenzentwicklung bedingten weitgehenden Wirkungslosigkeit einst hochwirksamer Medikamente ab, warnen Wissenschaftler. Die globale Gefahr durch Infektionskrankheiten ist nicht gebannt, sondern vielmehr weit größer als in den vergangenen Jahrzehnten. Die Behandlung von Infektionen durch Bakterien und Pilze wird zunehmend schwierig, da viele Krankheitserreger inzwischen resistent gegen die gegenwärtig verfügbaren Antibiotika geworden sind. Besonders groß sind die Probleme bei der Behandlung „nosocomialer“ Infektionen. Das sind Infektionen durch Erreger in Krankenhäusern, die häufig gegen mehrere Antibiotika gleichzeitig resistent sind. Zunehmend wird sogar von Bakterienstämmen berichtet, deren Wachstum durch keines der verfügbaren Antibiotika mehr gehemmt wird.

Für Deutschland liegen gegenwärtig nur wenige bevölkerungs-

In den letzten dreissig Jahren hat die pharmazeutische Industrie nur eine wirklich neue Klasse von Antibiotika entwickelt. Die Resistenzbildung von Erregern schreitet wesentlich schneller voran.



bezogene Daten zu Verbreitung, Risikofaktoren und Ausbreitungswegen der Resistenz in der Allgemeinbevölkerung vor. 2001 gingen beim Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken am Robert Koch-Institut mehr als 2000 Meldungen über Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) aus Krankenhäusern, besonders aus den Bereichen Innere Medizin, Chirurgie und Intensivmedizin ein. MRSA treten vor allem in Ballungsräumen auf, wo auch Krankenhäuser dicht benachbart sind. In den Gebietskrankenhäusern ländlicher Regionen – zum Beispiel in Sachsen-Anhalt oder im nördlichen Niedersachsen – wird ihre Verbreitung offenbar sehr wirksam verhindert. Die Methicillin-Resistenz – wahrscheinlich entstanden durch ein verändertes Penicillin-Bindungsprotein, das eine geringere Affinität zu bestimmten Antibiotika aufweist – steht am Anfang der Entwicklung zur Multiresistenz. Der ursprüngliche *Staphylococcus aureus* (SA) ist ein weit verbreiteter Feuchtheim. Etwa 13 Prozent gesunder Menschen sind Träger ohne Krankheitszeichen und verbreiten ihn überwiegend durch kontaminierte Hände. Gefährlich werden erst die resistenten Abkömmlinge der SA, wenn sie über Katheter, Beatmungsschläuche oder Magensonden in Lunge, Niere, Magen oder die Blutbahn gelangen: Infektionen wie Lungenentzündungen oder Sepsis sind die Folge.

Zahlreiche internationale Studien zeigen, dass inzwischen über 70 Prozent aller *Staphylococcus aureus*

Stämme resistent gegen Penicilline sind und Resistenzen auch bei vielen *Escherichia coli* – bestimmte Arten können Diarrhöen und Harnwegsinfektionen verursachen – und *Streptococcus pneumoniae* (Erreger von Lungenentzündung) auftreten. Nach Schätzungen in den USA liegen dort die durch Antibiotika-Resistenz bedingten Mehrkosten im Gesundheitswesen bei etwa vier Milliarden Dollar pro Jahr. Noch alarmierender ist die zunehmende Multi-Resistenz. Das Reservemedikament, auf das Ärzte bisher bei multiresistenten Arten von SA zurückgreifen konnten, war lange Zeit Vancomycin. Doch Anfang 2002 erkrankten mehrere Patienten an einer Infektion durch einen SA-Stamm, der hochgradig resistent gegen Vancomycin war. Es sind aber auch Fälle bekannt, bei denen ein multiresistentes Bakterium wieder mit ganz „alten“ Antibiotika vernichtet werden kann. Das Bakterium scheint eine ehemals vorhandene Resistenz wieder „vergessen“ zu haben.

Suche nach Schwachstellen der Bakterien und Viren

Um neue Hemmstoffe gegen SA zu finden, untersuchen Wissenschaftler, wo der Keim seine Schwachstellen hat. Denn dort könnten neuartige Medikamente ansetzen. Hierbei unterscheiden Mediziner zwischen Antibiotika und Antiinfektiva. Während man unter einem Antibiotikum eine Substanz versteht, die verhindert, dass die Erreger sich vermehren, schließt der Begriff Antiinfektivum auch Stoffe

ein, die nur die Aggressivität der Krankheitskeime herabsetzen. Angesichts der bedrohlichen Situation muß man auch solche Maßnahmen in Erwägung ziehen. Etwa 20 Gene, die bei SA unter anderem die Zellwandstruktur beeinflussen oder für den Erhalt der Zelle verantwortlich sind, sind bereits charakterisiert. Bestimmte Enzyme, Transpeptidasen, spielen eine entscheidende Rolle beim Aufbau der Zellwand von SA. Sie sorgen dort für die Quervernetzung eines wichtigen Bausteins, des Mureins. Ziel ist es nun, Substanzen zu finden, die Transpeptidasen hemmen und dadurch den Aufbau der Zellwand stören. Ohne intakte Zellwände sind Bakterien im Wachstum massiv beeinträchtigt. Einen ähnlichen Ansatzpunkt hat auch Penicillin. Wegen der Resistenzproblematik sollen die neuen Medikamente aber einer ganz anderen Stoffgruppe als Penicillin angehören. Es gibt inzwischen Hochdurchsatzscreeningverfahren, die gleichzeitig bis zu 40 000 Substanzen generieren und testen können. Trotzdem wird es in den nächsten ein bis zwei Jahren nur eine kleine Auswahl von Hemmstoffen geben, die dann noch zahlreiche weitere Tests – von der Laboruntersuchung bis hin zu Anwendungen beim Menschen – durchlaufen müssen, um neben ihrer Wirksamkeit auch ihre Ungefährlichkeit nachweisen zu können.

Vergleichbare Zahlen zur Resistenzentwicklung wie für *Staphylococcus aureus* gibt es für *Mycobacterium tuberculosis* und für *Plasmodium falciparum*, den Erreger der Malaria, wo fast flächendeckende Resistenz gegen Chloroquin vorliegt. Bei der HIV-Infektion sind bereits über 50 Prozent der Stämme resistent gegen Azidothymidin, das erste eingesetzte Virostatikum. Eine ähnliche Entwicklung ist für klinisch bedeutsame Virusinfektionen wie die Hepatitis B oder die insbesondere in der Transplantationsmedizin gefürchtete Erkrankung durch das Cytomegalievirus (CMV) absehbar. Generell finden

sich Resistenzen nicht nur gegen einzelne Medikamente, sondern gleichzeitig gegen mehrere an unterschiedlichen Wirkmechanismen angreifende Substanzen, so dass auch Kombinationstherapien zunehmend an Wirkung verlieren. Angesichts dieser Situation sind wissenschaftliche Untersuchungen zum gegenwärtigen Stand der Resistenz und deren Ausbreitung, zu den molekularen Mechanismen der Resistenzentwicklung, zu besseren und schnelleren diagnostischen Nachweismethoden und natürlich zur Überwindung der Resistenz von größter Bedeutung.

Mechanismen der Resistenzentwicklung

Schon zu Zeiten, als es noch keine vom Menschen hergestellten antibakteriellen Mittel gab, hatten die Bakterien quasi natürliche Feinde. Mutationen führten dabei auch zu gegen Antibiotika resistenten Bakterien. Erst die weite Verbreitung solcher Bakterien lässt sie zu einer Gefahr werden. Bakterien können zum Beispiel Teile ihrer Gene auf andere Bakterien übertragen: So waren Vancomycin-Resistenzgene vom Bakterium *Enterococcus faecalis* auf *Staphylococcus aureus* übergegangen. Die genetischen Informationen dazu sind auf Resistenzplasmiden (kleine Ringe zusätzlichen Erbmaterials aus doppelsträngiger Desoxyribonucleinsäure, DNA) kodiert. Vielfach wird einfach ein Plasmid als Spende von einer Zelle zur anderen weitergegeben. In anderen Fällen übertragen auch Viren solche Gene. Bakterien können auch Bruchstücke aus zerstörten Zellen aufnehmen und in ihr eigenes Erbgut einarbeiten.

Ebenso vielfältig wie die Verbreitung genetischer Resistenzinformationen sind die Mechanismen der Resistenz, also das Überleben der Bakterien trotz Antibiotikagaben: Für einen antimikrobiellen Effekt ist eine intrazelluläre Anreicherung von Antibiotika in den Bakterienzellen erforderlich. Manche resistenten Bakterien verhindern eine solche Anreicherung durch einen aktiven Auswärtstransport.

Eine Resistenz kann auch durch eine Strukturänderung der ribosomalen Bindungsstelle entstehen, sodass das Antibiotikum nicht mehr angreifen kann, weil seine Zielstruktur verändert wurde. Auch die Produktion von bestimmten Enzymen durch das Bakterium kann das Antibiotikum inaktivieren. Es sind bereits mehrere biochemische Mechanismen der bakteriellen Resistenz gegen bestimmte Arzneiwirkstoffe bekannt. Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside und Chloramphenicol erleiden oft eine enzymatische Inaktivierung. Für Tetracycline und Sulfonamide besteht eine reduzierte Zelldurchlässigkeit, gegen Streptomycin und Rifampicin entwickelten Bakterien Veränderungen am Rezeptor, sodass diese Mittel nicht mehr angreifen können und Chinolone erfahren häufig einen verstärkten Abtransport aus der Zelle.

Auch einige Tumore sind resistent gegenüber Chemotherapeutika. An der Aufklärung dieser Resistenz arbeiten Forscher noch, beispielsweise am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg mit Methoden wie der Massenspektrometrie. Andere Wissenschaftler entwickeln bereits alternative Behandlungsmethoden. So haben Chemiker von der Universität Würzburg neuartige organische Farbstoffe kreiert, die sich sehr stark an die DNA anlagern. Bestrahlt man diese Verbindungen mit Licht, erfolgt eine Schädigung der Erbsubstanz. Damit besitzen die Farbstoffe ein hohes Potenzial zur Verwirklichung von sanften Lichttherapien gegen Krebs oder Hautkrankheiten. Wenn sich die Farbstoffe nun selektiv an die DNA krankhafter Zellen anlagern, könnten diese unerwünschten Zellen durch Bestrahlung zerstört werden. Da für die Bestrahlung energiearmes Licht ausreicht, erwarten die Wissenschaftler keine Schädigung gesunden Gewebes.

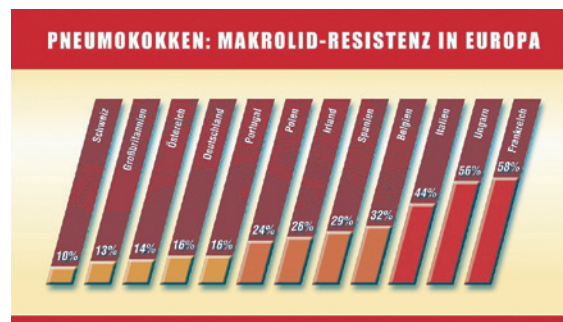
Wie man Resistenzbildung vermeiden kann

Das Problem der Antibiotika-Resistenz ist inzwischen so signifikant,

dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) von einer weltweiten Gesundheitskrise spricht. Um wirksame Strategien dagegen entwickeln zu können, müssen Forscher aber zunächst die Mechanismen der Resistenzentwicklung verstehen lernen. Üblicherweise vergehen nicht mehr als ein bis zwei Jahre nach der Einführung eines neuen Antibiotikums bis die ersten resistenten Erreger auftreten. Die Entwicklung neuer Antibiotika kann daher mit der zunehmenden Verbreitung resistenter Bakterienstämme kaum Schritt halten: In den letzten 30 Jahren ist nur eine neue Wirkstoffklasse auf den Markt gekommen. Ein europäisches Forschungskonsortium arbeitet nun daran, neue Wirkstoffe zu finden, die die Protein-Synthese in Bakterien und Pilzen blockieren und damit die Ausbreitung von Erregern verhindern könnten.

Der Zusatz von Antibiotika zum Futter von Nutztieren ist in den letzten Jahren stark zurückgegangen. Wegen der entstandenen Resistenzen und der möglichen Übertragung der Antibiotika-Unempfindlichkeit auf den Menschen verbot die Europäische Union (EU) 1996 die meisten antibiotischen Leistungsförderer in der Tierzucht. Heute haben noch vier Antibiotika eine Zulassung als Futterzusatzstoff, aber auch deren Verbot ist vorgesehen. Als Alternative prüfen Wissenschaftler Pro- statt Antibiotika. Probiotika sind lebensfähige Bakterien und Hefepilze. Ursprüng-

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*), die Erreger der Lungenentzündung, haben – neben *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* – schon in großem Maße Resistenzen entwickelt. Allerdings ist die Entwicklung in Deutschland etwas langsamer als in anderen europäischen Ländern.



lich als Nahrungskonzept für den Menschen entwickelt, dienen sie inzwischen auch als Futterzusatz für Nutztiere. In der EU sind bereits 19 probiotische Präparate als Futterzusätze vorläufig zugelassen. Ob und nach welchem Mechanismus die Probiotika im Lebewesen wirken, ist allerdings noch nicht vollständig erforscht.

Zu einem geringeren Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft soll auch ein neuer Impfstoff führen. Er bietet beispielsweise Schweinen denselben Schutz wie bisherige Impfstoffe, erlaubt aber später den sicheren Nachweis, dass die Tiere tatsächlich geimpft wurden. So ist es möglich, infektionsfreie Tierbestände ohne den Einsatz von Antibiotika aufzubauen. Bei dem Impferum handelt es sich um lebende, stark abgeschwächte Krankheitserreger, die

keine Infektion mehr hervorrufen können. Stattdessen schützen sie behandelte Schweine beispielsweise gegen Erkrankungen der Lunge oder des Magen-Darm-Trakts, indem sie die Bildung körpereigener Abwehrstoffe anregen. Der Unterschied zu herkömmlichen Verfahren: Den Erregern fehlt eine genau definierte, natürliche Gensequenz. Die Impfung bewirkt bei den Tieren dadurch auf molekularer Ebene eine geringfügige Veränderung der Abwehrstoffe. So lassen sich geimpfte Tiere von kranken unterscheiden.

Eine weitere Möglichkeit zur Lösung des Resistenz-Problems besteht darin, nicht ständig neue Wirkstoffe zu entwickeln, sondern zum Beispiel Pflanzen zu züchten, die zu einem optimalen Wachstum keine chemische Unterstützung mehr brauchen. Beispielsweise

untersuchen Wissenschaftler an der Justus-von-Liebig-Universität in Gießen die Ursprünge von natürlicher Resistenz von Getreidepflanzen gegenüber Viren und pilzartigen Mikroorganismen. Durch eine systematische Identifizierung von Genen erhoffen sie sich schon bald Informationen, die zu einem verringerten Pestizideinsatz führen könnten. Sie fanden bereits neue biologische Mechanismen (Wurzel-Endophyten), die für die Auslösung von Pflanzen-Resistenz durch Mikroorganismen verantwortlich sind. So gibt es einen Mikroorganismus, der in Symbiose mit Gerste leben kann. Die vom Mikroorganismus besiedelten Gerstenpflanzen wachsen besser und sind auch widerstandsfähiger gegenüber Krankheitserregern, die den Landwirten zur Zeit erhebliche Probleme bereiten. *MB/RK*

Stammzellforschung in China

Ungebremst und erfolgreich

Wir müssen die Technologie des Klonens weiterentwickeln. Gleichwohl müssen wir vorsichtig daran gehen und sicherstellen, dass die wissenschaftliche Entwicklung unter strikten experimentellen Bedingungen erfolgt und gesetzeskonform bleibt.“, hat Kang Le, Direktor der Chinese Academy of Sciences (CAS), Abteilung Lebenswissenschaften und Biotechnologie kürzlich erklärt. Nach Berichten aus China sind dort bereits mehr als 80 Embryonen als Klone von Erwachsenen erzeugt worden. Auch Stammzellforschung unterliegt in China nicht so starken Restriktionen wie in der westlichen Welt.

Eine von vielen chinesischen Arbeitsgruppen, die sich mit Klonen beschäftigen, berichtet über ihre letzten Erfolge: Vier der dort erzeugten Embryonen hatten das Vielzellen-Stadium erreicht. In diesem Stadium implantieren Mediziner in vitro befruchtete Eizellen üblicherweise in die Gebärmutter. Im Gegensatz zu den Chinesen konnte Advance Cell Technology (ACT) in den USA die dort durch Klonen entstandenen Embryonen nur bis zu einem Stadium von sechs Zellen erhalten. Die amerikanische Firma führt nach eigenen Aussagen nur „therapeutisches Klonen“ durch. Dieses diene im Unterschied zu „reproduktivem Klonen“ der regenerativen Medizin, zum Beispiel

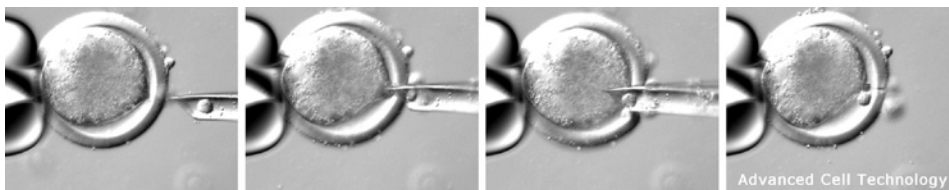


Geklonte Kühe bei ACT (Abbildungen: Advanced Cell Technology).

der Erzeugung von Haut- oder Leberzellen. Bei Klonversuchen mit Tieren konnte ACT allerdings einige Erfolge erzielen. Einen menschlichen Klon zu erzeugen, wie kürzlich Clonaid für sich in Anspruch nahm, ist wohl noch niemandem gelungen.

Die Stammzellforschung ist in China kein Diskussionsthema, sondern tägliche Realität. Der Pionier des Klonens stammt schließlich

Eine Zelle mit genetischem Material wird injiziert. Ein elektrischer Impuls bringt beide Zellen anschließend zum Verschmelzen.



aus China. Tong Dizhou, geboren 1902, klonierte bereits 1963 erfolgreich Asiatische Karpfen. 1973 gelang ihm der erste Interspezies-Klon – aus dem Asiatischen und dem Europäischen Karpfen. Nach chinesischer Tradition gilt für Wissenschaftler: „Macht euch die Natur untertan,“ weil die daraus gewonnenen Erkenntnisse dem Menschen dienen. Entsprechend intensiv fördert der chinesische Staat Universitäten und auch beispielsweise Neugründungen von Biotech-Firmen.

In einer Fertilisationsklinik verbleiben zumeist überschüssige Zygoten. In China fragt man dort die Eltern nach erfolgreicher Geburt eines Kindes, ob sie die zwischenzeitlich tiefgefrorenen Embryonen für ein anderes Ehepaar oder für die wissenschaftliche Forschung zur Verfügung stellen. Daraus entwickeln Wissenschaftler dann beispielsweise eigene Linien für das therapeutische Klonen. Ihre Hoffnung ruht auf omnipotenten Stammzellen. Allerdings ist die Ausbeute noch gering und von vielen Zufälligkeiten bestimmt. Deshalb nutzen chinesische Wissenschaftler auch Interspezies-Klone. Die Kombination, so vermuten sie, könnte für die Herstellung von Organteilen bedeutsam sein, vielleicht lebensfähiger, vielleicht sogar dem ursprünglichen Gewebe qualitativ überlegen.

In Europa hört man nur wenig über die chinesischen Erfolge. Berichte über das Klonen von Ratten, Schweinen, Schafen und Kühen sind im Westen selten eine Schlagzeile wert, selbst wenn chinesische Forscher bereits vor zwei Jahren berichteten, dass ihre „Erfolgsquote 10-20fach besser ist als beim Schaf Dolly“. Chinas National Natural Science Foundation fördert zahlreiche Studien. Ergebnisse einer solchen Studie an der Chinese Academy of Sciences und dem Shandong Zhongda Animal Embryo Engineering Center sind beispielsweise: Die Geburt von neun geklonten Kälbern verlief erfolgreich. Der frühe Tod von zweien der Tiere

beruhte auf Infektionen und nicht auf in China bereits klassifizierten genetischen Abnormitäten, wie die Forscher nachwiesen. „Vier Millionen Kühe reichen bei der geringen Reproduktionsfrequenz nicht aus, um den Milchbedarf langfristig zu sichern,“ gab Chen Dayuan, der wissenschaftliche Leiter als Begründung für die intensiven Bemühungen an.

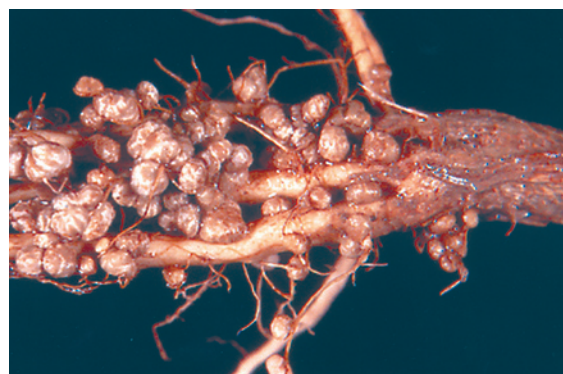
Um mit dem westlichen Lebensstandard gleichzuziehen, fördert die chinesische Regierung viele wissenschaftliche Programme zur besseren Versorgung der Bevölkerung. Die Kombination von Lebenswissenschaften und Biotechnologie bezieht auch Pflanzen mit ein. Das Klonen von Pflanzen ist weit fortgeschritten. Ling Yijia,

Manager der Shanghai Key Laboratory Co Ltd, berichtete noch vor zwei Jahren über 60 geklonte Spezies; inzwischen hat sich die Zahl verdoppelt. Allein im Vorjahr wurden 100 Patente angemeldet. Die ebenfalls in Schanghai ansässige Tianke Gardening Co., Ltd. hatte vor zwei Jahren auf der International High-Tech Industries Week in Peking ihren Beitrag zum chemiefreien Insektenkiller vorgestellt: die geklonte *Dionaea muscipula*. Die im Original schon von Charles Darwin bewunderte, bis zu 15 Zentimetern hohe Venusfliegenfalle frisst Fliegen und vertreibt Mücken. Die Jahresproduktion der nun genetisch optimierten Pflanze hat in Asien inzwischen die Anzahl von 100 000 überschritten.

Europäische Hilfe für chinesische Landwirte Proteinanalytik mit LC/MS/MS

Um die Symbiose zwischen Hülsenfrüchten und stickstoffspeichernden Knöllchenbakterien zu untersuchen, benutzen Chemiker der Universität von York ein LC/MS/MS-System mit einer Elektrospray- und einer Maldionenquelle.

In einem EU-finanzierten Gemeinschaftsprojekt arbeiten Forscher aus England, den Niederlanden, Spanien und China zusammen, um bestimmte Knöllchenbakterien aus chinesischen Böden zu isolieren. Diese Bakterien leben in Symbiose mit chinesischen Sojabohnenkulturen, wo sie die Bildung von stickstoffspeichernden Knöllchen an den Wurzeln der Pflanzen hervorrufen. Insbesondere suchen die Wissenschaftler nach Botenstoffen der Bakterien, die die Pflanzen zur Bildung der Knöllchen bringen. Welche Proteine bildet die Pflanze als Antwort auf den Einfluss der



Bakterien? Zur Analyse der fraglichen Proteine benutzt man sowohl ein Elektrospray- als auch ein Mald-Massenspektrometer. Ziel der Arbeiten ist die Entwicklung einer Art Impfstoffes für Getreide. Die später in Zusammenarbeit mit chinesischen Firmen zu produzierende Substanz soll Landwirten einen höheren Getreideertrag ohne Stickstoffdüngung ermöglichen. Die ersten Feldversuche des Drei-Jahres-Projektes beginnen wohl in diesem Frühjahr.

Die stickstoffspeichernden Knöllchen an den Pflanzenwurzeln bilden sich unter dem Einfluss von symbiotisch lebenden Bakterien (Foto: Applied Biosystems).

Biologische Analyseverfahren für Medizin, Biologie und Umwelttechnik

Französische Forschung an Biosensoren

Biosensoren haben in der Analysetechnik dort eine Schlüsselstellung, wo physikalisch-chemische Messmethoden versagen. Biosensoren bestehen aus einer biologisch aktiven Substanz auf einem Messwertwandler. Dabei spielen elektrochemische, optische oder akustische Vorgänge eine wichtige Rolle.

Signale entstehen, wenn ein Enzym der biologisch aktiven Substanz des Substrats mit dem aufzuspuhenden Molekül reagiert. Die winzigen Sensoren müssen eine sehr hohe Empfindlichkeit gegenüber der zu analysierenden Substanz haben und diese genau erkennen; außerdem müssen sie robust sein und reproduzierbare Messungen ermöglichen.

Bakterien, Viren und toxische Substanzen identifizieren

In Bordeaux hat ein Team des Elektronik-Laboratoriums IXL mit Immunologen den akustischen Biosensor „de Love“ entwickelt. Auf einem piezo-elektrischen Substrat aufgebrachte, mit Oszillatoren verbundene Messwertwandler kontrollieren eine Welle in einer SiO_2 -Schicht. Eine spezielle Reaktion verändert die Komponenten gravimetrisch. Das Ergebnis ist ein direkt nutzbares elektrisches Signal. Die Bioreaktion erfolgt auf einer empfindlichen, etwa zehn Quadratmillimeter großen Schicht, die auf der SiO_2 -Schicht aufgetragen ist. Bakterien, Viren und toxische Substanzen können analysiert werden, die Empfindlichkeitsschwelle liegt theoretisch nahe der von Gassensoren im Piko-gramm-Bereich.

Mehrschichtige Enzymstrukturen

Im Labor für organische Elektrochemie und Redox-Photochemie in Grenoble arbeiten Forscher daran, auf der Oberfläche eines Messwertwandlers mehrschichtige Strukturen aus Enzymen aufzubauen.

Dazu werden die Eigenschaften des Polypyrrols genutzt, das sich durch Elektropolymerisation zu Schichten mit bestimmter Dicke formen lässt. Die Herausforderung liegt darin, die Reaktivität der gestapelten Enzyme in den Kaskaden für biochemische Reaktionen beizubehalten. Dabei spielt die Koppelung des kleeblattartigen Proteins Avidin mit dem kleinen Molekül Biotin eine wichtige Rolle. Die Aktivierung des Pyrrol-Monomers durch ein Biotin-Molekül führt zu einem biotinyliertem Film. Auf seiner Oberfläche setzt sich das Avidin von selbst fest, um eine kompakte, einlagige Proteinschicht zu bilden. Taucht man diesen Biosensor in eine mit einem biotinylierten Protein versehene Lösung, kann sich dieses Protein auf der Oberfläche des Sensors festsetzen. Wiederholt man diesen Vorgang mehrfach, entstehen mehrlagige biologische Strukturen. Elektrochemische Mikrosensoren bilden eine Elektrode mit sieben Millimeter Durchmesser, die durch etwa zehn Enzymschichten modifiziert ist und zum Dosieren von Glukose und Neuromediatoren eingesetzt wird; ein komplexeres Modell beruht darauf, dass Phenylphosphat durch eine spezielle bienzymatische Struktur aufgespürt wird. Ein derartiges Analysesystem kann auf elektrochemischem Weg Human-Immunglobulin dosieren. Eine weitere, mittlerweile in den USA patentierte Variante spürt Cholera-Antikörper optisch auf, wobei die Empfindlichkeit weit größer als die der verfügbaren Elisa-Tests ist.

Alkaloide und Harnstoff

Ein an der Ecole Centrale in Lyon entwickelter Biosensor arbeitet mit hoher Empfindlichkeit und spürt Kartoffel-Alkaloide auf, giftige, bitter schmeckende Substanzen, die schwere Vergiftungen nach sich ziehen können. Da die Beständigkeit des bis zu 245 Grad Celsius

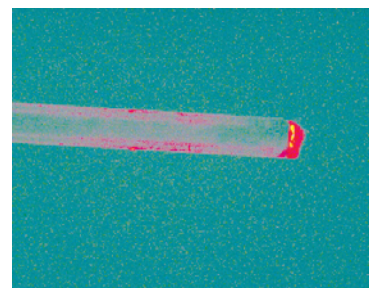


Bild 1: Mit einem Film aus biotinyliertem Polypyrrol modifizierte Lichtleitfaser, die durch fluoreszierendes Avidin funktionalisiert wird (Bildquelle: Laboratoire d'Electrochimie Organique et de Photochimie Redox, UJF Grenoble).

hitzebeständigen Alkaloids von der Konzentration abhängt, lag es nahe, zur Diagnose den Gehalt an bitteren Stoffen heranzuziehen. Wegen seiner Reversibilität lässt sich ein Sensor für gut hundert Messungen einsetzen. Bei einer Temperatur von vier Grad Celsius ist gewährt, dass die Enzyme mindestens drei Monate lang aktiv sind. Weitere Vorteile dieser Methode sind die Kosten und die Messzeit: Das gesamte System kostet 250 Euro, die Messeinheit selbst zehn Euro. Die Reaktionszeit beträgt weniger als zehn Minuten je Analyse.

Das Labor entwickelt auch einen Biosensor namens Enfet, der in Echtzeit das Vorkommen von Harnstoff in biologischen Seren diagnostizieren wird. Eine Anhäufung von Harnstoff im Organismus kann zu tödlichen Krankheiten führen. Die Diagnose erfolgt durch ein auf dem Messwertwandler angebrachtes Enzym, das Harnstoff in seine Komponenten, darunter Ammonium, zerlegt. Bei der Freisetzung dieser Ionen ändert sich der pH-Wert, wodurch der chemosensible Messwertwandler aktiviert wird. Das Unternehmen Hemodia bereitet derzeit den Sensor für eine Anwendung in der Nieren-Blutdialyse vor. Aus demselben Labor stammt auch ein Biosensor, der gefährliche phosphorhaltige Pestizide aufspürt.

Pestizide erkennen

Die Abteilung SPIN (Sciences des Processus Industriels et Naturels) an der Bergbauschule in Saint Etienne hat enzymatische Biosensoren entwickelt, die Pestizide – beispielsweise phosphorhaltige Insektizide – aufspüren. Das Versorgungsunternehmen Generale des Eaux nutzt diese Biosensoren, um kontinuierlich die Qualität des Trinkwassers zu kontrollieren. Entwickelt werden auch andere ultrasensible Biosensoren, die vor der industriellen Verwertung stehen und für Überwachungsaufgaben im Zusammenhang mit dem Umweltschutz vorgesehen sind.

Das Peroxidation aufspüren

In der klinischen Diagnostik besteht großes Interesse, in Echtzeit und am Patienten selbst, die Bildung des Peroxidations (O_2), zu verfolgen. Es ist ein Zerfallsprodukt aus dem Zell-Metabolismus und kann in bestimmten Konzentrationen Krankheiten wie Hypercholesterolämie, Arterio-

sklerose und Diabetes fördern. Im Labor für Elektrochemie und analytische Chemie der Ecole Nationale Supérieure de Paris erfolgt im Rahmen eines interuniversitären Forschungsvorhabens die Entwicklung eines elektrochemischen Mikrosensors auf Basis des Superoxidanions. Es handelt sich um einen Biosensor, weil das zu messende Anion biochemisch mit einem speziellen, auf einem Messwertwandler angebrachten Enzym reagiert. Alle derzeitigen Forschungsaktivitäten haben das Ziel, die für ein Enzym optimale Befestigungsmatrix zu identifizieren und eine Umgebung zu garantieren, in der eine optimale biologische Funktion gegeben ist. Dazu ist es wichtig zu wissen, dass die Reaktivität des aufzuspürenden Anions extrem hoch ist und seine Lebensdauer höchstens 50 Millisekunden beträgt. Derzeit erbringt das Enzym-Befestigungsverfahren auf elektropolymerisierten Pyrrolen auf dem Messwertwandler die besten Ergebnisse.

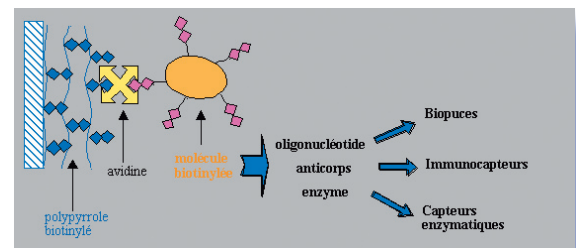
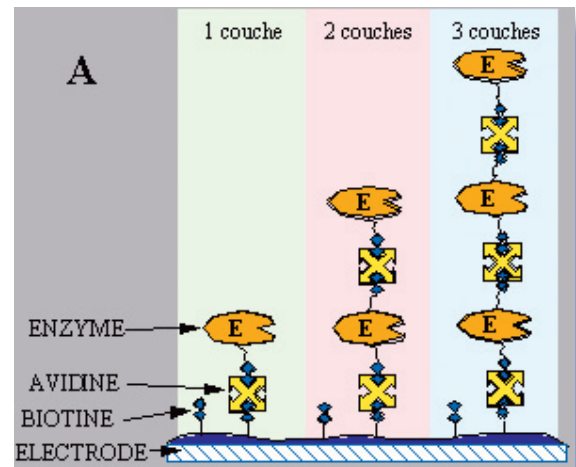


Bild 2: Schematische Darstellung des Immobilisierungsverfahrens von biologisch aktiven Molekülen durch Avidin-Biotin-Brücken (Bildquelle: Laboratoire d'Electrochimie Organique et de Photochimie Redox, UJF Grenoble).

Lichtempfindlichkeit der Haut „erlauschen“

Optoakustischer Sensor ermittelt Hauttypen

Patienten für Bestrahlungstherapien oder Solariumsbesucher ordnet man fast ausschließlich nach Augenschein einem der sechs bekannten Hauttypen zu. Dies ist einer der Gründe, weswegen Wissenschaftler am Institut für Biophysik der Universität Hannover eine Methode entwickeln, die es mit Hilfe eines optoakustischen Sensors ermöglicht, die Lichtempfindlichkeit der Haut zu messen, ohne sie zu verletzen.

Ein Laserstrahl, der die Wellenlängen des UV-Lichtes umfasst, wird dabei auf die Haut geschickt, die sich lokal erwärmt und kurzzeitig ausdehnt. Dadurch sendet

das Gewebe eine Ultraschallwelle aus, die wiederum gemessen wird. „So können wir erkennen, wie tief die UV-Strahlung in die Haut eindringt“, erklärt Merve Meinhardt, Doktorandin am Institut für Biophysik, die dieses Projekt betreut.

Ziel ist nicht nur, ein möglichst einfaches Gerät zu entwickeln, das in Arztpraxen oder Solarien zur Bestimmung der Lichtempfindlichkeit beiträgt, sondern insbesondere, eine Datengrundlage für die Empfindlichkeit unterschiedlicher Hauttypen zu schaffen. „Derzeit läuft das Projekt noch im Selbstversuch“, sagt Meinhardt. Doch mittelfristig sollen zehn Probanden pro Hauttyp untersucht werden. „Damit sollen die optischen

Eigenschaften der Haut genauer vermessen werden und so eine verbesserte Grundlage für die Erforschung von UV-Wirkungen in der Haut geschaffen werden“, ergänzt Ronald Krebs, ebenfalls Doktorand am Institut für Biophysik, der dieses Projekt gemeinsam mit Prof. Angelika Anders ins Leben gerufen hat.

Außerdem wollen die Wissenschaftler Vergleiche mit künstlich gezüchteter Haut anstellen, wie sie normalerweise in den Labors der großen Kosmetikunternehmen verwendet wird. „So können wir feststellen, ob die künstliche Haut in puncto Lichtempfindlichkeit dieselben Eigenschaften aufweist wie natürliche“, erklärt Anders.

Computersimulation zur Vorhersage von Katalysatoreigenschaften Modell über gesamten Druckbereich gültig

Wissenschaftlern des Berliner Fritz-Haber-Instituts gelang es jetzt erstmals, die Struktur und katalytische Aktivität eines Modellkatalysators über den gesamten Druck- und Temperaturbereich, der bei Experimenten und technischen Anwendungen eine Rolle spielt, zu simulieren. Ihre mit Hilfe von Computerberechnungen gewonnenen Forschungsergebnisse ermöglichen neue Einblicke, unter welchen Bedingungen Materialoberflächen besonders aktiv werden.

Die Berliner Wissenschaftler haben eine spezielle Verknüpfung der Dichtefunktionaltheorie (DFT, Nobelpreis für Chemie 1998) mit klassischen Methoden der Thermodynamik entwickelt. Bisherige quanten-mechanische Rechenverfahren erlauben zwar die Modellierung immer komplexerer Festkörperoberflächen. Doch auch wenn mit solchen „first principles

Rechnungen“ die atomare Struktur von Oberflächen sehr genau beschrieben werden kann, erstrecken sie sich nicht auf die den Katalysator umgebende Gasphase, das heißt sie laufen quasi bei einem Druck von null Bar ab.

Leider funktionieren auch analytische Techniken, die Informationen mit atomarer Auflösung liefern könnten, oft nicht unter technologisch relevanten Bedingungen, das heißt bei Drücken von mindestens einem Bar (dem Atmosphärendruck) und Temperaturen weit oberhalb der Raumtemperatur. Folglich beruht unser derzeitiges Wissen über Katalysatoroberflächen weitgehend auf Experimenten im Ultrahochvakuum (UHV, bei Drücken kleiner als 1/10 Milliardstel Bar). Obgleich diese Experimente von großem Wert für das konzeptionelle Verständnis sind, lassen sich ihre Ergebnisse oft nicht auf die technisch erforderlichen Bedingungen anwenden, ein Umstand, der seit geraumer Zeit mit dem Begriff „Druck- und Materiallücke“ (pressure and materials gap) umschrieben wird. An der Überbrückung dieser Lücke, das heißt einer genauen Kenntnis, wie die Katalysatoroberfläche vom Ultrahochvakuum bis hin zum realen technischen Betrieb beschaffen ist, arbeiten Wissenschaftler heute weltweit (siehe auch CLB 01/2003, Seite 16 ff.).

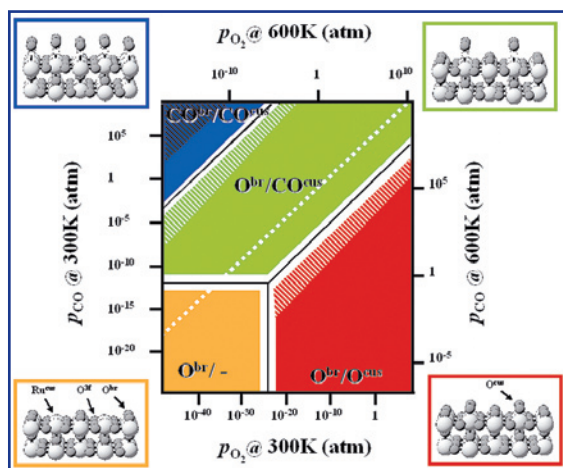
Den Berliner Forschern gelang es nun, die Oberflächenstruktur eines Modellkatalysators im gesamten Druckbereich vom UHV bis zu technologisch relevanten Bedingungen theoretisch vorherzusagen. Das auf diese Weise erstellte Phasendiagramm (siehe Abbildung) zeigt, an welchen atomaren Plätzen die beiden Reaktanden Sauerstoff (O) und Kohlenmonoxid (CO) bei welchen Druck- und Temperaturbedingungen chemische Bindungen mit der Oberfläche eingehen (adsorbieren).

Berechnetes Phasendiagramm gibt praktische Hinweise

Ein solches Phasendiagramm gibt den Wissenschaftlern jetzt genauere Kenntnisse darüber, in welche Richtung die Druck- und Temperaturparameter im Experiment geändert werden können, ohne dass für die Katalyse wichtige Messgrößen dabei beeinträchtigt werden. Dies wiederum ermöglicht es, die bisherigen UHV-Experimente gezielter einzusetzen, um die Wirkungsweise des Katalysators unter bisher nicht zugänglichen technischen Bedingungen zu untersuchen.

Darüber hinaus haben die Forscher aus dem berechneten Phasendiagramm auch jene Druck- und Temperaturbedingungen identifiziert, unter denen eine besonders hohe katalytische Aktivität erwartet werden kann. Die theoretisch ermittelten Bedingungen für das CO-O-Modellsystem stehen im Einklang mit den zuvor im Experiment ermittelten Parametern. Mit ähnlich gearteten Vorhersagen könnte es deshalb möglich werden, den Katalysator in anderen, noch nicht so gut untersuchten Systeme zu optimieren. Bis zu einem wirklich umfassenden mikroskopischen Verständnis der Festkörperkatalyse ist dieser Ansatz allerdings noch wesentlich zu erweitern, meint Prof. Matthias Scheffler, Direktor am Fritz-Haber-Institut. Gerade unter den nun identifizierten katalytisch geeigneten Druck- und Temperaturbedingungen seien einige der bisherigen Annahmen zusammengebrochen. Deshalb müsse eine weiterführende Analyse auf wesentlich aufwändigeren Verfahren der statistischen Mechanik aufbauen, die momentan aber noch nicht handhabbar sind und die Forscher noch einige Jahre beschäftigen könnten.

Oberflächen-Phasendiagramm für die Modellkatalysatoroberfläche RuO₂(110) in einer umgebenden Gasphase aus Sauerstoff (O) und Kohlenmonoxid (CO). Das Diagramm zeigt, bei welchen Druck- und Temperaturbedingungen die beiden Reaktionspartner O und CO chemische Bindungen mit der Oberfläche eingehen: Geeignete atomare Plätze auf der Oberfläche sind mit „br“ und „cus“ bezeichnet, unbesetzte Plätze mit „-“. Die kleinen Kästen zeigen die atomaren Strukturen, die sich unter diesen Bedingungen jeweils einstellen. Für die weiß-schraffierten Bereiche wird besonders hohe katalytische Aktivität vorausgesagt (Grafik: Fritz-Haber-Institut).



Optischer Kontakt in der ATR-Spektroskopie Anpressen stärkt Bandenintensität

Die Bandenintensität eines ATR-Spektrums ist in der Theorie von Parametern wie Einfallswinkel, Brechungsindex des verwendeten Kristallmaterials und Anzahl der Reflexionen abhängig. Für die Praxis ist zunächst aber ein möglichst guter optischer Kontakt zwischen Probe und Kristall zur Erzielung einer hohen Bandenintensität wichtig.

Hintergrund dieser Tatsache ist die geringe Eindringtiefe des IR-Lichts in die Probe. Diese liegt typischerweise bei zwei μm für ein Kristallmaterial mit einem Brechungsindex von 2,4 (Diamant, ZnSe). Guter optischer Kontakt ist bei Flüssigkeiten, Gelen, Ölen und ähnlichem kein Problem, bei Festproben muss durch Anpressen der Probe an den Kristall nachgeholfen werden. Entscheidend über Erfolg oder Misserfolg bei der Spektrenaufnahme, vor allem bei „schwierigen“, das heißt sehr harten Proben oder Proben mit strukturierter Oberfläche, ist die Höhe des erreichbaren Anpressdrucks. In den nachfolgenden Beispielen wird der Einfluss des Anpressdrucks auf die Bandenintensität anhand unterschiedlicher Proben deutlich. Die Messungen wurden mit der Golden Gate Diamant-ATR durchgeführt, die aufgrund ihrer Konstruktion den bei weitem höchsten Anpressdruck aller auf dem Markt befindlichen ATR-Einheiten ermöglicht.

Die untersuchten Proben lassen sich aufgrund ihres Verhaltens in zwei Kategorien einteilen. Zum einen in Proben, deren Bandenintensitäten mit zunehmendem Anpressdruck konstant linear anwachsen (Abbildung 1). Hierzu gehören in der Regel leicht komprimierbare Proben wie Polymerfilme, faser- und pulverförmige Proben. Der Vorteil eines hohen Anpressdrucks ist hier direkt offensichtlich.

Die absoluten Bandenintensitäten bei maximalem Druck sind hierbei oftmals deutlich höher als die, die bei Mehrfachreflexions-ATR-Einheiten erreicht werden. Für die Praxis heißt dies ganz einfach: Lieber nur eine Reflexion mit maximalem optischen Kontakt als viele Reflexionen mit nur mäßigem Kontakt.

Zur zweiten Kategorie zählen Proben, bei denen beim Erreichen eines bestimmten Anpressdrucks ein optimaler optischer Kontakt erzielt wird und wo

Abbildung 2: Manche Proben zeigen optimalen optischen Kontakt bei einem bestimmten Anpressdruck. Bei weiterer Steigerung des Anpressdrucks erfolgt keine weitere Erhöhung der Bandenintensität (Abbildungen: LOT Oriel).

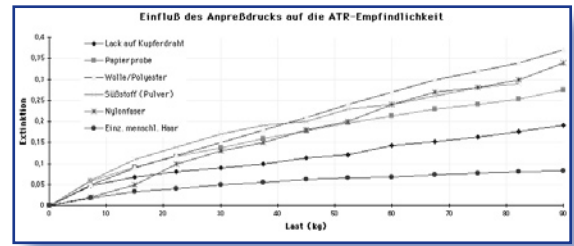
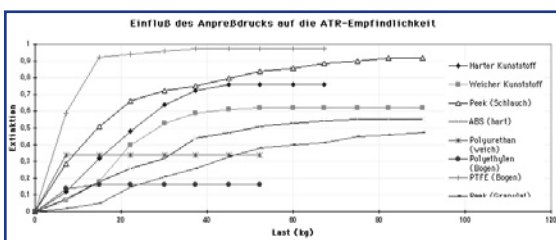


Abbildung 1: Die Bandenintensität von leicht komprimierbaren Proben steigt mit zunehmendem Anpressdruck linear.

die Bandenintensitäten bei weiterer Steigerung des Anpressdrucks nicht mehr signifikant anwachsen (Abbildung 2). Neben dem Vorteil der möglichst hohen Bandenintensität erhöht sich bei diesem Probenotyp die experimentelle Reproduzierbarkeit der Messungen nach Erreichen des maximalen optischen Kontakts.

Stellenangebote

axxima[®]

Axxima Pharmaceuticals AG ist ein forschungsorientiertes pharmazeutisches Unternehmen im Südwesten von München. Unser Ziel ist die Entwicklung neuartiger Medikamente zur Behandlung von Infektionskrankheiten. Zur Unterstützung unseres Teams im Bereich Chemie suchen wir zum nächstmöglichen Eintrittstermin engagierte

Technische Assistenten/innen (CTA)

Der Schwerpunkt Ihrer Aufgaben liegt im Bereich chemischer Synthesen und der Optimierung von Wirkstoffkandidaten für die präklinische Entwicklung, sowie deren analytische Charakterisierung.

Sie besitzen gute Fachkenntnisse innerhalb der organischen und analytischen Chemie, sowie eine breite Erfahrung in präparativer organischer Chemie.

Sie zeichnen sich durch verantwortungsbewusstes Arbeiten und einen selbstständigen, gleichzeitig teamorientierten Arbeitsstil aus. Englisch- und MS Office Kenntnisse sind vorhanden.

Wir bieten Ihnen die Gelegenheit, in einem innovativen Unternehmen mit einem jungen Team zusammenzuarbeiten und mit uns zu wachsen.

Haben wir Ihr Interesse geweckt?

Für telefonische Vorabinformationen steht Ihnen Herr Günther Jackert unter der Telefonnummer 0 89/5 50 65 - 2 82 gerne zur Verfügung.

Bitte senden Sie Ihre kompletten Bewerbungsunterlagen an:

Axxima Pharmaceuticals AG

Human Resources | Max-Lebsche-Platz 32 | 81377 München
Tel + 49 (0) 89 - 5 50 65 - 0 | Fax + 49 (0) 89 - 5 50 65 - 2 55
E-Mail: HumanResources@axxima.com | www.axxima.com

Forschungsschwerpunkt Membranproteine an der Frankfurter Universität „Center for Membrane Proteomics“ eröffnet

Etwa ein Drittel unserer Gene enthält Informationen für den Bauplan von Membranproteinen. Die meisten Medikamente greifen an Membranproteinen an. Trotzdem sind Strukturen dieser Eiweiße bislang ausgesprochene Mangelware. Das neu gegründete „Center for Membrane Proteomics“ an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main fördert die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus verschiedenen Fachrichtungen.

Ohne Membranproteine würde weder unser Nerven- noch unser Immunsystem funktionieren. Fehlerhafte Membranproteine lösen Krankheiten wie Mukoviszidose oder Cholera aus. Auch die Pharmaindustrie setzt auf diese Eiweiße: Mehr als 60 Prozent der Medikamente greifen an Membranproteinen an. So unumstritten die Bedeutung der Membranproteine ist, so dürftig ist das Wissen um ihre Strukturen und Funktionen. Unter den Tausenden Proteinen, deren Strukturen Wissenschaftler in den letzten Jahren entschlüsselt haben, befinden sich weniger als 30 Membranproteine. Das liegt vor allem daran, dass sie sich im Gegensatz zu den gelösten Proteinen nur schwer, manchmal gar nicht oder unter Einbüßung ihrer Funktion isolieren lassen. Auch eine Untersuchung in vitro gelingt nur selten.

Dreißig Forschergruppen aus vier Fachbereichen der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main haben sich zum „Center for Membrane Proteomics“ (CMP) zusammengeschlossen. Die Forschung an Membranproteinen hat in Frankfurt Tradition und wird bereits in vier Sonderforschungsbereichen betrieben. Doch nicht nur an der Universität, auch an den in Frankfurt ansässigen Max-Planck-

Instituten hat man sich den Membranproteinen verschrieben. „Die enge Zusammenarbeit mit den Max-Planck-Instituten für Hirnforschung und für Biophysik ist eine besondere Stärke des Frankfurter Standortes“, so Herbert Zimmermann, Geschäftsführender Direktor des CMP. Das MPI für Biophysik widmet sich mit seinen drei Abteilungen ausschließlich der Aufklärung von Struktur und Funktion von Membranproteinen. Mit den Wissenschaftlern vom MPI für Hirnforschung verbindet den Neurochemiker Zimmermann das Interesse daran, wie Nervenzellen im Gehirn kommunizieren. Membranproteine dienen hier als Rezeptoren, die auf einen Reiz, ausgelöst durch ein Signalmolekül, mit einer Konformationsänderung reagieren.

Eine Plattform für interdisziplinäres Arbeiten

Das Hessische Ministerium für Wissenschaft und Kunst belohnt die Leistung der Frankfurter Forscher mit einer Anschubfinanzierung für das CMP: Drei Jahre lang erhalten die Wissenschaftler insgesamt eine Million Euro. Nun sollte man sich das CMP nicht als Institut mit eigenem Gebäude und Gerätepark vorstellen. Es ist vielmehr eine Überstruktur, die die einzelnen Forscher – die Chemiker, Biologen, Pharmazeuten, Mediziner, Physiker und nicht zuletzt auch Bioinformatiker – noch stärker als bisher zusammenführen will. Die Frankfurter Forscher wollen außerdem die Zusammenarbeit mit ausländischen Kollegen forcieren: in Europa gibt es eine ähnliche Schwerpunktbildung in Basel und Zürich sowie in Cambridge, Oxford und London. Auch den internationalen Doktorandenaustausch und internationale Graduiertenkollegs will das CMP mit den Landesmitteln fördern sowie jungen Wissenschaftlern das For-

schon in Frankfurt schmackhaft machen. Vielleicht kann man den einen oder anderen Postdoktoranden aus dem Ausland mit einer Juniorprofessur heimholen. In einer Zeit, wo es an wissenschaftlichem Nachwuchs mangelt, kommt die finanzielle Spritze gerade recht.

„Vor uns liegt ein Riesensfeld, das wir pflügen und beackern können“, so Robert Tampé, Pro-



fessor am Institut für Biochemie der Frankfurter Universität und stellvertretender Direktor des CMP. Die Frankfurter Forscher beschäftigen sich zum Beispiel mit dem Stoffaustausch zwischen membranumschlossenen Kompartimenten in und außerhalb der Zelle. Hier spielen Membranproteine eine wesentliche Rolle: Sie bilden Kanäle oder befördern als molekulares Taxi Stoffe durch die Membran. Tampés Arbeitsgruppe interessiert sich unter anderem für ABC (ATP-binding-cassette)-Transporter, die ATP benötigen, um Stoffe zu transportieren.

Auch die Energiegewinnung in Zellen untersuchen die Frankfurter Wissenschaftler. Da passte es gut und zeugt außerdem vom hohen Niveau der Frankfurter Forscher, dass John E. Walker aus Cambridge den Festvortrag auf der Gründungsfeier des CMP hielt. Walker, ein Pionier der Membranproteinforschung, erhielt 1997 den Chemie-Nobelpreis für seine Arbeit zur ATP-Synthase, einem membrangebundenen Enzym, das Tiere, Pflanzen und die meisten Bakterien nutzen, um Energie zu gewinnen.

ATP ist nicht nur die Energiegewährung der Zelle, sondern kann auch als zwischenzelluläres

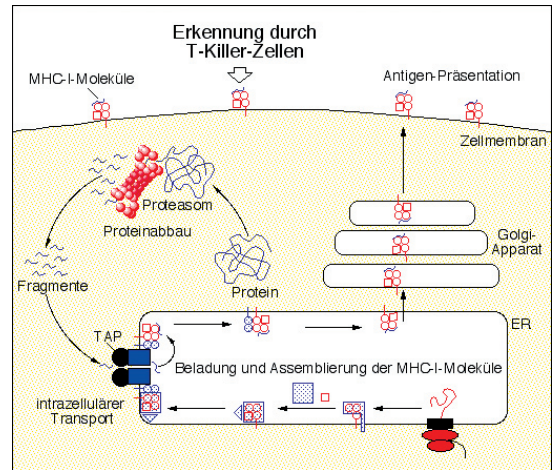
Signalmolekül wirken, in dem es an spezifische Rezeptoren der Zelloberfläche bindet. Wissenschaftler um Herbert Zimmermann untersuchen die Struktur und Funktion von Enzymen in der Plasmamembran, die extrazellulär freigesetztes ATP hydrolysieren und so die Signalkwirkung beenden.

Know-How in Frankfurt vorhanden

Die Frankfurter Wissenschaftler haben bereits Zugang zu sämtlichen Methoden der Proteinanalytik. Michael Karas vom Institut für Pharmazeutische Chemie der Frankfurter Universität ist ein ausgewiesener Fachmann für die Massenspektrometrie von Proteinen (laut Meinung von Kollegen hätte ihm der letztjährige Nobelpreis für Chemie gebührt, der für die Entwicklung massenspektrometrischer Analysen von biologischen Makromolekülen verliehen wurde). Auch was die NMR-Spektroskopie von Proteinen betrifft, sind die Frankfurter Wissenschaftler bestens ausge-

stattet. So konnten sie letztes Jahr eines der leistungsstärksten NMR-Spektrometer weltweit, ein 900-Megahertz-Gerät, in Betrieb nehmen. Röntgenstrukturanalyse und 2D-Gelelektrophorese sind als bewährte Methoden der Proteinanalytik ebenfalls in Frankfurt etabliert.

Wer Proteine analysieren möchte, benötigt sie in ausreichenden Mengen. Hilfreich ist, wenn die Wissenschaftler auf Hefen oder Bakterien zurückgreifen können, die die gewünschten Proteine produzieren. Solche künstlichen Expressionssysteme wollen die Frankfurter Wissenschaftler verstärkt entwickeln. Weiter ausbauen wollen sie außerdem mikroskopische Methoden, mit denen sie Wechselwirkungen zwischen Zellen direkt beobachten können, zum Beispiel die zwischen T-Zellen des Immunsystems und Krebszellen. Über Transmembranproteine tasten die T-Zellen die Oberfläche anderer Zellen auf fremde Strukturen ab. So können sie Krebszellen erkennen und zerstören.



Mit mikroskopischen Methoden verfolgen die Frankfurter Wissenschaftler, wie T-Zellen mit Hilfe von Membranproteinen Krebszellen erkennen und vernichten (Abbildung: Tampé).

Die Bedeutung der Membranproteinforschung für die Pharmaindustrie ist nicht von der Hand zu weisen. Das CMP will sein Wissen weitergeben und mit Firmen zusammenarbeiten. Außerdem sind Mittel vorgesehen, um Ausgründungen zu fördern und junge Unternehmer zu unterstützen.

Uta Neubauer



Jetzt neu: Einbanddecken CLB 2002 (rechts) für je 9 Euro (Preise incl. MWSt., plus Versandkosten)

und aus Restbeständen von CLB-Archivsystemen (v.l.): Sammelschuber und Sammelmappen (mit Metallstab-Aufhängung der Hefte) für je 6 Euro (alles ohne Hefte, ohne Bindung; Komplettangebot auf Anfrage).



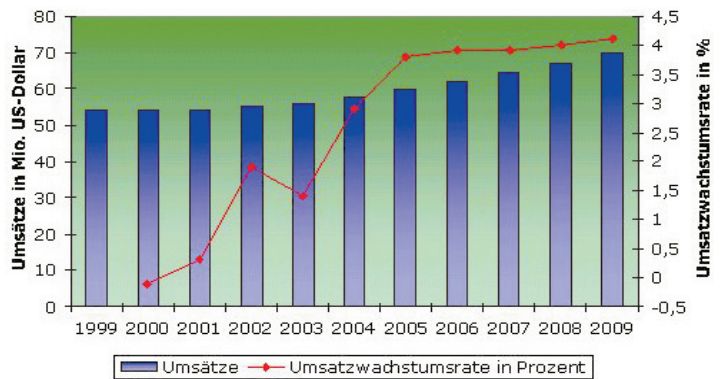
Zudem: Jahres-CD mit PDF-Dateien der Ausgaben CLB 01-2002 bis 12-2002 für 12 Euro (bzw. 3 Euro im Zusammenhang mit einem Firmenabonnement).

Bestellung bitte per Fax 06223-9707-41 oder per e-Mail an service@clb.de.

Der europäische Markt für Antioxidantien in Lebensmitteln Synthetische kontra natürliche Produkte

Das zunehmende Verbraucherinteresse an natürlichen Lebensmittelbestandteilen hat den Einsatz von teureren, natürlichen Antioxidantien in Lebensmitteln nach oben getrieben. Eine aktuelle Analyse des europäischen Marktes für Antioxidantien in Lebensmitteln der Unternehmensberatung Frost & Sullivan macht jedoch deutlich, dass die Wende in Richtung natürlicher Antioxidantien nicht so dramatisch sein wird, wie die Hersteller erwartet hatten.

Lag das Umsatzvolumen in Europa im vergangenen Jahr bei 55,2 Millionen US-Dollar, soll dieses bis zum Jahr 2009 auf 69,9 Millionen US-Dollar ansteigen. Das entspricht einer durchschnittlichen jährlichen Umsatzwachstumsrate von lediglich 2,6 Prozent. Wäh-



Umsatzprognose bis zum Jahr 2009 (Grafik: Frost & Sullivan).

rend die natürlichen Zusatzstoffe auf Kosten der synthetischen zunehmen, werden die Branchenakteure mit Erstaunen feststellen, dass Synthetika, wie gehinderte Phenole und Propylgallate, immer noch einen Marktanteil von etwa 40 Prozent einnehmen.

Lyndsey Greig, Food Industry Analyst bei Frost & Sullivan, erläutert hierzu: "Synthetische Antioxidantien in Lebensmitteln halten diesen Marktanteil aufgrund ihres erheblichen Preisvorteils gegenüber den natürlichen Varianten. Aber der Druck durch die Verbraucher wird den Markt weiterhin zum vermehrten Einsatz von natürlichen Antioxidantien zwingen".

In Europa sind die Preise für Antioxidantien in Lebensmitteln wegen des verstärkten Wettbewerbs mit westlichen und asiatischen Herstellern generell gefallen. Gehinderte Phenole erleben jedoch überraschenderweise einen leichten Preisanstieg. In den USA sind die natürlichen Antioxidantien Preisschwankungen unterworfen, wohingegen die Synthetika preisstabil gehandelt werden.

„Produzenten synthetischer Antioxidantien, deren Erzeugnisse typischerweise an die Gummi-, Kunststoff- und Schmiermittelindustrie weiterverkauft werden, müssen sich besondere Kenntnisse für den Lebensmittelmarkt erwerben. Mit diesem Wissen können sie das Marktpotential erfolgreicher ausschöpfen. Andererseits sollten die Hersteller natürlicher – und besonders pflanzlicher Antioxidantien in den Aufbau wissenschaftlicher Datenverwertung investieren, um einen höheren Wirkungsgrad zu erzielen.“ meint Greig.

Verbesserte Nahrungsmittel bei der NASA Antioxidantien-Analytik

Die geschäftliche Zusammenarbeit zwischen der „National Aeronautics and Space Administration“ (NASA) und der Analytik Jena USA, Inc. wird im neuen Jahr erheblich ausgebaut. Jetzt arbeitet das Unternehmen mit dem „Food Technology Commercial Space Center“ der NASA an der Weiterentwicklung und Verbesserung von Nahrungsmitteln für Astronauten.

Die NASA entschied sich bereits im Vorjahr für den Kauf eines Gerätesystems der Analytik Jena AG. Der Elementanalysator „multi EA 3000“ wird bei der NASA zur Bestimmung des Chlorgehaltes in flüssigen und gasförmigen Proben eingesetzt. Zur Lebensmittelanalytik wird zukünftig das Gerätesystem „Photochem“ verwendet. Das System wird unterschiedliche Lebensmittelproben und deren

Zusammensetzung auf den Antioxidantiengehalt überprüfen. Ziel des Projektes ist es, die „Weltraum-Lebensmittel“ so zu entwickeln, dass der Gehalt an Antioxidantien optimal ist, um so Astronauten oder Bewohner der Internationalen Raumstation (ISS) vor den Auswirkungen des oxidativen Stresses zu schützen.

Gleichzeitig sollen die Forschungen Aufschluss darüber geben, wie die Haltbarkeitszeiten von Lebensmitteln für längere Aufenthalte im Weltall (zum Beispiel bei der geplanten Mars- und Mondexpedition) erheblich ausgedehnt werden können. Weitere vorgesehene Projekte sind Messungen der antioxidativen Kapazität im Blutplasma der Astronauten vor und nach einer Reise. Somit werden die körperlichen Belastungen und Auswirkungen eines Einsatzes im All besser bestimmbar.

„Wir betrachten diese Forschungs-kooperation als einen wichtigen Schritt unserer bisherigen Anstrengungen für den Markteintritt in die USA.“, betont der Vorstandsvorsitzende der Analytik Jena AG Klaus Berka.



Im Jahr des Süßwassers

Weniger Waschmittel für mehr Lebensqualität

Die Vereinten Nationen haben das Jahr 2003 zum Internationalen Jahr des Süßwassers erklärt. Im Süßwasserkreislauf der Natur befindet sich nur ein Prozent des gesamten Wasserreservoirs der Erde. 97 Prozent sind Salzwasser, zwei Prozent in den Polen und Gletschern gebunden. Ausreichend Süßwasser zu haben ist gleichbedeutend mit reichen Ernten, Hygiene und Gesundheit.

In Deutschland ist man, was das Einsparen von Wasser angeht, schon seit Jahren auf einem guten Weg. Im Zeitraum von 1990 bis 2000 ist die jährlich geförderte Wassermenge um fast ein Fünftel zurückgegangen – auf rund 41 Milliarden Kubikmeter. Jeder Bundesbürger verbraucht heute im Durchschnitt täglich rund 125 Liter Trinkwasser – gegenüber 138 Liter im Jahre 1992.

Circa zwölf Prozent des privaten Wasserverbrauchs gehen auf das Konto des Wäschewaschens. Hier konnten gewaltige Fortschritte erzielt werden. Lag der Wasserverbrauch pro Kilogramm Buntwäsche 1970 noch bei fast 40 Liter, so kommen die Waschmaschinen heute im Durchschnitt mit weniger als zehn Liter pro Kilo aus. Diese Zahlen beziehen sich auf die Europäische Union, in der die Statistiker ungefähr 120 Millionen Waschmaschinen in Betrieb sehen – mit immer noch recht unterschiedlichen Qualitätsstandards.

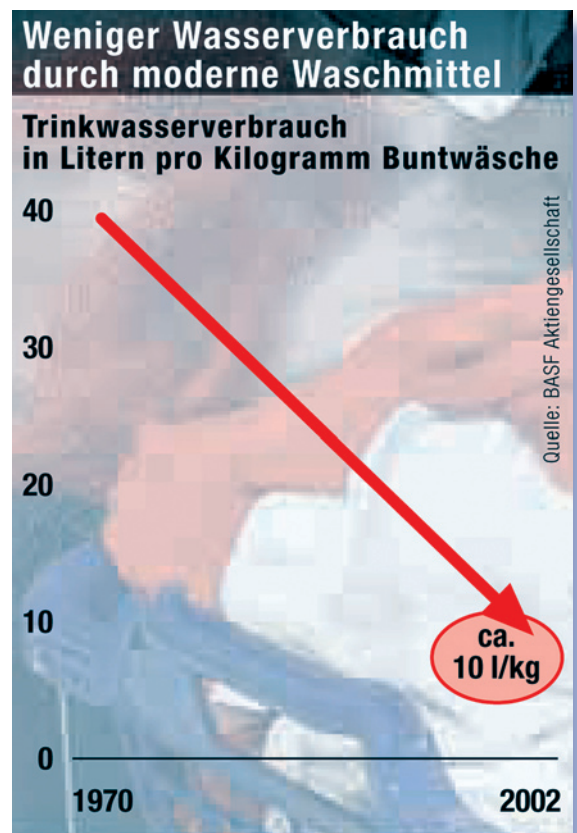
Für die Hersteller von Waschmitteln, mehr noch aber für die chemische Industrie, die Waschmittelrohstoffe produziert, bedeutet der Trend zum „wassersparenden Waschen“ eine ständige Herausforderung mit immer weiter gehenden Ansprüchen. Bei der BASF setzt man dementsprechend seit Jahren auf die Devise „Weniger ist mehr“. Denn

weniger Wasser beim Waschgang verlangt keineswegs nach mehr, sondern nach wirkungsvolleren Waschsubstanzen.

Bleichmittel, Wasserenthärter und die waschaktiven Tenside sind zwar noch immer die wichtigsten Bestandteile von Waschmitteln, doch längst nicht mehr die einzigen. „In europäischen Waschmitteln sind bis zu 30 verschiedene Wirkstoffe enthalten.“, erläutert Dr. Volker Schwendemann, der bei den BASF Veredelungschemikalien die weltweite Produktentwicklung von Waschmittelrohstoffen leitet.

Das richtige Rezept finden, die einzelnen Komponenten aufeinander abstimmen – die Chemiker der BASF arbeiten daran wie die Köche eines Nobelrestaurants. Bei wenig Wasser wird die Löslichkeit des Waschmittels zu einem Problem. Bei Waschmitteln in Tabform müssen Additive in der Funktion eines „Sprengmittels“ für einen schnellen Zerfall der Tablette sorgen. Mit Flüssigwaschmitteln ließe sich dieses Problem umgehen. Sie können jedoch keine Bleichmittel aufnehmen. Auch Zusätze zur Wasserenthärtung sind oft schwer löslich werden aber benötigt, da hartes Wasser die Wirksamkeit der fettlösenden Tenside einschränkt. Diese wiederum dürfen, da am Wasser gespart wird, längst nicht mehr so stark schäumen wie früher. Schaumarme Tenside stehen deshalb genauso auf der Aufgabenliste der BASF-Entwickler wie gut lösliche Enthärterssysteme.

Entscheidend ist letztlich die effektive Kombination. „Es gibt sowenig das Waschmittel wie es den Schmutz gibt“, erklärt Dr. Schwendemann. Veredelungschemikalien kommen deshalb bei der wassersparenden Wäsche immer größere Bedeutung zu: Dispergiermittel sorgen dafür, dass sich Schmutzpartikel oder Kalk nicht wieder auf der Wäsche ablagern,

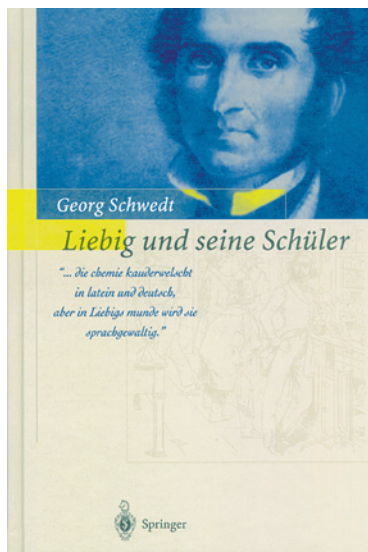


Circa zwölf Prozent des privaten Wasserverbrauchs gehen heute auf das Konto des Wäschewaschens. Lag der Wasserverbrauch pro Kilogramm Buntwäsche 1970 noch bei fast 40 Liter, so kommen die Waschmaschinen heute im Durchschnitt mit weniger als zehn Liter pro Kilo aus (Abbildung: BASF).

Vergrauungsverhinderer übernehmen eine ähnliche Schutzfunktion. Farbübertragungsinhibitoren schließlich verhindern, dass sich Farbpartikel, die sich von mangelhaft gefärbtem Textilgut ablösen, auf anderen Stoffen ablagern.

So können Waschmittelhersteller auf Klasse statt Masse setzen. Es ist deshalb auch kein Wunder, dass – parallel zum reduzierten Wasserverbrauch – der Eintrag von Waschmitteln pro Waschgang konsequent rückläufig ist: Dank der verbesserten Wirkung benötigt man heute für fünf Kilogramm Wäsche (im europäischen Durchschnitt) nur noch 70 Gramm Waschmittel gegenüber 300 Gramm vor 25 Jahren. Auch das kommt dem Wasser zugute.

Mehr als 200 Schüler erlebten Chemie bei Liebig vor fast 200 Jahren



Georg Schwedt: **Liebig und seine Schüler: Die neue Schule der Chemie**; 62 Abbildungen, 282 Seiten, Gebunden; Springer Verlag, Heidelberg 2002; ISBN 3-540-43205-1; 34,95 Euro.

Im Jahr der Chemie und zum 200. Geburtstag von Justus Liebig ist eine Biographie über den geistigen Vater vieler Nobelpreisträger für Chemie erschienen. Insgesamt entstammen 44 von 61 Nobelpreisträgern im Fach Chemie Liebig's Schule. Mehr als an einer ausführlichen Lebensbeschreibung liegt dem Autor daran, die Bedeutung des Forschers für die Naturwissenschaften zu dokumentieren, sowie

die vielschichtige Persönlichkeit des Wissenschaftlers, Lehrers und Autors zu beschreiben. Der Schwerpunkt des Buches liegt auf Liebig's eigener Ausbildung und der von ihm entwickelten neuen Schule der Chemie. Ein Überblick über die biographisch nachweisbaren Schüler Liebig's zeigt, dass sie in seinem Gießener Laboratorium ausgebildeten Studenten anschließend sehr unterschiedliche Tätigkeiten ausgeübt haben: Sie wirkten als Apotheker, Lehrer, Universitätsprofessoren und Industriechemiker, aber auch als Schriftsteller, Landwirte, Firmengründer und sogar Politiker – alles Tätigkeitsfelder, die Chemiker auch im 21. Jahrhundert ausüben können.

Anhand von Selbstzeugnissen Liebig's sowie seines umfangreichen Briefwechsels erfährt der Leser Lehrreiches und Unterhaltsames über den Ursprung des heutigen experimentell ausgerichteten Chemieunterrichts. *MB*

Merkblätter für Gefahrstoffe in zwei Bänden mit CD



R. Kühn, K. Birett: **Merkblätter Gefährliche Arbeitsstoffe**; Loseblattwerk in zwei Ordnern mit Aktualisierungsservice; 2500 Seiten, Format 14,5 x 21 cm mit CD-ROM; Ecomed Verlag, Landsberg 2003; ISBN 3-609-74000-0; 199 Euro.

Der Praktiker erhält nun das Wissen über gefährliche Arbeitsstoffe in zwei Bänden und einer CD statt in der über die Jahre auf neun Bände angewachsenen Sammlung. Die CD stellt laut Verlag mit eigenen Inhalten einen unverzichtbaren Bestandteil des Werkes dar. Sie enthält grundlegende Rechtsvorschriften, weiterführende Rechtstexte sowie Stoffdatenbanken. Leider erlauben die Systemvoraussetzungen (Windows

98/ME/NT 4.0/2000) keine Nutzung auf einem Apple Macintosh. Auch Netscape 6 wird noch nicht unterstützt. Dafür liefert der Verlag Internet Explorer 5.0 und Netscape 4.75 auf der CD mit.

Das Kernstück des Werkes bilden nach wie vor die „gelben“ Stoffmerkblätter, die zu über 650 Stoffen Einzelinformationen in gedruckter Form anbieten. In gleichbleibender Anordnung erhält der Leser physikalisch-chemische, toxikologische und ökotoxikologische Daten. Auch Informationen zu stoff- und umweltbezogenen Risiken, zu rechtlichen Vorgaben sowie zu Vorsorge-, Schutz- und Erste-Hilfe-Maßnahmen sind vorhanden. *MB*

Die Technischen Regeln für Gefahrstoffe in aller Kürze



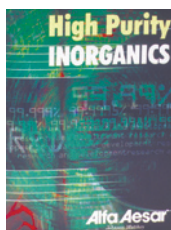
Universum Verlagsanstalt GmbH KG: **Gefahrstoffe 2003**; Wiesbaden 2002; Taschenformat mit 208 Seiten; ISBN 3-89869-075-X; 6,60 Euro.

Im Laufe des Jahres 2003 soll eine neue Gefahrstoffverordnung in Kraft treten. Auf den ersten Seiten des hier beschriebenen Büchleins stellt Dr. Ulrich Welzbacher von der Berufsgenossenschaftlichen Zentrale für Sicherheit und Gesundheit die Grundprinzipien der künftigen Verordnung vor. Im folgenden Text findet der Leser unter anderem diese aktuellen Grenzwerte und Einstufungen: Luftgrenzwerte (TRGS 900), Biologische Arbeitsplatztoleranzwerte BAT-Werte (TRGS 903), die Liste der krebserzeugenden, erbgutverändernden und fortpflanzungsgefährdenden Gefahrstoffe (TRGS

905) und das Verzeichnis der sensibilisierenden Stoffe (TRGS 907). Die Technischen Regeln für Gefahrstoffe „Sicherheitsdatenblatt“ (TRGS 220) und „Einstufung und Kennzeichnung von Abfällen zur Beseitigung im Umgang“ (TRGS 201) sind 2002 neu erschienen. Fester Bestandteil sind grundlegende Informationen wie Kennzeichnung von Gefahrstoffen und die Liste der Vorsorgeuntersuchungen. Wie Messungen zu planen sind und wie man Messbefunde bewerten muss, beschreibt die TRGS 402 (Ermittlung und Beurteilung der Konzentrationen gefährlicher Stoffe in der Luft in Arbeitsbereichen. Hilfreich ist die ergänzende Liste der bestehenden Branchenregelungen, die überbetriebliche Unterstützungskonzepte darstellt. *MB*

Neue Broschüren

HIGH PURITY INORGANICS Diese 56-seitige Broschüre von **Alfa Aesar** enthält hunderte von hochreinen Materialien, inklusive Verbindungen von Basismetallen, Seltene Erdverbindungen sowie ultratrockene Materialien für luft- und feuchtigkeitsempfindliche Anwendungen. Tel. 00800 45664566; www.alfa-chemcat.com.



PRODUKTE UND APPLIKATIONEN FÜR DAS LABOR Der neue Gesamtkatalog der **Eppendorf AG** enthält auf über 300 Seiten Produktinformationen und Themen, wie zum Beispiel Prüf- und Pflegehinweise für Pipetten oder die Optimierung von PCR- und Zentrifugationsprozessen. Ferner werden Daten wie Strukturformeln, Umrechnungsfaktoren und Einheiten angeboten. Tel. 040 53801556; www.eppendorf.de.



MESSTECHNIK-KATALOG Auf 250 Seiten präsentiert **Burster** das Programm an Geräten und Sensoren zur Messung elektrischer, thermischer und mechanischer Größen. Tel. 07224 6450; www.burster.de.



ARBEITSSCHUTZ In seinem erweiterten Hauptkatalog bietet **Kroschke** neben bewährten Kennzeichnungen, Arbeitsschutz- und Verkehrssicherheitsprodukten und Erste-Hilfe-Ausrüstungen interessante Neuheiten wie auch den Vorteil „heute bestellt – morgen da“. Tel. 0531 318318; www.kroschke.com.



KANN DENN LIEBE CHEMISCH SEIN? Die Broschüre informiert über chemische Prozesse und Substanzen, die unseren Körper, unseren Alltag und unsere Zukunft entscheidend beeinflussen. Sie möchte Sie auf eine Entdeckungsreise einladen, die Ihnen vielleicht „Lust auf Mehr“ macht. www.jahr-der-Chemie.de.



NEUE ANSÄTZE ZUR DIABETESBEKÄMPFUNG Bis zum Jahr 2025 rechnen Experten der Weltgesundheitsorganisation mit 300 Millionen Diabetikern. Erfahren, warum das so ist, und welche Anstrengungen für eine verbesserte Diagnostik und Therapie unternommen werden, kann man in der anlässlich des Roche Media Roundtable „New Approaches in Diabetes Care“ erstellten 21. Ausgabe der Roche-Facetten. Tel. 0041 616888660; www.roche.com.



BIOLOGISCH ABBAUBARE WERKSTOFFE Die **Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe (FNR)** präsentiert jetzt Informationen zu Bioplastik. Die 42-seitige Broschüre ist Teil der Reihe „Pflanzen – Rohstoffe – Produkte“ und kostenlos bei der FNR erhältlich. Das im einfachsten Fall aus Stärke, Zucker oder Cellulose hergestellte Material Bioplastik ist vielfältig einsetzbar und besticht durch ökologische Qualitäten. Tel. 03843 69300; www.fnr.de.

TERMINE

13. -- 15.03.2003

Betriebsbeauftragter für Gewässerschutz
Seminar der Fachhochschule Oldenburg/
Ostfriesland/Wilhelmshaven und dem Institut
für Umwelttechnik (Eutec) in Emden
Tel. 01805 678071370;
www.fh-wilhelmshaven.de

26.03.2003

**Zerstörungsfreie Elementaranalytik
mit externen Protonenstrahlen**
Kolloquium der Bundesanstalt für Material-
forschung und -prüfung in Berlin-Lichterfelde
Tel. 030 81041039; www.bam.de

01.04.2003 und 03.04.2003

**Moderne Methoden und Applikationen
in der Probenvorbereitung und ICP OES**
Seminar von Analytik Support, S-prep und
Anton Paar in Idstein beziehungsweise Leipzig
Tel. 02208 909095; www.analytiksupport.de

01. -- 03.04.2003

Chemikalienschutzanzüge
Seminar der Dräger Safety AG in Lübeck
Tel. 04518824438; www.draeger-safety.de

08. -- 10.04.2003

Integrierter Qualitäts- und Umweltauditor
Basisseminar des Umweltinstituts Offenbach
in Offenbach
Tel. 069 810679; www.umweltinstitut.de

05.05.2003

**Kolloidale Systeme –
Grundlagen und Anwendungen**
Seminar vom Haus der Technik e.V. in Essen
Tel. 0201 1803269; www.umweltinstitut.de

07.05.2003

Vorbeugender Brandschutz
Kurs im Fortbildungszentrum für Technik und
Umwelt des Forschungszentrums Karlsruhe in
Eggenstein-Leopoldshafen
Tel. 07247 824045; <http://fortbildung.fzk.de>

20. - 21.05.2003

**Analysenergebnisse an
Spezifikationsgrenzen**
Fachseminar der Isomehr GmbH in Weinheim
Tel. 0681 9762744; www.isomehr.com

Paletten für China-Exporte

Die China-Exporte der europäischen Chemischen Industrie, der Biotechnik sowie deren Zulieferbranchen wachsen stark. Für einige Teilbranchen, etwa die Instrumentelle Analytik, hat China sogar die USA als bislang größter Absatzmarkt überholt. Allerdings gehorcht das Export-Geschäft in das Reich der Mitte eigenen Regeln. Neuerdings zu beachten ist dabei die Wahl der Palette.



hochgiftigen, ozonschädigenden Insektizid Methylbromid begast worden sein. Zudem muss eine Markierung auf der Verpackung Auskunft geben über die angewandte Behandlungsmethode, den Behandlungsort und den Betrieb, der die Behandlung durchgeführt hat. Anderenfalls können Sendungen zurückgewiesen werden.

Glücklicherweise beschränkt sich die chinesische Paletten-Regelung auf Massivholzpaletten. Inka-Paletten aus dem Holzwerkstoff Werzalit können nach wie vor ohne Probleme eingeführt werden. „Durchschnittlich kostet eine Inka-Palette nur etwa zwei Drittel von dem, was für eine chemikalien- oder hitzebehandelte Massivholzpalette gleicher Größe und Tragkraft zu Buche schlägt“, erklärt Peter Fischer, Geschäftsführer der Inka-Paletten GmbH. Die Firma bietet den Kunden zudem kostenlos eine „Non Wood Packing Material Declaration“ als Word-Dokument an.

Inka-Paletten GmbH
D-85635 Siegertsbrunn bei München
Tel 081 0277420; Fax 081 0254 11
www.inka.paletten.de

genauso geeignet ist wie für 15 ml Rörchen.

Für besonders enge oder tiefe Gefäße steht eine verlängerte Spitze (1 - 10 ml L) zur Verfügung, die die Entnahme sowohl aus Messkolben als auch aus Zellkulturflaschen ermöglicht.

Beide Spitzen gibt es als Beutelware, in Boxen oder einzeln steril verpackt.

Alle Research Pipetten, ob lang oder kurz, sind praxisgerechte, robuste Arbeitswerkzeuge mit vielen Extras, wie: separater Spitzenabwurf, einhändige Volumeneinstellung in Pipettierhaltung, kein Einklemmen des Handschuhs bei der Volumeneinstellung, vierstellige Volumenanzeige mit Lupenfunktion jederzeit im Blickfeld, Kunststoffabwurfhülle zur Erhöhung der Chemikalienresistenz und Vermeidung von korrosionsbedingter Verschleppung, voll autoklavierbar im aerosolgefährdeten Bereich sowie einfache Wartung und Justierung.

Eppendorf AG
D-22331 Hamburg
Tel 040 538010 Fax 040 53801556
www.eppendorf.com

Denn: Sollen die Exporte in China gut ankommen, sind die Folgen des „Palettenkrieges“ zwischen der EU und China zu berücksichtigen. Hintergrund: Zum Schutz vor der Einschleppung asiatischer Kiefernneematoden, die in Portugal bereits große Wälder vernichtet haben, verschärfte die EU-Kommission 2001 die Importregelungen für Ladungsträger aus Fernost. Die Retourkutsche kam prompt, 2002 fasste auch China seine Einfuhrregelungen für Holzverpackungen aus der EU neu. Seit dem 1. Oktober des vergangenen Jahres benötigen alle in China einzuführenden Ladungsträger ein amtlich ausgestelltes Pflanzengesundheitszeugnis (PGZ). Danach dürfen Holzverpackungen aus der EU keine Rinde aufweisen und müssen zur Abtötung von Schädlingen hitzebehandelt oder mit dem

Pipetten für die Forschung

Die variablen Research Pipetten von Eppendorf gehören in fast jedem Forschungslabor zur Standardausstattung. Der bisherige Volumenbereich zwischen 0,1 µl und 5000 µl wird nun durch eine neue Pipette auf 10 ml erweitert.

Diese neue Research Pipette ist für den Volumenbereich von 1 - 10 ml optimal geeignet. Sie hat Einstellgenauigkeit von 0,01 ml. Ein austauschbarer Filter im Arbeitskonus verhindert ungewollte Verschmutzungen im Innenraum der Pipette.

Durch zwei unterschiedlich lange Pipettenspitzen ist eine große Flexibilität in der Wahl der Gefäße gegeben. Es gibt eine Standardspitze, die für Eppendorf Gefäße





Drei-Wege-Doppel-Magnetventil

Als ein Hersteller von Präzisionsdosierungs-Spritzensystemen feststellte, dass handelsübliche Ventile nicht die von ihm erwünschte Leistung beherrschten und er etwas Besonderes benötigte, wandte er sich an Bio-Chem Valve. Das Unternehmen modifizierte daraufhin ein vorhandenes Ventilprodukt, um ein kompaktes 3-Wege-Doppel-Magnetventil herzustellen.

Das Ventil sollte auf mehreren Spritzen und neben anderen Ventilen montiert werden, aber trotzdem im normalen Aspirations- und Dosiermodus sowie in einem Waschzyklus einsetzbar sein. Flexibilität war eine weitere Bedingung, um eventuellen neuen Forderungen nachkommen zu können. Weiterhin ganz oben auf der Prioritätenliste stand eine hohe Geschwindigkeit beim Wechseln der Nadeln.

Herkömmliche, runde Ventilgehäuse mit 90-Grad-Anschlüssen ermöglichten keine kompakte Montage der Ventile nebeneinander. Die normalen 3-Wege-Ventilkonfigurationen konnten auch nicht die Forderung für den Waschzyklus erfüllen. Sie haben neben einem gemeinsamen Anschluss einen in Ruhestellung geschlossenen und einen in Ruhestellung geöffneten Anschluss, die für den Waschzyklus beide gleichzeitig geöffnet sein müssen. Bio-Chem Valve konnte eine kleine Ventillösung entwickeln, die sämtliche Forderungen erfüllte.

Das 3-Wege-Doppel-Magnetventil hat ein rechteckiges Ventilgehäuse mit zwei Anschlüssen,

die dem gemeinsamen Anschluss gegenüber liegen. Dadurch können die Ventile leicht nebeneinander montiert werden. Das Ventil kann bei Bedarf geschaltet werden, wodurch ein unabhängiger Betrieb jedes Einlassanschlusses möglich ist. Die in Ruhestellung geöffneten und geschlossenen Anschlüsse haben vier mögliche Ein/Aus-Kombinationen. Dadurch bietet das Ventil hohe Flexibilität und Geschwindigkeit bei der Auswahl der gewünschten Durchflusskombination. Das Ventil lässt sich somit effizient und günstig schalten und erfüllt außerdem die Forderung für den Waschzyklus. Das neue Ventil spart auch Strom und es werden weniger Kabel und Regler benötigt.

Bio-Chem Valve Inc.
Boonton, NJ 07005, USA
Tel 001973 2633001
Fax 001973 2632880
www.bio-chemvalve.com

Digitaler Stellungsregler

Der digitale Stellungsregler 8048 von Schubert & Salzer Control Systems ist für raue Betriebsbedingungen im Maschinen- und Anlagenbau ausgelegt. Er lässt sich über standardisierte Anbausätze an eine Vielzahl von pneumatischen Stellgeräten adaptieren. Damit sind sowohl Hub- wie auch Schwenkarmaturen innerhalb kürzester Zeit intelligent ansteuerbar. Funktionsparameter und Kennlinien werden über einen PC parametrierbar. Mit einem kompakten PID-Modul, das auch nachrüstbar ist, können mit dem digitalen Stellungsregler zudem schnelle, lokale Regelaufgaben realisiert werden.

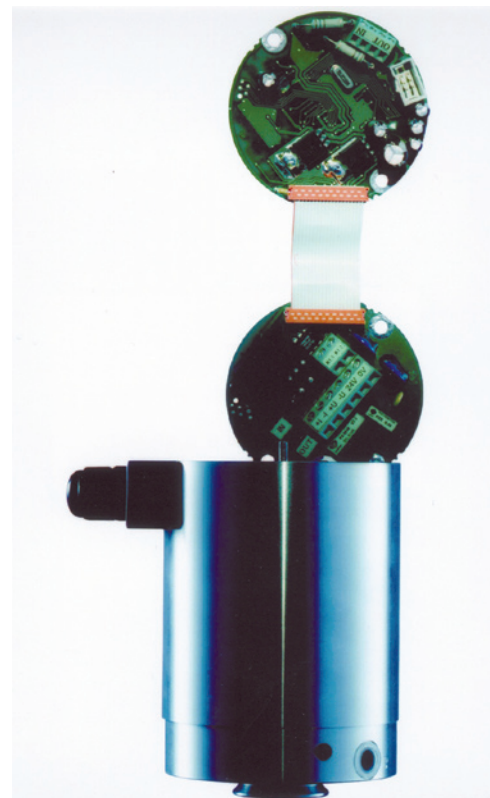
Der Stellungsregler ist so kompakt aufgebaut, dass er völlig in den Ventilantrieb integriert werden kann. Dadurch sind keine beweglichen Teile von außen zugänglich. Über standardisierte Anbausätze kann der Stellungsregler einfach an Ventile mit

Drehantrieb, Schrägsitzventile, Membranventile, Schlauchventile, Gleitschieberventile oder auch Mikroventile angeschlossen werden.

Als Hilfsenergie wird Druckluft zwischen drei und sechs Bar verwendet, wobei hier keine Instrumentenluft nötig ist – einfaches Filtern genügt. Die Anpassung von Hub und Nullpunkt erfolgt selbstlernend. Über eine Konfigurations-Software können mittels PC alle Funktionsparameter eingestellt, Kennlinien mit diversen strömungstechnischen Funktionen eingerichtet oder auch die Selbstaaption an den jeweiligen Antrieb überprüft werden.

Der digitale Stellungsregler kann – auch nachrüstbar – einfach durch einen PID-Prozessregler-Modul ergänzt werden. Mit einer Zykluszeit von nur 50 Millisekunden sind damit sehr schnelle, lokale Regelstrecken realisierbar. Die Analogeingänge arbeiten mit und ohne Geberspeisung sowie mit Pt100-Tempersensoren.

Schubert & Salzer Control Systems GmbH
D-85009 Ingolstadt
Tel 0841 9654570 Fax 0841 9654579
www.schubert-salzer.com



Drehmomentsensor

Der rotierende Drehmomentsensor Typ 8651 von Burster Präzisionsmesstechnik kann statische und dynamische Drehmomente vom Stillstand bis zu hohen Drehzahlen von 10 000 Umdrehungen pro Minute im Dauerbetrieb genau messen. Mit der DMS-Vollbrücke auf der Welle wird die mechanische Größe Drehmoment in eine elektrische umgewandelt. Rotor und Stator kommunizieren berührungslos und ermöglichen so einen verschleißarmen und wartungsfreien Dauerbetrieb.



Um weitere interessante Applikationen abdecken zu können, wurde nun das bisherige Spektrum der Messbereiche jeweils nach unten und oben erweitert. Als vorläufig kleinster Messbereich in sehr kompakter Bauweise ist ab sofort $0 \dots \pm 0,02$ Newtonmeter, als größter $0 \dots \pm 1000$ Newtonmeter lieferbar. Optional kann durch eine zusätzlich im Sensor integrierte Elektronik der Drehwinkel oder die Drehzahl gemessen werden. Der geringere mechanische Aufwand gegenüber separaten Sensoren spart Kosten, Zeit und auch Platz.

Die bewährten Eigenschaften dieses Drehmomentsensors decken vielfache Anwendungsmöglichkeiten vom Labor bis zur industriellen Fertigung ab, zum Beispiel bei der Herstellung von Lenkungen, Getrieben, Motoren, Generatoren, Drehschaltern oder Lagern, wo Reibmomente gemessen werden. Ebenso eignet sich

der Sensor hervorragend für den Einsatz in Montagesystemen. Darüber hinaus bietet Burster die zur Komplettierung als Messkette notwendigen Geräte zur Anzeige und digitalen Weiterverarbeitung an. Auf Wunsch werden Sensor oder Messkette rückführbar kalibriert, zum Beispiel mit Werkskalibrierschein, um QS-Anforderungen zu erfüllen.

burster präzisionsmesstechnik
gmbh & co kg
D-76593 Gernsbach
Tel 07224 6450 Fax 07224 64588
www.burster.de

LC/MS für die Qualitätskontrolle

Das LCMS-2010A von Shimadzu ist eine Weiterentwicklung des LCMS-2010, erstmals präsentiert auf der Analytika 2000. Das neue System eignet sich hervorragend für Anwendungen in Qualitätskontrolle und Forschung, zum Beispiel in Pharmazie, Chemie oder der Abwasserkontrolle.

Für das neue System entwickelte Shimadzu eine neue Elektrospray-Ionenquelle (ESI) und setzte ein zusätzliches ‚Drying-Gas‘ ein. Das neue Design der ESI-Quelle bietet deutlich verbesserte Empfindlichkeit. Das zeigt sich besonders bei der Analyse wenig polarer Substanzen, die nicht bereits in der Lösung als Ionen vorliegen. Außerdem wurde der notwendige Wartungsbedarf der ESI-Quelle durch die Einführung einer Metallkapillare stark reduziert.

Die Bildung von Lösemiteladdukten wurde durch die Verwendung eines zusätzlichen ‚Drying-Gas‘-Stroms (N_2) noch weiter minimiert. Auch das trägt zu der Empfindlichkeitssteigerung bei und verbessert deutlich die Spektrenqualität.

Shimadzu Deutschland GmbH
D-47269 Duisburg
Tel 0203 7687202 Fax 0203 711045
www.shimadzu.de

Laserrastermikroskop

Bio-Rad stellt eine neue Version des Radiance 2100 Laserrastermikroskops vor: Radiance 2100 Rainbow. Dieses Modell bietet hochempfindliche spektrale Detektion.

Über die intuitive Software können Forscher eine grafische Repräsentation von Fluorophorprofilen erfassen, um eine optimale Wahl aus einem breiten Angebot von Filtern zu treffen. Dies ermöglicht zugleich eine Feineinstellung des spektralen Detektionsbereichs, um maximale Empfindlichkeit zu erreichen. Das System bietet eine optimale konfokale Sektionierung auf allen Kanälen, wobei schwach und intensiv emittierende Fluorophore einander angeglichen werden können, ohne die spektrale Auflösung zu beeinträchtigen. Das Mikroskop ist mit verlässlicher und geprüfter Technologie und hochempfindlichen PMTs (photomultiplier tubes) ausgestattet. Es ist für Multiphotonendetektion einsetzbar und bringt Vorteile in vielen Anwendungsgebieten.

Durch die Benutzung von PBF Technologie wurde eine optimale optische Leistungsfähigkeit erzielt, die auf der spektralen Trennung ohne dispersive Elemente beruht. Die spektrale Auflösung ist konstant über den gesamten Detektionsbereich und leidet zudem nicht unter dem Einfluss einer konfokalen Apertur, die größer als der optimale Durchmesser ist.

Bio-Rad Microscience Ltd
Herfordshire, HP2 7TD, UK
Tel 0044 208328 2000
www.microscopy.bio-rad.com

**CLB-Mediadaten und
Links zu Firmenseiten:**

www.clb.de

Bezugsquellenverzeichnis

ANALYSEN

Analytische Laboratorien
Prof. Dr. H. Malissa u. G. Reuter GmbH
Postfach 1106, D-51779 LINDLAR
Tel. 02266 4745-0, Fax 02266 4745-19

Ilse Beetz
Mikroanalytisches Laboratorium
Postfach 1164, D-96301 Kronach
Industriestr. 10, D-96317 Kronach
Tel. 09261 2426, Fax 09261 92376

ARÄOMETER

Amarell GmbH & Co KG
D-97889 Kreuzwertheim
Postfach 1280
Tel. 09342 9283-0
Fax 99342 39860



ARBEITSSCHUTZARTIKEL

Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
D-76161 Karlsruhe
Tel. 0721 56060



BIMSSTEINGRANULATE UND -MEHLE

Joseph Raab GmbH & Cie. KG
Postfach 2261
D-56512 Neuwied
Tel. 02631 913-178
Fax 02631 913-170



BSB-BESTIMMUNG

WTW, Weilheim
Tel. 0881 183-0 Fax 0881 62539

CHEMIKALIEN

Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
D-76161 Karlsruhe
Tel. 0721 56060



DEUTERIUMLAMPEN

LOT
061 51/88 06-0
Fax 061 51/89 66 67
www.LOT-Oriel.com



DICHTUNGSSCHEIBEN AUS GUMMI MIT AUFVULKANISIERTER PTFE-FOLIE

GUMMI WÖHLEKE GmbH
Siemensstr. 25, D-31135 Hildesheim
Teletex 5 121 845 GUMWOE
Tel. 05121 7825-0

DOSIERPUMPEN

LEWA Herbert Ott GmbH + Co.
Postfach 1563, D-71226 Leonberg
Tel. 07152 14-0
Fax 07152 14-1303
E-mail: lewa@lewa.de
http://www.lewa.de

FTIR-SPEKTROMETER-ZUBEHÖR

LOT
061 51/88 06-0
Fax 061 51/89 66 67
www.LOT-Oriel.com

GEFRIERTROCKNER

Zirbus technology
D-37539 Bad Grund
Tel. 05327 8380-0, Fax 05327 8380-80
Internet: http://www.zirbus.de

GEFRIERTROCKNUNGSANLAGEN

CHRIST
Gefriertrocknungsanlagen

Martin Christ GmbH
Postfach 1713
D-37507 Osterode/Harz
Tel. 05522 5007-0
Fax 05522 5007-12

STERIS

Steris GmbH
Kalscheurener Str. 92
D-50354 Hürth/Germany
Tel. 02233 6999-0
Fax 02233 6999-10

HOHLKATHODENLAMPEN

LOT
061 51/88 06-0
Fax 061 51/89 66 67
www.LOT-Oriel.com

KALIBRATIONSSTANDARD

Starna GmbH
Postfach 1206, D-64311 Pfungstadt
Tel. 06157 2813, Fax 06157 85564
www.starna.de, starna@t-online.de

KÜHL- UND TIEFKÜHLGERÄTE

Hettich
ZENTRIFUGEN

Gartenstr 100
D-78532 Tuttlingen
Tel. 07461 705-0, Fax 07461 705-125
www.hettichlab.com
info@hettichlab.com

Kendro
Quality Products - Lifetime Care

Kendro Laboratory Products GmbH
Herausstr. 12-14, D-63450 Hanau
Tel. 01805 536376 Fax 01805 112114
www.kendro.de, info@kendro.de

KÜVETTEN

HELLMA GMBH & CO. KG
Postfach 1163
D-79371 Müllheim
Tel. 07631 182-0
Fax 07631 135-46
www.hellma-worldwide.com
aus Glas, Spezialgläser, Quarzgläser

LABORCHEMIKALIEN

Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
D-76161 Karlsruhe
Tel. 0721 56060

LABOREINRICHTUNGEN

Köttermann GmbH & Co KG
Industriestr. 2-10
D-31311 Uetze/Hänigsen
Tel. 05147 976-0 Fax 05146 976-844
http://www.koettermann.com

**Waldner Laboreinrichtungen
GmbH & Co. KG**
Haidösch 1, D-88239 Wangen
Tel. 07522 986-480, Fax 07522 986-418
www.waldner.de, labor@waldner.de

Wesemann GmbH & Co.
Postfach 1461, D-28848 Syke
Tel. 04242 549-0, Fax 04242 549-39
http://www.wesemann.com

LABORHILFSMITTEL

Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
D-76161 Karlsruhe
Tel. 0721 56060

LABOR-SCHLÄUCHE UND -STOPFEN AUS GUMMI

GUMMI WÖHLEKE GmbH
Siemensstr. 25, D-31135 Hildesheim
TeleTex 5121845 GUMWOE
Tel. 05121 7825-0

LABORZENTRIFUGEN, KÜHLZENTRIFUGEN

Hettich
ZENTRIFUGEN

Gartenstr 100
D-78532 Tuttlingen
Tel. 07461 705-0, Fax 07461 705-125
www.hettichlab.com
info@hettichlab.com

Kendro
Quality Products - Lifetime Care

Kendro Laboratory Products GmbH
Herausstr. 12-14, D-63450 Hanau
Tel. 01805 536376 Fax 01805 112114
info@kendro.de, www.kendro.de

SIGMA
Laborzentrifugen

Sigma Laborzentrifugen GmbH
Postfach 1713
D-37507 Osterode/Harz
Tel. 05522 5007-0
Fax 05522 5007-12

Große Anzeigen zu teuer? Hier kostet ein Eintrag nur 4,50 Euro pro Zeile, ein Millimeter pro Spalte 2,25 Euro!

LEITFÄHIGKEITS-MESSGERÄTE



HANNA Instruments
Deutschland GmbH
Lazarus-Mannheimer-Straße 2-6
D-77694 Kehl am Rhein
Tel. 07851 9129-0 Fax 07851 9129-99

LEITFÄHIGKEITSMESSUNG

WTW, Weilheim
Tel. 0881 183-0, Fax 0881 62539

MIKROSKOPE



**Labor- und Routine-
Mikroskope
Stereolupen und
Stereomikroskope**

Helmut Hund GmbH
Postfach 1669 · 35526 Wetzlar
Telefon: (0 64 41) 20 04-0
Telefax: (0 64 41) 20 04-44

**OLYMPUS OPTICAL CO.
(EUROPA) GMBH**
Produktgruppe Mikroskope
Wendenstr. 14-18
D-20097 Hamburg
Tel. 040 237730
Fax 040 230817
email: microscopy@olympus-europa.com

OPTISCHE TAUCHSONDEN

HELLMA GMBH & CO. KG
Postfach 1163
D-79371 Müllheim
Tel. 07631 182-0
Fax 07631 135-46
www.hellma-worldwide.com
aus Glas, Spezialgläser, Quarzgläser

PARTIKELANALYSE



0 61 51/88 06 - 0
Fax 0 61 51/89 66 67
www.LOT-Oriel.com

PH/REDOX-ISE-MESSUNG

WTW, Weilheim
Tel. 0881 183-0, Fax 0881 62539

PH-MESSGERÄTE

WTW, Weilheim
Tel. 0881 183-0, Fax 0881 62539



HANNA Instruments
Deutschland GmbH
Lazarus-Mannheimer-Straße 2-6
D-77694 Kehl am Rhein
Tel. 07851 9129-0 Fax 07851 9129-99

PHOTOMETR. WASSERANALYSE GERÄTE UND TESTSÄTZE

WTW, Weilheim
Tel. 0881 183-0, Fax 0881 62539

POLARIMETER



SCHMIDT + HAENSCH GmbH & Co
Waldstr. 80/81; D-13403 Berlin
Tel: 030 417072-0; Fax 030 417072-99

REFRAKTOMETER



SCHMIDT + HAENSCH GmbH & Co
Waldstr. 80/81; D-13403 Berlin
Tel: 030 417072-0; Fax 030 417072-99

REINIGUNGSMITTEL FÜR LABORGLAS



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
D-76161 Karlsruhe
Tel. 0721 56060

SAUERSTOFF-MESSGERÄTE



HANNA Instruments
Deutschland GmbH
Lazarus-Mannheimer-Straße 2-6
D-77694 Kehl am Rhein
Tel. 07851 9129-0 Fax 07851 9129-99

WTW, Weilheim
Tel. 0881 183-0, Fax 0881 62539

STERILISATOREN

Zirbus technology
D-37539 Bad Grund
Tel. 05327 8380-0, Fax 05327 838080
Internet: <http://www.zirbus.de>

TEMPERATUR-MESSGERÄTE

Amarell GmbH & Co KG
D-97889 Kreuzwertheim
Postfach 1280
Tel. 09342 9283-0
Fax 99342 39860



HANNA Instruments
Deutschland GmbH
Lazarus-Mannheimer-Straße 2-6
D-77694 Kehl am Rhein
Tel. 07851 9129-0 Fax 07851 9129-99

WTW, Weilheim
Tel. 0881 183-0, Fax 0881 62539

THERMOMETER

Amarell GmbH & Co KG
D-97889 Kreuzwertheim
Postfach 1280
Tel. 09342 9283-0
Fax 99342 39860



TIEFSTTEMPERATURMESSUNG

Cryophysics GmbH
Dolivostr. 9, D-64293 Darmstadt
Tel. 06151 8157-0, Fax 06151 8157-99
info@cryophysics.de

VAKUUMKONZENTRATOREN



Gartenstr 100
D-78532 Tuttlingen
Tel. 07461 705-0, Fax 07461 705-125
www.hettichlab.com
info@hettichlab.com

Zirbus technology
D-37539 Bad Grund
Tel. 05327 8380-0, Fax 05327 838080
Internet: <http://www.zirbus.de>

WASSERDESTILLIERAPPARATE



Ges. f. Labortechnik mbH
Postfach 1152
D-30927 Burgwedel
Tel. 05139 9958-0
Fax 05139 9958-21
info@GFL.de
www.GFL.de

Große Anzeigen zu teuer? Hier kostet ein Eintrag nur 4,50 Euro pro Zeile, ein Millimeter pro Spalte 2,25 Euro!

Fortsetzung von Umschlagseite 2

640

Ein unveröffentlichter Brief Justus v. Liebig's

Kapital von 271/2 Millionen Franken und 500000 Hektar Grundbesitz. Man hört den Börsenwitz vom „Fürstentum Bouillon“. *Liebig* ist schließlich doch mit hundert Aktien beteiligt. Den Aufstieg des Unternehmens mögen noch folgende Zahlen veranschaulichen, die teils über *Liebig's* Lebenszeit hinausragen: 1865 beträgt die Zahl der jährlich geschlachteten Rinder 3200, 1904 werden mehr als 5 Millionen Rinder geschlachtet und die Belegschaft ist auf 5000 Mann angewachsen.

Der hier angezogene Brief *Liebig's* stammt aus dem Jahre 1867, also aus der Zeit, in der die südamerikanischen Fabriken schon in vollem Aufschwung begriffen sind. *Liebig* versendet oft Proben, nicht nur an Verwandte, sondern auch an Freunde, wohl mehr aus Erfolgsfreude, als zu Propagandazwecken. Merkwürdig ist seine Mahnung, die Kiste mit Fleischextrakt „schnell zu verbrauchen“. Darin ist wohl kein Mißtrauen gegenüber der Haltbarkeit zu sehen, sondern nur eine Aufforderung mit dem Geschenk nicht sparsam umzugehen, denn *Liebig* spricht 1862 davon, daß „tadellose Quantitäten“ noch aus dem Jahre 1848 in seinem Besitz sind.

Der Chemiker Pelouze

Théophile Jules Pelouze, nach dem Brief *Liebig's* bester Freund, starb am 31. 5. 1867, wenige Tage also nach *Liebig's* 64. Geburtstag^{*)}. Er war 4 Jahre jünger als *Liebig*. Als Gießener Professor suchte *Liebig Gay-Lussac* wieder in Paris mit auf (1828). Dort lernte er auch *Pelouze* als dessen Präparator kennen. 1830 wurde *Pelouze* Professor der Chemie in Lille, 1831 Professor an der Ecole polytechnique und am Collège de France in Paris, schließlich Präsident der Münzkommission ebendort. Als bedeutender Analytiker bestimmte er die Atomgewichte von Arsen, Stickstoff, Phosphor, Silicium u. a. Er erkannte die Sulfocyanssäure, Salicin, Tannin, Cellulose u. a. und arbeitete über alkoholische Gärung. Er schrieb (1847 bis 1850): *Traité de chimie générale*.

Die Hochschätzung dieses Mannes durch *Liebig* bis an sein Ende ist insofern bemerkenswert, als durch *Liebig's* Angriffslust nur zu häufig wertvolle Freundschaften vorzeitig zerstört wurden. Auch *Berzelius* starb unversöhnt. So ist dieser Brief *Liebig's* ein schönes Dokument seiner Freundsestreue.

Dr. *Walter Gellendien*

^{*)} Über *Liebig's* Geburtstag, der sich am 12. Mai dieses Jahres zum 150. Male jährte, bestanden übrigens zu seinen Lebzeiten Zweifel. Die eigene Mutter hat ihn noch am 4. Mai zum 50. Geburtstag beglückwünscht.

CLB-Abos 2003 mit neuen Angeboten: Schulen und Hochschulen erhalten persönliche Abonnements! Alle Firmen-Abonnenten haben die Möglichkeit, äußerst günstig einen Eintrag pro Abonnement im Bezugsquellenverzeichnis der CLB zu setzen. Auf Wunsch erhalten Firmen-Abonnenten am Ende des Jahres eine CD-ROM mit allen Ausgaben als PDF-Dateien zum reinen Material- und Versandpreis von drei Euro. Ebenso bieten wir günstige Bedingungen zum Einspeisen der aktuellen CLB-Ausgaben ins Intranet an.

Aboart	Abopreis/Stück [EUR]	Versand Inland [EUR]	Versand Ausland [EUR]	Gesamt Inland [EUR]	Gesamt Ausland* [EUR]
persönliches Abo	87,00	12,80	23,20	99,80	110,20
ermäßigtes persönliches Abonnement	67,10	12,80	23,20	79,90	90,30
Firmenabo mit: 1 Abonnement	119,50	12,80	23,20	132,30	142,70
2 Abonnements	109,70	23,50	34,10	242,90	253,50
3 Abonnements	109,70	26,40	45,10	355,50	374,20
4 Abonnements	98,70	29,30	45,10	424,10	439,90
5 Abonnements	98,70	35,10	49,20	528,60	542,70
6 Abonnements	88,40	41,00	49,20	571,40	579,60
7 Abonnements	88,40	46,60	57,00	665,40	675,80
8 Abonnements	77,70	53,60	57,00	675,20	678,60
9 Abonnements	77,70	56,70	61,50	756,00	760,80
10 Abonnements	70,50	60,80	64,60	765,80	769,60

*Der Auslandspreis verringert sich um die MWSt., wenn eine Ust.-Idnr. aus einem EG-Land ausgewiesen werden kann.

CLB

**Kostenlos Probehefte anfordern unter
Fax: 06223-9707-41 oder
e-Mail: service@clb.de**

FAX-Hotline: 06223-9707-41

Für nur 87 Euro pro Jahr (incl. 7 % MWSt., zzgl. Versandkosten) erhalten Sie als persönlicher Abonnent monatlich die CLB mit dem MEMORY-Teil. Damit sind Sie ständig informiert über aktuelle Entwicklungen in der Chemie, können diese mit der präsenten Kenntnis der Grundlagen klassifizieren, bewerten und nutzen!



Abo-Bestellcoupon

- JA, ich möchte die CLB abonnieren. Ich erhalte als persönlicher Abonnent die CLB zunächst für ein Jahr (=12 Ausgaben) zum Preis von 87 Euro zzgl. Versandkosten (Inland: 12,80 Euro, Ausland: 23,20 Euro). Das Abonnement verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn es nicht bis acht Wochen vor Ende des Bezugsjahres gekündigt wird.

Datum / 1. Unterschrift

Name / Vorname

Widerrufsrecht: Diese Vereinbarung kann ich innerhalb von 20 Tagen beim Agentur und Verlag Rubikon Rolf Kickuth, Bammertaler Straße 6-8, 69251 Gaiberg, schriftlich widerrufen. Zur Wahrung der Frist genügt die rechtzeitige Absendung des Widerrufs. Gesehen, gelesen, unterschrieben. Ich bestätige die Kenntnisnahme des Widerrufsrechts durch meine 2. Unterschrift.

Straße / Postfach

Land / PLZ / Ort

Datum / 2. Unterschrift

Telefon oder e-Mail

CLB
vermittelt
Wissen
konzentriert
Monat für Monat
aus Analytik, Biochemie
und anderen Bereichen moderner Chemie
als abonentenstärkste Chemiezeitschrift Deutschlands*.

www.clb.de

*von iwv-registrierten Zeitschriften
laut iwv-Auflagenliste 2/2002 in der Kategorie
Fachzeitschriften: Wissenschaftliche Zeitschriften (09),
außer Mitgliedszeitschriften wissenschaftlicher Gesellschaften