

CLB

CHEMIE IN LABOR UND BIOTECHNIK

5
2001



Mikroalgen

Mikrotechnik

Biochips

GPC von Proteinen

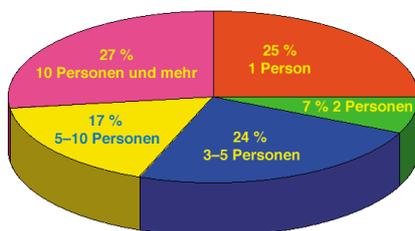
AAS-Entwicklung

Leserbefragung Ergebnisse

Die CLB erfreut sich treuer Leser, das beweist die Resonanz auf die Umfrage. Die Anzahl der rückgesandten Antworten betrug etwas mehr als drei Prozent der Abonnentenzahl. Die Beständigkeit der Leserschaft zeigt aber auch die Statistik, nach der 68 Prozent der Leser die CLB seit zehn und mehr Jahren lesen (s.u.).



Die CLB wird gut gelesen: Die Hälfte der Leser liest eine Stunde, ein Viertel sogar zwei Stunden und mehr an einer Ausgabe. Und **die CLB gefällt gut**; das sagen 90 Prozent der Leser (Antwort Frage 5)! Daher teilen sie die Zeitschrift auch gerne mit anderen (siehe Diagramm unten: Anzahl der Leser pro Exemplar).



Klar an vorderer Front in der Beliebtheitsskala liegt bei den Lesern das CLB-MEMORY. 83 Prozent halten es für unverzichtbar, 53 Prozent sammeln es speziell.

Gute Beachtung finden auch die Anzeigen. Drei Viertel der

Leser sehen sie als sinnvolle Informationsquelle an.

Kontakt zu den Firmen wird dann ggf. vorwiegend per Telefon aufgenommen (55 %), zu einem Drittel per E-mail. Etwa die Hälfte der Leser meint, Testberichte in der CLB wären zur Produktauswahl wichtig.

Wie schon im Editorial der Ausgabe 4/2001 angemerkt, wünschen sich die Mehrzahl der Leser Übersichtsartikel (71 %). Informationen über Biotechnologie über das vorhandene Maß hinaus sehen nur 26 Prozent als wünschenswert an.

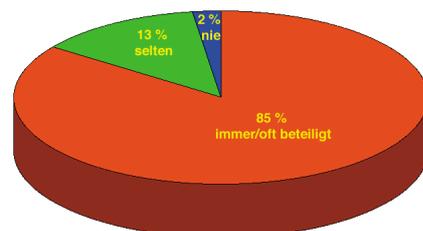
Ein klares Ja sagen die Leser hingegen zu der Frage: Soll der Bereich Ausbildung/Weiterbildung in der CLB stärker berücksichtigt werden? Der Wunsch hinsichtlich einem Mehr an Informationen zur Aus- und Weiterbildung richtet sich interessanter Weise auch auf die Funktion der CLB als Lehrhilfe, nicht nur als Lernhilfe.

Eine Internetbegleitung der Zeitschrift wünschen 43 Prozent der Leser; 38 Prozent würden auch Filmsequenzen mit redaktionellen Inhalten aus dem Internet laden. Und wer denkt, das Internet sei nur etwas für junge Leute, täuscht sich mindestens bei den CLB-Lesern: Es lässt sich keine besondere Altersabhängigkeit bei der Frage nach der Internetbegleitung feststellen.

Man könnte meinen, dafür sei die hohe Anzahl von Lesern mit Hoch- oder Fachhochschulabschluss verantwortlich, über den

57 Prozent verfügen (21 % mit Promotion). Ein genaues Hinsehen zeigt: Das Interesse für das Internet ist zumindest bei den CLB-Lesern nicht auf bestimmte Ausbildungsgruppen konzentriert.

Die durchschnittlich hohe Qualifikation der Leser – sei es durch einen Hochschulabschluss oder durch die Betriebserfahrung – findet auch ihren Niederschlag in der Beteiligung bei Entscheidungen zu Neuanschaffungen im Betrieb; fast alle sind beteiligt (siehe Diagramm unten: Beteiligung bei Neuanschaffungen).



Überwiegend sind die CLB-Leser laut Umfrage im Bereich Chemie tätig (31 %), zu 16 Prozent in Schule und Hochschule, 13 Prozent in der Pharmazie, 10 Prozent in Ämtern, 7 Prozent im Lebensmittelbereich, 4 Prozent im Maschinenbau und 2 Prozent in der Medizin. Leserinnen waren zu 21 Prozent unter denjenigen, die geantwortet haben.

Die Auswertung der Leserbefragung übernahm dankenswerter Weise Dr. Angela Lahee.

Leserbefragung
Die Gewinner
siehe Umschlagseite hinten innen

Liebe CLB-Leserin, lieber CLB-Leser,

„Alles Mikro, oder was?“ mag man fragen, wenn man sich die Themen und Meldungen dieser Ausgabe in einer Übersicht ansieht. Es geht um Mikroalgen, Proteintrennung nach Molekülgröße, Mikro- und Nanotechnik auf der Hannover Messe sowie um so sehr verkleinerte Reaktionsbereiche, dass eine Vielzahl davon auf einer Quadratzentimeter großen Fläche passt: Biochips. Auch wenn die Häufung der mit diesen Begriffen verbundenen Artikel den Eindruck eines Modetrends erwecken kann, so handelt es sich doch nur um verfeinerte Möglichkeiten, die in früherer Zeit gewonnenen Erkenntnisse über den atomaren und molekularen Aufbau der Materie mit Hilfe moderner Werkzeuge zu nutzen. Die CLB geht keiner Mode nach, wenn über entsprechende Themen berichtet wird.

Gar nicht „Mikro“, sondern sehr groß war die Resonanz auf die Leserbefragung, und ich bedanke mich herzlichst für Ihre Mitarbeit! Die Anzahl der Fragebogen-Rücksendungen betrug mehr als drei Prozent der Abonnentenzahl (die CLB wird zu etwa 90 Prozent abonniert). Dies gibt uns eine gute Grundlage, die Gestaltung der Zeitschrift mehr an Ihre Interessen und Wünsche auszurichten (Bitte lesen Sie Details der Befragungs-Ergebnisse auf der nebenstehenden Umschlagseite). Bedenkt man, dass 90 Prozent von Ihnen die CLB für gut halten, könnte man meinen, es sei wenig zu tun. Dem steht jedoch mein Interesse nach ständiger Verbesserung entgegen.

Das Gestalten der Zeitschrift wird weiterhin schwierig sein, gilt es doch, beispielsweise ein ausgewogenes Verhältnis von Übersichts- und Originalbeiträgen zu finden. Ebenso wichtig ist es, für jeden von Ihnen, sei es im Betrieb, im Labor oder in der Lehre, in jedem Heft Interessantes zu bieten. Einen bedeutenden Beitrag dazu leistet sicherlich Reinhold Ellmer: Das von ihm konzipierte CLB-MEMORY gilt bei 83 Prozent unserer Leser für unverzichtbar!

In Kooperation mit der Redaktion und den Herausgebern und mit der Fachkenntnis der Autoren werde ich die Erkenntnisse aus der Leserbefragung umsetzen, wie ich hoffe, zu Ihrem Nutzen.

Ihr



Mikro- und Nanotechnik machen rasante Fortschritte, auch außerhalb der Chemie und Chemietechnik. Man arbeitet zum Beispiel auch schon an Retina-Implantaten...

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: alle@rubikon.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

Verantwortlicher Redakteur: Dipl.-Ing. Jürgen Wagner
Telefon + Fax: (0 62 01) 18 69 44, e-Mail: WagnerCLB@aol.com

Redaktion CLB-Memory:

Reinhold Ellmer, Birkenstraße 1a, 58239 Schwerte
Telefon (0 23 04) 8 18 54, Telefax (0 23 04) 8 32 71

Redaktionsbüro Konstanz:

Dr. Ognian Serafimov, Telefax (0 75 31) 7 32 55,
e-Mail: Ognian.Serafimov@t-online.de

Ständige Mitarbeiter:

Dr. Röbbie Wünschiers, Uppsala; Dr. Mechthild Kässer, Diekhöfen;
Prof. Dr. Erika Krakovská, Kosice; Hans Dietrich Martin, Köln; Dr.
Hans-Heinrich Vogt, Alzenau; Stud.-Dir. Hans-G. Winkler, Garbsen.

VBTA-Verbandsmitteilungen:

Thomas Wittling, Raiffeisenstraße 41, 86420 Diedorf,
Tel. (08 21) 3 27-23 30 / Fax (08 23 8) 6 04 97

Verleger: Rolf Kickuth

Anzeigenberatung: Lutz Krampitz

Am Schützenhaus 8, 47055 Duisburg
Tel. (0203) 7 385 164 / Fax (0203) 7 385 165
e-mail: lutz.krampitz@t-online.de

Abonnentenbetreuung: Nicole Burgert

Umschau Zeitschriftenverlag Breidenstein GmbH
Stuttgarter Straße 18 - 24, 60329 Frankfurt
Tel. (0203) 2600 694 / Fax (0203) 2600 694
e-mail: n.burgert@broenner-umschau.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 – DM 13,50, im Abonnement
jährlich DM 138,- zuzüglich Versandkosten; ermäßigter Preis für
Schüler, Studenten und Auszubildende (nur gegen Vorlage der Be-
scheinigung) jährlich DM 111,60 zuzüglich Versandkosten, inkl. 7%
MwSt. Ausland 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 er-
halten CLB zu Sonderkonditionen.

Anzeigenpreisliste:

Nr. 41 vom 1.3.2001. Bei Nichterscheinen infolge Streiks oder Störung
durch höhere Gewalt besteht kein Anspruch auf Lieferung.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbil-
dungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb
der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung
des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfäl-
tigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeiche-
rung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Für die Rückgabe unverlangt eingesandter Buchbesprechungsexem-
plare kann keinerlei Gewähr übernommen werden.



ISSN 0943-6677

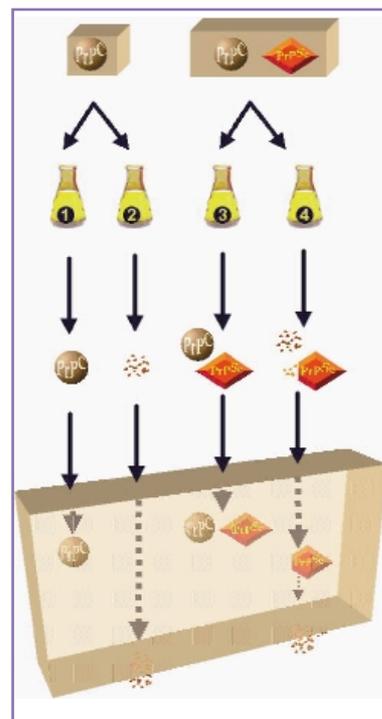
EDITORIAL

AUFSÄTZE

Seite 164 Bioanalytik des BSE-Erregers

Dr. Stefan Marotzki, Eppendorf

Um die Infektionswege von BSE besser nachvollziehen zu können, muss man die Erreger analytisch nachweisen. Im vorliegenden Artikel werden die zwei in Deutschland amtlich zugelassen BSE-Schnelltestverfahren charakterisiert. Die befallenen Tiere zeigen ein geändertes Verhalten, gehen unsicher und stürzen oft, weil das Gehirn der Tiere nicht mehr richtig funktioniert. Die dafür verantwortlichen Prionproteine lassen sich bereits bis zu sechs Monaten bevor die ersten Symptome auftreten in entsprechend ausgerüsteten Labors nachweisen.



Seite 168 Biologische „Elektrolyse“ durch Mikroalgen

Dr. Röbbie Wünschiers, Uppsala

Einige Mikroalgen können die Energie des Sonnenlichtes nutzen, um Wasser, wie bei der Elektrolyse, in Wasserstoff und Sauerstoff zu zerlegen. Im vergangenen Jahr wurden vor allem in den USA Forschungsergebnisse erzielt, welche einer möglichen technischen Anwendung der biosolaren Wasserstoffgewinnung neuen Auftrieb verleihen.



Mikroalgen-Bioreaktor an der Universität Karlsruhe (s. S. 168)

Seite 176 Trennung nach molekularer Größe

Dr. Christian Dauwe, Dr. Günter Reinhold, Mainz

Die chromatographische Trennung von Proteinen wird von der Art des Eluenten und der Porosität des Trenngels stark beeinflusst. Im Folgenden werden neue hydrophile Chromatographie-Phasen für die Trennung und Analyse von Proteinen nach molekularer Größe vorgestellt. Proteine sind aufgrund ihrer vielfältigen – häufig katalytischen – Einsatzfelder in der Lebensmitteltechnik, Pharmazie und Biotechnik von erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung. Vor allem deshalb hat sich die Analytik von Proteinen zu einem wichtigen Betätigungsfeld von Naturwissenschaftlern im Bereich Qualitäts- und Prozesskontrolle sowie in Forschungsabteilungen entwickelt.

Seite 181 Deutlich bessere Nachweisgrenzen

Uwe Oppermann, Duisburg

Die quantitative Bestimmung von Schwermetallen gehört zu den Routineaufgaben in jedem AAS Labor und wird heute mit modernen AAS Systemen (AA-6800) durchgeführt, die in der Lage sind Multielementsequenzen vollautomatisch abzuarbeiten. Die Graphitofentechnik wird dabei seit vielen Jahren erfolgreich eingesetzt speziell dann wenn es um die Bestimmung von Schwermetallen im Spurenbereich geht, wie zum Beispiel Arsen, Kupfer, Mangan und Blei. Das wachsende Umweltbewusstsein, aber auch die erhöhten Qualitätsanforderungen und Kontrollmechanismen an die alltäglichen Dinge des Lebens, wie beispielsweise unser Trinkwasser, führen zu kaum vorstellbaren immer feineren und genaueren Analysemethoden. Die Verbesserung der Nachweisgrenzen stand deshalb im Vordergrund bei der Entwicklung des neuen Graphitofens GFA-EX7 von Shimadzu.

CLB-MEMORY

- Wechselwirkungen von Arzneimitteln, Teil 2..... M 33
- Mit Software lernen (3): Besonderes bei Excel M 36
- Die EN-Werte und ihre Historie, Teil 3 M 38
- Chemie- und Physik-Sektor programmiert geprüft..... M 40

UMSCHAU

- 184 Von Ursuppen und Biochips
- 189 Große Schau für kleine Exponate

Schnelles Durchmusteren biologisch aktiver Substanzen schafft beispielsweise ein Liganden-Mikroarray von Graffinity (hier vorgestellt von CEO Dr. Dirk Vetter, s. S. 184).



RUBRIKEN

- 162 IMPRESSUM
- 183 FORSCHUNG + TECHNIK
- 193 SOFTWARE
- 195 WIRTSCHAFT
- 196 NEUE PRODUKTE
- 192 TERMINE
- 199 BEZUGSQUELLENVERZEICHNIS

Titelbild

Das Titelbild zeigt die Entwicklung der Geniom-Geräte bei der Febit-GmbH in Mannheim (Foto: Febit; siehe S. 184 ff).

Bioanalytik des BSE-Erregers

Dr. Stefan Marotzki, Universitätskrankenhaus Eppendorf,
Institut für Klinische und Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Toxikologie, Hamburg

Um die Infektionswege von BSE besser nachvollziehen zu können, muss man die Erreger analytisch nachweisen. Im vorliegenden Artikel werden die zwei in Deutschland amtlich zugelassen BSE-Schnelltestverfahren charakterisiert.



In Deutschland werden ungefähr 14,5 Mio. Rinder gehalten, von denen bisher ca. 50 an BSE erkrankten. Zum Vergleich: In Großbritannien sind von ungefähr 11 Mio. Rindern ca. 182 000 an BSE erkrankt [1]. Ein einziges Rinderhirn wandert durchschnittlich in 5000 Wurstwaren, diese wiederum kaufen etwa 44 000 Menschen [2]. Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit für die Durchführung von BSE-Schnelltestverfahren. Die Inkubationszeit von BSE beim Rind, also die Zeit von der Aufnahme des Erregers bis zum Auftreten der Krankheitssymptome, beträgt 2 bis 17 Jahre. Die befallenen Tiere zeigen ein geändertes Verhalten, gehen unsicher und stürzen oft, weil das Gehirn der Tiere nicht mehr richtig funktioniert. Die dafür verantwortlichen pathogenen Prionproteine lassen sich bereits bis zu sechs Monaten bevor die ersten Symptome auftreten in entsprechend ausgerüsteten Labors nachweisen.

Anforderungen an ein Labor für BSE-Schnelltestverfahren

Arbeiten mit potentiellen BSE-Gewebe bedarf einer amtlichen Genehmigung entsprechend der Tierseuchen-Erreger-Verordnung. Diese hängt beispielsweise davon ab, ob ein geeignetes Labor der Sicherheitsstufe 3 vorliegt [3]. Am Eingang des Labors ist ein Schrank für Laborkleidung vorzusehen. Jeder Mitarbeiter im Labor muss Laborkleidung inklusive Handschuhe, Überschuhe und Schutzmaske tragen. Alternativ zur Schutzmaske ist auch eine Maske in Kombination mit einer Schutzbrille erlaubt. Es empfiehlt sich, wegwerfbare Laborkleidung zu verwenden, wobei

Kittel an mehreren aufeinander folgenden Tagen benutzt werden dürfen, solange sie das Labor nicht verlassen. Die getragene Laborkleidung wird letztendlich als biologischer Abfall entsorgt.

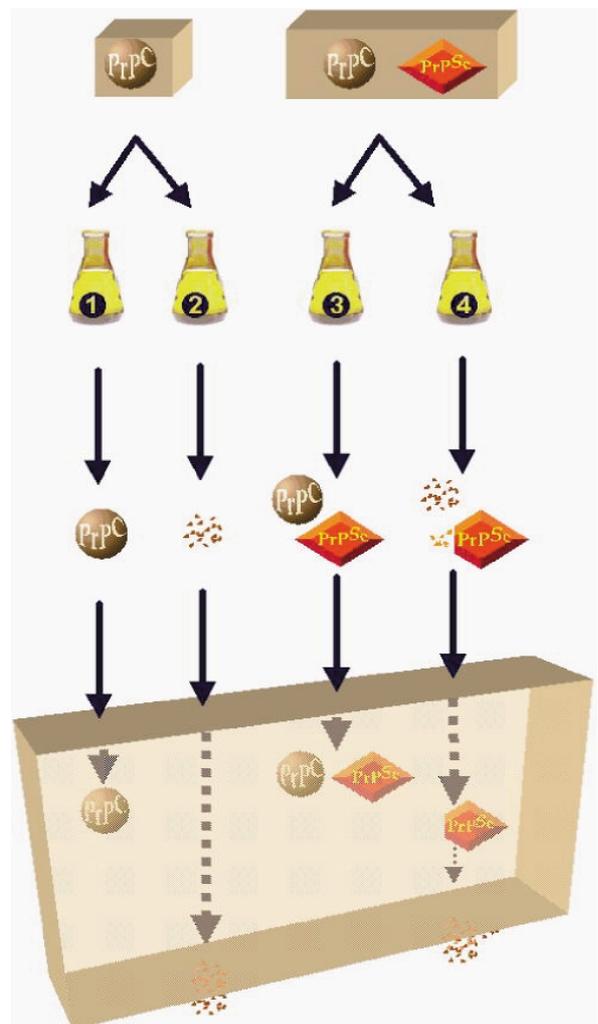
Fester Abfall ist in autoklavierbaren Abfallbehältern aufzubewahren. Die vollen Behälter werden zunächst autoklaviert und dann verbrannt. Die Autoklavierbedingungen sind mit 18 Minuten bei 134-138 °C deutlich höher als bei der Entsorgung von Müll aus normalen gentechnischen Arbeiten, bei dem 20 min bei 120°C zu Inaktivierung biologischer Gefahrenquellen völlig ausreicht. Flüssige Abfälle werden in

Autoklavierbehältern aufbewahrt, die zur Hälfte mit 2 mol/l Natriumhydroxidlösung gefüllt sind. Die vollen Behälter werden dann ebenfalls 18 min bei 134-138 °C autoklaviert. Der Grund für diese Vorsichtsmaßnahmen liegt in der ungewöhnlichen Stabilität des BSE-Erregers: Das pathogene Prionprotein ist thermisch und chemisch sehr viel stabiler als gesunde zelluläre Prionproteine und es wird vermutet, dass es unter Umständen Jahrzehnte im Boden überdauern kann.

Diese Sicherheitsmaßnahmen gewährleisten nach dem heutigen Stand des Wissens einen optimalen Schutz

Abb. 1
Probenaufbereitung und Gelelektrophorese beim Prionics-Check.

Pro Tier wird eine Gewebeprobe entnommen, aus der zwei Analysen angefertigt werden. Die Proben 1 und 2 kommen aus einem gesunden Tier und enthalten nur zelluläres PrPC, während die Proben 3 und 4 aus einem BSE-infizierten Tier entnommen wurden und deshalb neben dem PrPC auch die pathogene Isoform PrPSc enthalten. Pro Tier wird eine der beiden Analysenproben mit Proteinase K verdaut (Probe 2 und 4). Die andere dient jeweils als Kontrolle und wird nicht mit Proteinase K behandelt (Probe 1 und 3). Durch Gelelektrophorese werden die Proteine der Größe nach aufgetrennt: Unverdaute Prionproteine sind sehr groß und wandern nur ein kleines Stück in das Gel (Spur 1 und 3). Vollständig verdaute Prionproteine sind so klein, dass sie wieder aus dem Gel herauswandern (Spur 2 und 4). Das Protease-resistente pathogene PrPSc-Fragment in Spur 4 ist kleiner als die unverdaute Prionproteine in Spur 3 und wandert in die untere Hälfte des Gels.



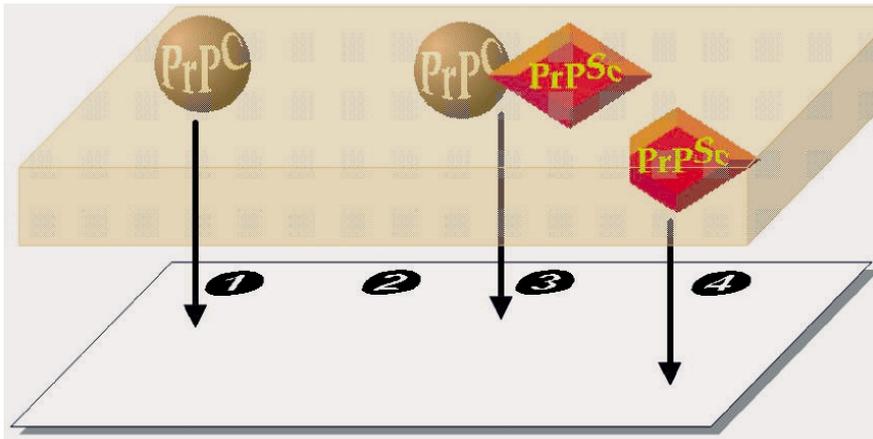
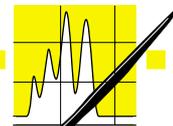


Abb. 2
Prionics-Check: Der Transfer der Proteine vom Gel auf eine Membran wird „Blot“ genannt. Dieser Arbeitsschritt ist namensgebend für das „Western Blot“-Verfahren. Die Proben 1 und 3 wurden nicht verdaut und befinden sich nach dem Transfer in der oberen Hälfte der Membran. Die Probe 2 wurde vollständig verdaut, daher wird gar kein Prionprotein auf die Membran transferiert. Die Probe 4 enthält Protease-resistente PrP^{Sc}-Fragmente und wird auf die untere Hälfte der Membran „geblottet“.

des Laborpersonals. Selbstverständlich darf nur speziell geschultes Personal (inklusive Reinigungskräfte) ein Labor der Sicherheitsstufe 3 betreten, in dem die BSE-Erreger nachgewiesen werden.

Aktuelle Nachweisverfahren

Für die Untersuchungen von Schlachtkühen auf BSE sind derzeit drei Schnelltestverfahren auf dem Weltmarkt käuflich erwerblich. Der weltweit erste Hersteller im Jahre 1997 war die Firma Prionics aus der Schweiz, deren Test „Prionics-Check“ auch in Deutschland amtlich zugelassen ist. Im Jahr 2000 brachte die US Firma Bio-Rad ihren Test „Platelia-BSE-Test“ auf den Markt. Auch dieser Test darf in Deutschland verwendet werden. Keine amtliche Zulassung in Deutschland hat hingegen das Testsystem der Firma Enfer Scientific aus Irland, deren Testprinzip im wesentlichen dem „Platelia BSE-Test“ von Bio-Rad entspricht. Deshalb wird dieser Test im vorliegenden Artikel nicht weiter berücksichtigt.

Probenvorbereitung

Alle derzeit verwendeten Schnelltestverfahren finden post mortem, also am toten Rind statt. Nach dem Abtrennen des Kopfes vom Schlachtkörper wird im Schlachthaus mit einem speziellen Instrument eine Probe des Stammhirns entnommen und in ein Probengefäß überführt, das in das Un-

tersuchungslabor versandt wird. Für die nachfolgende Untersuchung ist der Zustand des Untersuchungsmaterials von entscheidender Bedeutung: Ist die Probe von schlechter Qualität wird es sehr viel länger dauern, bis eine Diagnose erstellt werden kann und die Wahrscheinlichkeit für ein nicht eindeutiges Analysenergebnis steigt.

Im Untersuchungslabor werden aus einer genau definierten Region des Stammhirns, der Obex-Region, je nach verwendeten Schnelltestverfahren ein bis zwei 350 mg bis 500 mg wiegende Gewebeprobe herausgeschnitten. Die Hirngewebestücke werden in etwas Flüssigkeit mit einem Mixer zerkleinert und anschließend homogenisiert.

Im Hirngewebe-Homogenisat gesunder Rinder befindet sich ganz normales zelluläres Prionprotein (PrP^{cellular}, PrP^C). BSE-erkrankte Rinder besitzen sowohl gesundes PrP^C als auch falsch gefaltetes – und deshalb pathogenes – Prionprotein (PrP^{Scarpie}, PrP^{Sc}) [4]. Ideal wäre es, wenn man zwei Antikörper zur Verfügung hätte, die jeweils spezifisch an PrP^C oder PrP^{Sc} binden. Trotz intensiver Forschung konnten diese Antikörper nicht gefunden werden. Stattdessen hat man Antikörper gefunden, die sowohl PrP^C als auch PrP^{Sc} erkennen, d.h. der jeweils verwendete monoklonale Antikörper erkennt spezifisch das Prionprotein, allerdings beide möglichen Konformationen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, zunächst PrP^C aus dem

Homogenisat zu entfernen, um anschließend PrP^{Sc} durch Antikörperbindung nachzuweisen. Der Nachweis von PrP^{Sc} gilt als Nachweis einer BSE-Erkrankung. Kann kein Signal detektiert werden, ist das Rind gesund. Wird das zelluläre Prionprotein nicht vollständig aus dem Homogenisat entfernt, erhält man auf alle Fälle ein positives Testergebnis, obwohl das Rind unter Umständen gar nicht erkrankt ist. Die zwei häufigsten Fehlerquellen in der BSE-Analytik sind demnach schlechte Qualität des Probenmaterials und unvollständige Entfernung des gesunden Prionproteins (PrP^C).

Zur Abtrennung der beiden Prionprotein-Isoformen macht man sich deren unterschiedliches Verhalten gegenüber Proteasen zunutze. Proteasen sind Eiweiß-spaltende Enzyme d.h. sie bauen Proteine ab bzw. „verdauen“ sie. Während das 33 - 35 kDa große zelluläre Prionprotein von Proteasen leicht abgebaut wird, wird vom gleichgroßen PrP^{Sc} nur ein kleines, N-terminales Peptid von 70 Aminosäuren abgeschnitten. Das verbleibende 27 - 30 kDa große PrP^{Sc}-Fragment ist resistent gegen den Abbau durch Proteasen. Dieser Vorgang ist in Abb. 1 grafisch dargestellt. Das Protease-resistente PrP^{Sc}-Fragment wird mit den heute zur Verfügung stehenden Schnelltests nachgewiesen.

Die Probenaufbereitung ist bei allen verwendeten BSE-Schnelltestverfahren im wesentlichen identisch: Die homogenisierte Hirnprobe wird mit Verdauungsenzymen wie Proteinase K bei 37°C behandelt. Dadurch wird das normale Prionprotein abgebaut, so dass nur noch das BSE-spezifische Prionprotein in der Probe verbleibt. Auch die Detektion erfolgt bei den verwendeten Schnelltests ähnlich: Das pathogene Prionprotein wird von einem Antikörper erkannt, an dem ein Enzym gekoppelt ist, das nach Substratzugabe ein Signal erzeugt, das gemessen werden kann. Der Unterschied zwischen den Schnelltests liegt vor allen Dingen in dem Verfahren, wie der Antikörper an sein Zielmolekül, dem PrP^{Sc}-Fragment, gebracht wird.

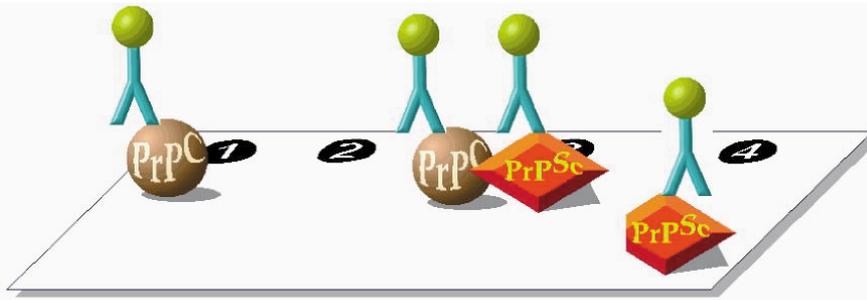


Abb. 3
Immunologische Detektion der Prionproteine auf der Membran beim Prionics-Check
 Ein monoklonaler Antikörper erkennt die Prionproteine (PrP^c, PrP^{Sc} und das PrP^{Sc}-Fragment) und bindet daran. An den Antikörper ist ein Enzym gekoppelt, das durch den gelben Kopf der Antikörper symbolisiert ist. Nach Substratzugabe katalysieren die Enzyme eine chemilumineszente Reaktion, bei der Licht freigesetzt wird. Diese Lichtfreisetzung wird durch Auflegen eines Röntgenfilms sichtbar: In Spur 2 wird kein Signal zu sehen sein, weil keine Prionproteine vorhanden sind. Das Signal in Spur 4 liegt im unteren Bereich der Membran, die Signale in Spur 1 und 3 liegen deutlich höher.

Prionics-Check

Die Schweizer Firma Prionics, eine ehemals 30 Personen Ausgründung der Universität Zürich aus dem Jahr 1997, spürt die BSE-Erreger bzw. das 27 - 30 kDa große PrP^{Sc}-Fragment mit Hilfe einer Methode auf, die „Western Blot“ heißt [5]. Die zu untersuchenden Proben werden auf ein Gel aufgetragen und ein elektrisches Feld angelegt. Die kleinen Proteine wandern im Gel schneller zum Pluspol (Anode) als große Proteine, die aufgrund ihrer Größe im geleeartigen Material langsamer wandern. Nach einer gewissen Zeit wandern die kleinen Fragmente des abgebauten normalen Prionproteins unten aus dem Gel hinaus, während Protease-resistente „angeknabberte“ PrP^{Sc}-Fragmente sich in der unteren Hälfte des Gels befinden. Unverdaute PrP^c und PrP^{Sc} wandern am langsamsten im elektrischen Feld und befinden sich in der oberen Hälfte des Gels, was in Abb. 1 dargestellt ist. Nach der elektrophoretischen Trennung der Proteine wird das Gel auf eine Membran gelegt und die Proteine durch das Anlegen eines elektrischen Feldes auf die Oberfläche dieser Membran transferiert. Dieser Arbeitsschritt ist in Abb. 2 veranschaulicht.

Die auf der Membranfläche haftenden, „immobilisierten“, Prionproteine können nun mithilfe von spezifischen Antikörpern nachgewiesen werden, die nur an Prionproteine spezifisch binden. Dieses wird in Abb. 3 verdeutlicht. Unspezifisch an der Membran haftende Antikörper werden anschließend gewaschen. Die verbleibenden spezifisch gebundenen Antikörper können sehr leicht detektiert werden, weil sie

an spezielle Enzyme gekoppelt sind. Nach Zugabe von geeigneten Chemikalien erzeugen diese an der Stelle der Membran eine Lichtemission, an denen sich die Prionproteine befinden. Das zu messende Signal wird über Chemilumineszenz erzeugt und kann durch Auflegen eines Röntgenfilms detektiert werden. Ein typisches Analyseergebnis für ein BSE-infiziertes und ein nicht-infiziertes Tier ist in Abb. 4 zu sehen.

Der Grund für die hohe Zuverlässigkeit des BSE-Schnelltests Prionics-Check liegt in dem internen Kontrollsystem, das darüber wacht, dass bei jeder einzelnen untersuchten Probe der vollständige Abbau von normalem

Prionprotein erfolgt ist. Auf diese Weise wird überprüft, dass wirklich nur das verdauungsresistente Fragment des BSE-spezifischen Prionproteins detektiert wird. Die Identifikation erfolgt über die Ermittlung der für das Fragment spezifischen Position auf der Membran im Vergleich zu der unverdauten Probe, die als Kontrolle ebenfalls detektiert wird. Die Identifikation über die Fragmentgröße entfällt bei dem Platelia-BSE-Test, weil dieser ein anderes Testverfahren verwendet.

Platelia-BSE-Test

Die US-amerikanische Firma Bio-Rad, einer der großen weltweit agierenden Biotechnologie-Giganten, spürt BSE Erreger bzw. das 27 - 30 kDa große PrP^{Sc}-Fragment mit Hilfe einer Methode auf, die ELISA, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, heißt.

Nach der Probenvorbereitung, die in der ersten Zeile der Abb. 5 dargestellt ist, erfolgt keine zeitintensive Elektrophorese, sondern eine schnelle Aufkonzentrierung des PrP^{Sc}-Fragmentes – grafisch dargestellt in der zweiten Zeile der Abb. 5. Die Proben werden nach der Proteinkinase K Behandlung ausgefällt und in 50µl Volumen aufgenommen. Durch die Reduzierung des Volumens von 1000 µl nach der Proteinkinase K Behandlung auf nunmehr 50 µl wird die Konzentration des nachzuweisenden BSE-Erregers

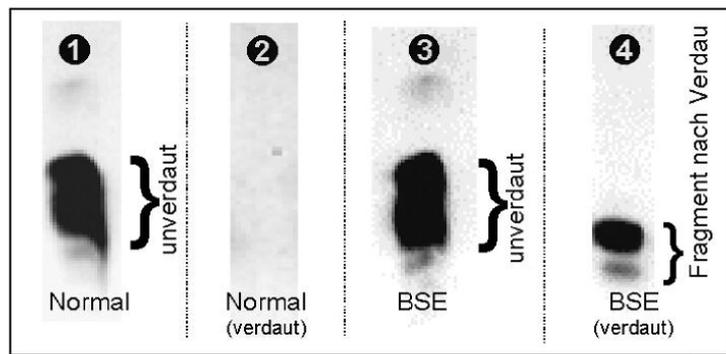


Abb. 4
Testergebnis beim Prionics-Check
 Aus dem ersten Tier stammen die Proben 1 und 2. Die Spur 1 beweist, dass im Probenmaterial Prionproteine vorhanden sind. Nach Protease-Verdau können keine Prionproteine detektiert werden: Spur 2 ist ohne Signal. Die im Probenmaterial vorhandenen Prionproteine waren also alle zellulärer Natur und es konnten keine Protease-resistenten, pathogenen PrP^{Sc} detektiert werden. Eine BSE-Infektion ist nicht nachweisbar, „das Tier ist also gesund“. Die Proben 3 und 4 stammen aus einem anderen Tier. Die Spur 3 beweist, dass im Probenmaterial Prionproteine vorhanden sind. Auch nach einem Protease-Verdau können in Spur 4 Prionproteine detektiert werden. Dieses sind Protease-resistente, pathogene PrP^{Sc}-Fragmente. Das Tier ist also BSE-infiziert, weil es neben den „gesunden“ zellulären Prionproteinen auch die pathogenen PrP^{Sc} besitzt. Die Identifikation erfolgt über den Größenvergleich: Die Protease-resistenten PrP^{Sc}-Fragmente in Spur 4 sind kleiner und liegen deshalb tiefer auf der Membran als die unverdauten Prionproteine in Spur 3.

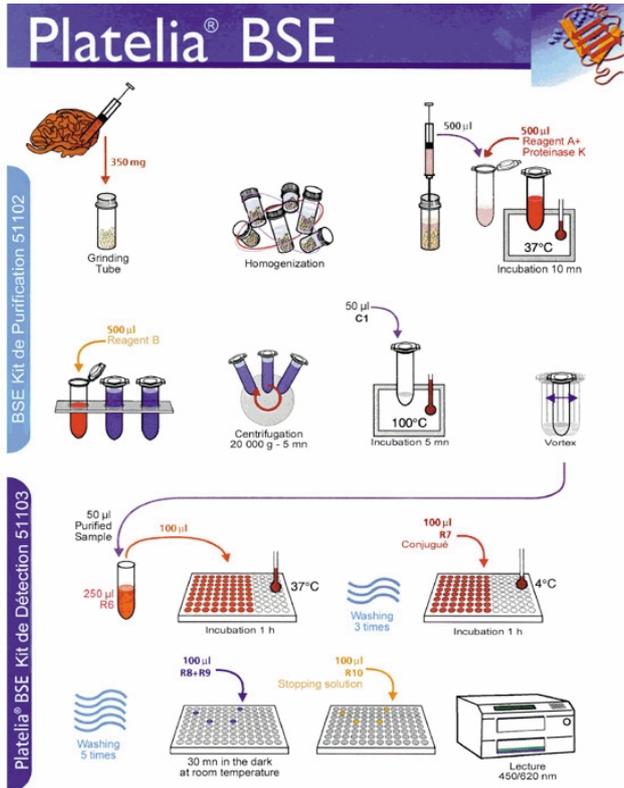


Abb. 5
Sandwich-Immuno-Assay von der Firma Bio-Rad

1. Zeile: Probenentnahme und Proteinkinase K - Verdau zellulärer Proteine. Das Protease-resistente PrP^{Sc} bleibt übrig, die anderen Proteine werden verdaut.

2. Zeile: Aufkonzentrierung der Proben. Das PrP^{Sc}-Fragment ist in nur noch 50 µl gelöst

3. Zeile: Sandwich-Bildung. Die Proben werden auf eine mit Antikörper beschichtete Platte aufgetragen. Nach dem Waschen bindet ein 2. Antikörper am PrP^{Sc}-Fragment.

4. Zeile: Kalorimetrische Detektion der PrP^{Sc}-Fragmente. Pro Platte werden vier Negativkontrollen und eine Positivkontrolle aufgetragen.

um den Faktor 20 erhöht, daher wird Platelìa oft als der sensitivste Schnelltest beschrieben. Voraussetzung für ein fehlerfreies Analyseergebnis ist jedoch die vollständige Homogenisierung der ausgefallenen Proteine. Wenn das PrP^{Sc}-Fragment nicht wieder in Lösung gebracht werden kann, drohen falsch-negative Analyseergebnisse. Deshalb werden die Proteinlösung bei 100°C für 5 min aufgeköcht und hinterher kräftig geschüttelt, „gevortext“. Die unvollständige Homogenisierung nach der Volumenreduktion ist eine wichtige Fehlerquelle in diesem Schnelltestverfahren. Wie in Zeile 3 der Abb. 5 zu erkennen ist, wird die aufkonzentrierte Probe umgepuffert und als Doppelbestimmung auf eine Testplatte aufgetragen. Die Platte ist mit einem monoklonalen Antikörper gegen das PrP^{Sc}-Fragment beschichtet, an dem Prionproteine spezifisch binden. Unspezifisch gebundene Proteine werden in den drei folgenden Waschstritten entfernt.

Anschließend wird ein zweiter monoklonaler Antikörper gegen das PrP^{Sc}-Fragment zugegeben, an den ein spezielles Enzym gekoppelt ist. Jedes PrP^{Sc} wird folglich über zwei Antikörperbindungen identifiziert: Mit dem ersten Antikörper wird das Prionprotein auf

der Platte immobilisiert, mit dem zweiten Antikörper wird ein Enzym namens Peroxidase an das PrP^{Sc} gebunden. Man spricht von einem „Sandwich“-Aufbau: Antikörper – pathogenes Prionprotein – Antikörper.

Wie in der letzten Zeile der Abb. 5 zu erkennen ist, wird in den folgenden 5 Waschstritten unspezifisch gebundener Antikörper von der Platte entfernt. Anschließend wird der verbleibende, spezifisch gebundene Antikörper durch Inkubation mit einem Substratlösungsgemisch nachgewiesen. Die Peroxidase setzt ein spezifisches Substrat um, was zu einem gelben Farbumschlag führt. Nach 30 min wird die Reaktion beendet und die Gelbfärbung im Photometer gemessen. Beim Platelìa BSE Testsystem erfolgt der Nachweis kalorimetrisch, beim Prionics-Check hingegen chemilumineszent.

■ Ausblick auf zukünftige BSE-Testverfahren

Beide in Deutschland anerkannten Testverfahren haben ihre Qualität in der Praxis bewiesen. Neue Testverfahren müssen sich daran messen lassen. Die Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH hat bei der europäischen Patentbehörde ein Verfahren zur Prüfung auf BSE am

lebenden Tier angemeldet. Über Details des Schnelltestes hüllt sich Vetmedica bislang in Schweigen. Das Grundprinzip ist aber, dass nicht der BSE-Erreger selbst, sondern sogenannte „Marker“ im Blut nachgewiesen werden. Man glaubt, dass sich diese Marker nicht im Blut gesunder Tiere sondern nur im Blut BSE-infizierter Tiere befinden. Dieses ELISA-Testverfahren funktioniert ähnlich wie der Platelìa BSE Test. Die Praxis wird zeigen, ob dieser indirekte Test am lebenden Tier ähnlich zuverlässig ist wie die heute anerkannten Testverfahren.

Ein anderes Testverfahren zum Nachweis einer BSE-Erkrankung am lebenden Tier wird derzeit von der Firma Evotec aus Hamburg entwickelt. Durch Zweifarben-Fluoreszenz-Kreuzkorrelations-Spektroskopie sollen die bei Prionenerkrankungen auftretenden Proteinaggregate aus der Rückenmarksflüssigkeit nachgewiesen werden. Dieser Ansatz des direkten Nachweises am lebenden Tier ist mit viel pfiffiger High-Tech verbunden und klingt sehr vielversprechend, wenn das System robust genug ist.

Bleibt zu hoffen, dass im Interesse des Verbrauchers die Möglichkeiten der Qualitätskontrollen für Lebensmittel weiter ausgebaut werden. Ein wirksamer Schutz wird aber erst dann möglich sein, wenn die Infektionswege aufgedeckt werden. Dabei ist vor allem die Toxikologie gefragt, um die Bevölkerung realistisch über die Gefahren durch den Verzehr von infizierten Fleisch zu informieren.

Literatur

- [1] <http://mww.de/krankheiten/prionenkrankheiten/bse/html>
- [2] S. Donner (2001), Nachrichten aus der Chemie, 49, 02, 158-160
- [3] <http://de.bio-rad.com/bsetest.html>
- [4] S. Marotzki (2001), Biologie der Infektionen: Vom Fadenwurm über HIV zu BSE, vorherige CLB-Ausgabe
- [5] <http://prionics.com>

Biologische „Elektrolyse“ durch Mikroalgen

Dr. Röbbe Wünschiers, Uppsala University, Dept. Physiol. Botany, Uppsala, Schweden

Einige Mikroalgen können die Energie des Sonnenlichtes nutzen, um Wasser, wie bei der Elektrolyse, in Wasserstoff und Sauerstoff zu zerlegen. Im vergangenen Jahr wurden vor allem in den USA Forschungsergebnisse erzielt, welche einer möglichen technischen Anwendung der biosolaren Wasserstoffgewinnung neuen Auftrieb verleihen.



Die weltweiten zugänglichen Reserven an Energierohstoffen sind beschränkt. Die Vorräte an nicht erneuerbaren Energierohstoffen wie Kohle, Erdöl, Erdgas und Kernbrennstoffe wird auf rund 32400×10^{18} Joule (Etagoule) geschätzt. Dieser Betrag erscheint zunächst groß, wird aber erstaunlich klein, wenn man ihn den gegenwärtigen Weltenergieverbrauch von 390 Etagoule pro Jahr gegenüberstellt. Steinkohle wird voraussichtlich noch für 150 Jahre reichen, Erdöl, Erdgas und Uran dagegen werden schon in rund 50 Jahre verbraucht sein. In zunehmendem Maße wird Wasserstoff als ein ökologisch verträglicher und ökonomisch realisierbarer Energieträger diskutiert [1]. Mit vielen Pilotprojekten zeigt die Industrie ihre Entschlossenheit, an der Etablierung eines neuen Energiezeitalters mitzuwirken: wasserstoffbetriebene Busse in Erlangen, ein Brennstoffzellen-Blockheizkraftwerk in Hamburg, wasserstoffbetriebene Pkws von Daimler-Chrysler, BMW u.a., z.B. auf dem neuen Münchener Flughafen u.v.m.

Wasserstoff ist aber nur ein Energieträger: zu seiner Gewinnung wird Energie verbraucht. Aufgrund seiner großen Reaktionsfreudigkeit kommt Wasserstoff auf der Erde kaum ungebunden vor und es gibt somit keine natürlichen Lagerstätten, die erschlossen werden könnten. Daher muss der Wasserstoff über energieaufwendige Zerlegungsverfahren aus seinen Ver-

bindungen gewonnen werden. Klassischer Weise wird die Erzeugung unter Einsatz von Primär- oder von Sekundärenergieträgern unterschieden. Die primärenergetische Wasserstoffherzeugung erfolgt vor allem aus Kohlenwasserstoffen, vorwiegend Erdgas, Erdöl und Kohle. Die für die Zerlegung notwendige Energie wird in der Regel au-

totherm durch die Verbrennung eines Teils des Einsatzenergieträgers bereitgestellt. Über 96 % der gegenwärtigen weltweiten Wasserstoffproduktion von rund 500 Mrd. m^3 geht von fossilen Primärenergieträgern aus, was rund 2 % des Weltenergiebedarfs entspricht. Die sekundärenergetische Erzeugung von Wasserstoff erfolgt überwiegend

Abb. 1:

Am Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik der Universität Karlsruhe gewinnt man mit Hilfe eines Mikroalgen-Bioreaktors mathematische Modelle des Wachstumsverhaltens von Mikroalgen. Der Reaktor verfügt über eine Beleuchtungseinrichtung, die sich exakt hinsichtlich Helligkeit, Farbe sowie Helligkeitsfluktuation steuern läßt. Ein Prozessleitsystem ermittelt online Druck, Temperatur, Gaszusammensetzung, pH-Wert sowie Biomasse (Foto: Kickuth).



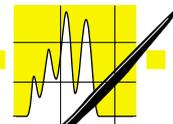
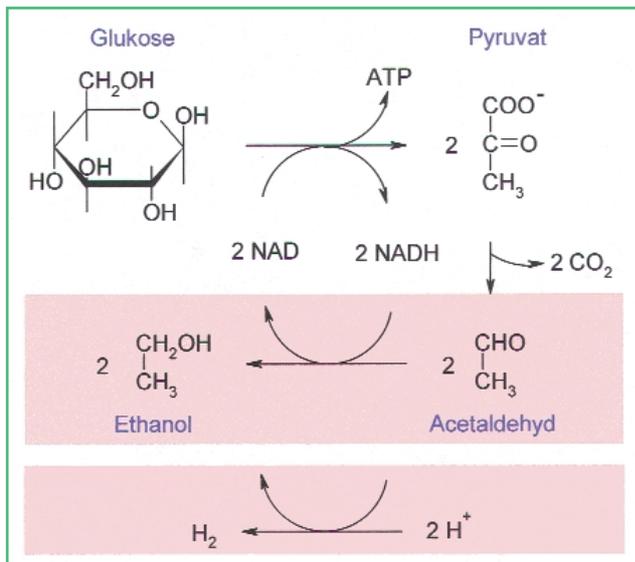


Abb. 2:

Bei der alkoholischen Gärung wird Glukose in Ethanol und Kohlendioxid umgewandelt. Rot unterlegt ist jene Redoxreaktion, bei der das NADH (Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid) regeneriert wird. Einige Bakterien regenerieren NADH im Zuge der Reduktion von Protonen, wobei Wasserstoff entsteht (untere Reaktionsgleichung).



aus Elektrizität mittels der Elektrolyse. Die Elektrolyse ist von der Art des eingesetzten Primärenergieträgers unabhängig und stellt somit das Standbein einer zukünftigen regenerativen Wasserstoffenergiewirtschaft dar. So kann der Strom aus Wasser-, Gezeiten- oder Windkraftwerken zur Wasserstoffherzeugung genutzt werden.

■ Einsatz von Sonnenenergie

Von besonderem Interesse ist die direkte Nutzung der Sonnenenergie zur Wasserstoffproduktion. Die derzeit dominierende Technik zur solaren Wasserstoffgewinnung ist die Photovoltaik. Hierbei wird mit Hilfe von Solarzellen Strom erzeugt, der genutzt wird, um Wasser elektrolytisch in Wasserstoff und Sauerstoffgas zu zerlegen. In Form von Wasserstoff ist die Energie des Sonnenlichtes gebunden und kann transportiert, gespeichert und mittels Brennstoffzellen in elektrische Energie rückverwandelt werden. Der Vorteil der Elektrolyse liegt auf der Hand: Das Ausgangsmaterial Wasser bedeckt über 70 % der Erdoberfläche und das Reaktionsprodukt der elektrokatalytischen (in Brennstoffzellen) oder direkten Oxidation (in Wasserstoffbrennern) von Wasserstoff ist wiederum Wasser. Doch hat die solar-elektrolytische Wasserspaltung auch Nachteile. Vor allem die hohen Produktionskosten und der energetische Aufwand für die Herstellung von Solarzellen führen dazu, dass diese Technik noch nicht kommerziell, sondern nur in subventionier-

ten Pilotanlagen Anwendung findet. Die Gesteuerungskosten für 1 kWh gasförmige Wasserstoffenergie betragen rund 5 Pfennig bei der Reformierung von Wasserstoff, 40 Pfennig bei der Elektrolyse unter Verwendung des derzeit vorherrschenden Strommixes und voraussichtlich rund 70 Pfennig beim Einsatz von Solarstrom [2].

■ Wasserstoff und Mikroorganismen

Eine andere Möglichkeit, die Sonnenenergie zur Gewinnung von Wasserstoff zu nutzen, bieten biologische Systeme. Den ersten Nachweis, dass Mikroorganismen Wasserstoff bilden können, erbrachte der deutsche Biochemiker Ernst Felix Immanuel Hoppe-Seyler Ende des 19. Jahrhunderts [3]. Die meisten Bakterien und Pilze, erzeugen Wasserstoffgas im Zusammenhang mit Gärungsprozessen. Bei der Gärung werden energiereiche, meist organische Verbindungen unter Energiefreisetzung oxidiert (Abb. 2). Die Elektronen werden dabei auf das biologisch universelle Redoxäquivalent NAD übertragen, das dadurch zu NADH reduziert wird. Ist annähernd alles NAD reduziert, so muss das NADH wieder zu NAD oxidiert, also regeneriert werden. Mit der Vielfalt an Mikroorganismen, die Substrate vergären können, finden wir auch eine entsprechende Vielfalt an Möglichkeiten, NADH zu regenerieren. Am häufigsten werden die Endprodukte des energieliefernden Oxidationsprozesses wieder

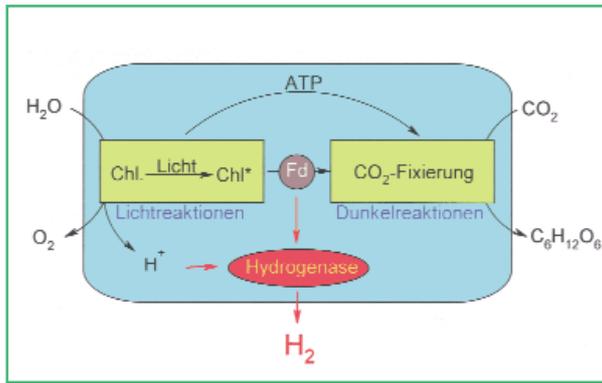
teilweise reduziert. Bei der alkoholischen Gärung wird beispielsweise Glukose in Acetaldehyd oxidiert, das dann zu Ethanol reduziert wird. Einige Bakterien können aber auch Protonen mit NADH reduzieren, was zur Bildung von Wasserstoff führt. Gärungsprozesse laufen nur unter Sauerstoffabschluss (Anaerobiose) ab und finden z.B. in Klärwerken Anwendung. Dort „vergärt“ ein Arsenal von tausenden verschiedenen Bakterienarten tausende von Kohlenstoffverbindungen und produziert dabei vornehmlich Kohlendioxid, Methan und Wasserstoff, ein Gemisch, das als Biogas bekannt ist.

Einige Mikroorganismen sind aber auch in der Lage, die Energie des Sonnenlichtes zur Produktion von Wasserstoff zu verwenden und Wasser als Edukt heranzuziehen: Algen und Cyanobakterien. Die Umwandlung von Sonnenenergie in chemische Energie und die Spaltung von Wasser in Protonen und Elektronen erfolgt während der Lichtreaktionen der Photosynthese. Die während der Photosynthese gebildete Reduktionskraft kann dann, unter bestimmten physiologischen Bedingungen, zur Reduktion von Protonen zu Wasserstoff verwendet werden.

■ Die Photosynthese

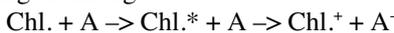
Grüne Pflanzen, Algen und einige Bakterienarten sind in der Lage, Photosynthese zu betreiben. Dabei nutzen sie die Strahlungsenergie der Sonne, um endergonische Reaktionen anzutreiben, mit deren Hilfe die Strahlungsenergie in chemische Energie umgewandelt wird und so dem Wachstum zur Verfügung steht. Auf diese Weise speichern die photosynthetisch aktiven Organismen weltweit ca. 3×10^{21} Joule pro Jahr in Form von Biomasse [4]. Diese von den Pflanzen seit Jahrtausenden gespeicherte Energie ist es auch, die wir derzeit in Form von fossilen Energieträgern wie Kohle, Erdöl und Erdgas nutzen.

Abb. 3:
Stark vereinfachte Darstellung der photosynthetischen Licht- und Dunkelreaktionen. Die Lichtabsorption und Energieumwandlung erfolgt durch das Chlorophyll (Chl.). Das FeS-Protein Ferredoxin (Fd) vermittelt Elektronen und ATP(Adenosintriphosphat)-Energie zwischen den Licht- und Dunkelreaktionen. Unter anaeroben Bedingungen ist die Hydrogenase aktiv und reduziert Protonen zu Wasserstoff, der frei wird. Die Stöchiometrie der Reaktionen gleicht dann der Elektrolyse von Wasser.



Biologische Wasserspaltung

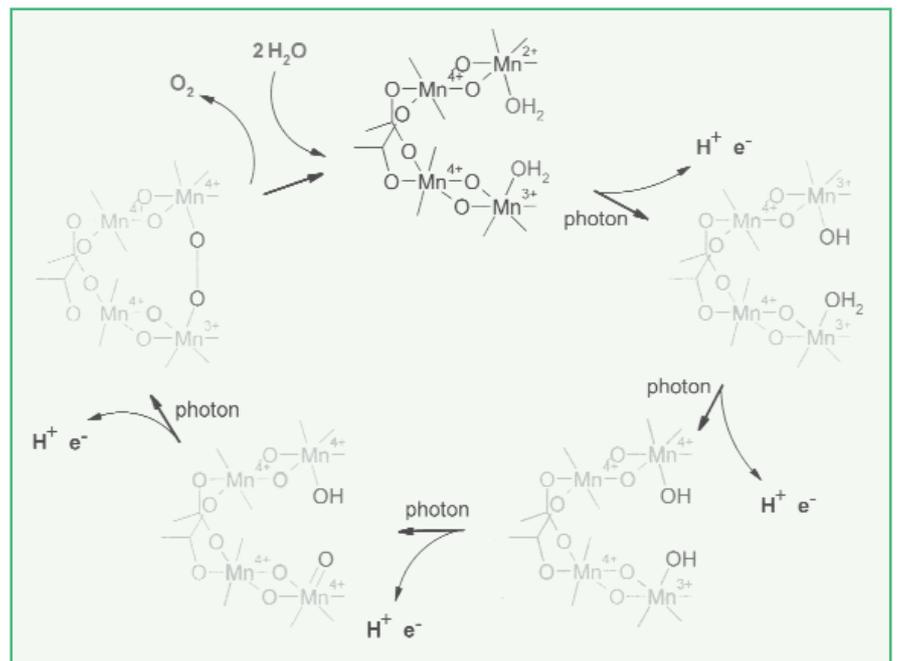
Der Gesamtprozess Photosynthese lässt sich in zwei funktionelle Teilschritte zerlegen: die Licht- und die Dunkelreaktionen (Abb. 3). Während der Lichtreaktionen wird das Licht von den grünen Pflanzenfarbstoffen, den Chlorophyllen, absorbiert [5, 6]. Durch die Absorption eines Photons wird ein Chlorophyllmolekül vom Grundzustand (Chl.) in einen angeregten Zustand (Chl.*) überführt. Innerhalb des Chlorophyllmoleküls geschieht dies durch die Anhebung eines π -Elektrons der konjugierten Doppelbindungen auf eine Schale mit höherem Energieniveau $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang). Der angeregte Zustand des Chlorophylls ist extrem instabil. Das angeregte Elektron ist bestrebt, möglichst schnell (Piko- bis Nanosekunden) wieder in den Grundzustand überzugehen. Dies geschieht in der Regel entweder durch die Abgabe von Wärme (Wärmedissipation) oder die Abgabe eines Photons (Fluoreszenz, Phosphoreszenz). In diesem Fall ist die Energie des absorbierten Photons verloren. Eine weitere Möglichkeit ist aber die Abgabe des angeregten Elektrons an einen geeigneten Akzeptor (A). Dies ist der bei der photosynthetischen Lichtreaktion stattfindende Primärprozess, die Ladungstrennung:

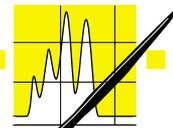


Der terminale Akzeptor der Lichtreaktionen ist ein FeS-Cluster-Protein, das Ferredoxin (Abb. 2). Die Elektronenlücke, die das Chl.⁺ zurücklässt, muss wieder geschlossen werden. Die Elektronen hierzu stammen aus der biologischen Oxidation von Wasser (Wasserspaltung).

tensiv wissenschaftlich bearbeitet. So auch die Frage, wie die lichtgetriebene Einelektronenreaktion der Photosynthese zu einem im Vergleich zu den Edukten (2 H₂O) vierfach oxidierten Produkt (O₂) führen kann. Insbesondere EXAFS(extended X-ray absorption fine structure)-spektroskopische Untersuchungen haben zu Modellen des zugrundeliegenden katalytischen Zentrums geführt (Abb. 4) [7]. Auf Grund seiner Form bzw. Struktur wird es als „offenes C“ bzw. „Dimer of Dimers“ bezeichnet. Es besteht aus zwei di(-oxo-verbrückten Mangan-Dimeren). Das tetranukleare Mangancluster ist in einem speziellen Multiproteinkomplex gebunden, das zum Photosyntheseapparat gehört. In Abb. 4 ist ein möglicher Reaktionsmechanismus angegeben, in welchem in vier Oxidations- und Lichtabsorptionsschritten die Spaltung von Wasser katalysiert wird [8]. Ausgehend von zwei Wassermolekülen führt dies zur Freisetzung von einem Sauerstoffmolekül, vier Protonen und vier Elektronen, die durch die Lichtreaktionen auf Ferredoxin übertragen werden.

Abb. 4:
Ein hypothetischer Reaktionszyklus des Manganclusters, der zur Lyse von Wasser in Sauerstoff, Protonen und Elektronen führt. Das tetranukleare Mangancluster hat eine "offene" C-Form. Die Arme des "C" werden je von di(-oxo-verbrückten Manganclustern gebildet. Wahrscheinlich sind nur die äußeren Manganionen an dem Reaktionsmechanismus beteiligt. Die Energie für die einzelnen Reaktionsschritte stammt von Photonen, die ein Chlorophyllmolekül oxidieren, dessen Oxidationskraft dann auf das Mangancluster wirkt.





AUFSÄTZE

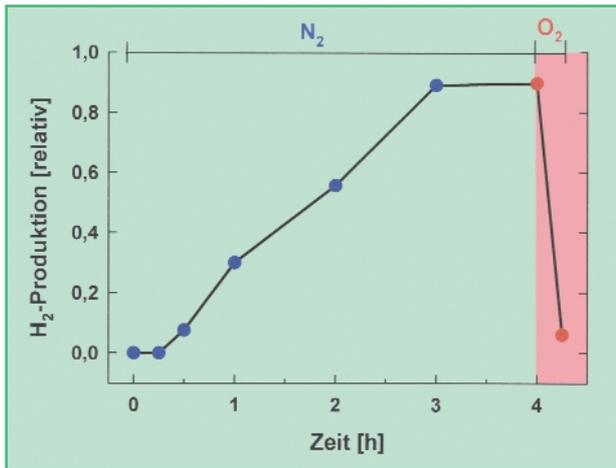


Abb. 5: Während der anaeroben Adaptation werden Algenkulturen, z.B. durch Stickstoffbegasung, von Sauerstoff befreit. Infolgedessen wird die Hydrogenase aktiviert, was sich in der lichtabhängigen Produktion von Wasserstoff widerspiegelt (die Ordinate gibt die Rate in relativen Einheiten an). Durch Sauerstoff wird die Photowasserstoff Produktion wieder gehemmt.



Sie sind in den meisten Fällen sehr sauerstoffempfindlich. Oft reicht schon ein kurzer Kontakt mit der Luft aus, um sie zu inaktivieren. Diese Sauerstoffempfindlichkeit ist das Kernproblem, das der biosolaren Wasserstoffherzeugung im technischen Maßstab im Wege steht. Daher wird zur Zeit unter größten Anstrengungen versucht, den Reaktionsmechanismus der Enzyme aufzuklären. Man erhofft sich daraus, das Prinzip der Sauerstoffhemmung zu verstehen. Zur näheren Charakterisierung im aktiven Zustand werden auf Grund der Sauerstoffempfindlichkeit bei den meisten Hydrogenasen deren Isolierung und alle anschließenden Untersuchungen unter Ausschluss von Sauerstoff durchgeführt, eine aufwendige und damit langwierige Vorgehensweise.

Um Aussagen über den Aufbau und den Reaktionsmechanismus treffen zu können, schließen sich an die Enzymisolierung vielfältige biochemische und biophysikalische Untersuchungen an. Für die Charakterisierung der Metalle des aktiven Zentrums werden vor allem ESR(Elektronen-Spin-Resonanz)-, AA (Atom-Absorptions)-, Mössbauer- und neuerdings FTIR(Fourier-Transformations-Infrarot)-spektroskopische Methoden angewendet.

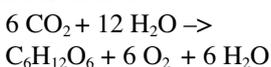
Hydrogenaseklassen

Besonders die Hydrogenasen aus Bakterien sind hinsichtlich ihrer katalytischen

Photowasserstoff

Die bislang beschriebenen photosynthetischen Teilschritte haben zur Bildung von Reduktionskraft in Form von reduziertem Ferredoxin, Protonen und Sauerstoff geführt. Um der Elektrolyse stoichiometrisch gleichzukommen, fehlt noch die Bildung von Wasserstoff.

Normalerweise wird die Reduktionskraft des Ferredoxins und die in Form von ATP gespeicherte Energie der Lichtreaktionen in den photosynthetischen Dunkelreaktionen dazu genutzt, Kohlendioxid zu Kohlenhydraten zu reduzieren, ein Vorgang, den wir als Kohlendioxidassimilation bezeichnen (Abb. 3). Der Prozess der Photosynthese lässt sich durch folgende Formel beschreiben:



In besonderen Fällen kann die Reduktionskraft aber auch der Reduktion von Protonen zu Wasserstoffgas dienen. Diese Reaktion, die auch als Photowasserstoffproduktion oder biosolare Wasserstoffproduktion bezeichnet wird, wurde bisher nur bei einigen Algenarten und in geringem Umfang auch bei einigen Cyanobakterienarten gemessen (die produzierten Wasserstoffmengen sind jedoch bei Cyanobakterien nur massenspektroskopisch nachweisbar und biotechnologisch irrelevant) [9]. Das Einzigartige der Photowasserstoffproduktion bei Algen ist die Kombination aus Wasserspaltung und Wasserstoffbildung. Die Protonen und Elektronen des Wasserstoffgases stammen letztlich aus dem Wasser. Am besten untersucht sind bislang die Pho-

towasserstoffproduktion der einzelligen Grünalgen Scenedesmus und Chlamydomonas.

Voraussetzung für die Wasserstoffbildung bei Grünalgen ist die Abwesenheit von Sauerstoff. Durch einen als anaerobe Adaptation bezeichneten Prozess, bei dem jeglicher Sauerstoff der Umgebung der Zellen entzogen wird, kann die lichtabhängige Wasserstoffproduktion induziert werden (Abb. 5) [9]. Bei geringen Lichtintensitäten laufen die Bildung von photosynthetischem Sauerstoff wie auch die Bildung von Wasserstoffgas simultan ab (Abb. 6). Bei höheren Lichtintensitäten führt der in der Photosynthese gebildete Sauerstoff zu einer Inaktivierung der Wasserstoffbildung.

Hydrogenasen

Warum ist die Photowasserstoffproduktion sauerstoffempfindlich? Die Hauptursache wird in der Sauerstoffempfindlichkeit des wasserstoffbildenden Enzyms, der Hydrogenase, gesehen. Hydrogenasen katalysieren die reversible Reduktion von Protonen zu Wasserstoff mit einem Redoxpartner wie dem Ferredoxin:

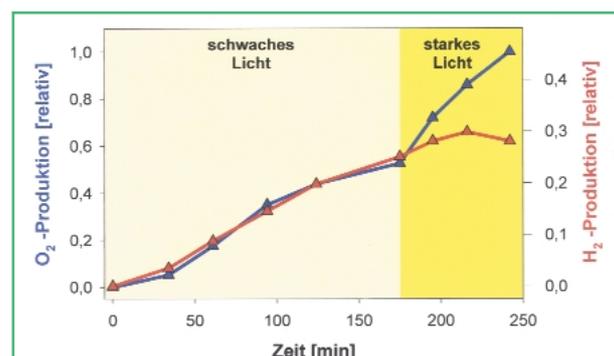


Abb. 6: Die Ordinate zeigen die Wasserstoff- bzw. Sauerstoffakkumulation einer anaerob adaptierten Algenkultur. Bei schwachem Licht werden beide Gase simultan gebildet. In starkem Licht wird die Photowasserstoffproduktion durch den photosynthetischen Sauerstoff gehemmt.

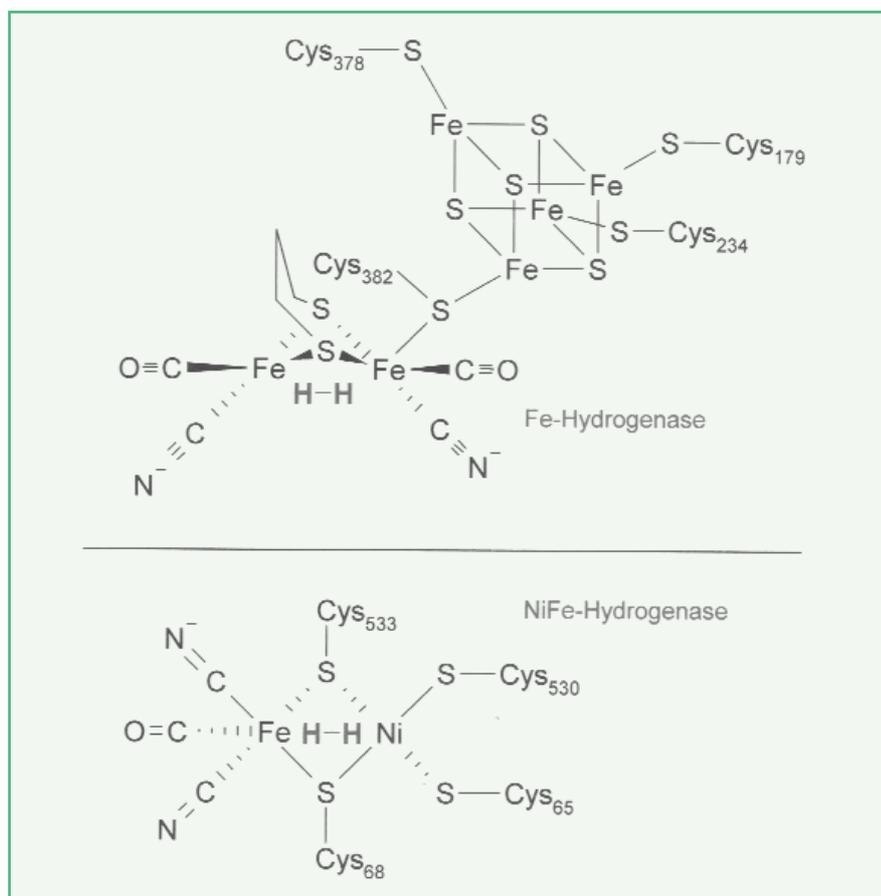


Abb. 7: Schematische Darstellung des Aufbaus des aktiven Zentrums von einer Fe- und einer NiFe-Hydrogenase. Es wird vermutet, dass das Wasserstoffmolekül mit dem binuklearen Metallzentrum interagiert. Erstaunlich ist das Vorkommen von Kohlenmonoxid (CO) und Cyanid (CN⁻) als natürliche Liganden des Metallzentrums.

lytischen Eigenschaften und molekularen Struktur schon weitgehend untersucht. Auf Grund des Vorkommens verschiedener Metalle im aktiven Zentrum werden zur Zeit vier Hydrogenasetypen unterschieden: Eisen-, Nickel-Eisen-, Nickel-Eisen-Selen- und metallfreie Hydrogenasen (die allerdings einen metallhaltigen Kofaktor für die Katalyse benötigen). Bei Algen sind bislang nur Fe- und NiFe-Hydrogenasen nachgewiesen worden. Aus Bakterien konnte von diesen beiden Enzymklassen die Kristallstruktur ermittelt werden [10, 11].

■ Das aktive Zentrum

Fe-Hydrogenasen zeigen die größte Sauerstoffempfindlichkeit, aber zugleich auch die höchsten Umsatzraten. Ihr aktives Zentrum wird als H-Cluster (H = hydrogen activating) bezeichnet und enthält sechs Eisenatome (Abb. 7). Bei NiFe-Hydrogenasen kommt neben Eisen auch Nickel im aktiven Zentrum

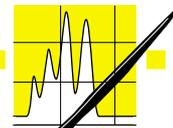
vor. Wegen ihrer etwas geringeren Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff und ihrer großen Verbreitung im Bakterienreich sind sie die zur Zeit am besten untersuchten Hydrogenasen. Auffallend ist das beiden Hydrogenaseklassen gemeinsame binukleare Metallzentrum, das im Falle der Fe-Hydrogenasen aus zwei Eisenionen und bei NiFe-Hydrogenasen aus einem Eisen- und einem Nickelion gebildet wird. Trotz der detaillierten Kenntnis der Strukturen ist über den Reaktionsmechanismus bisher wenig bekannt. Es wird vermutet, dass die Reaktion der Wasserstoffspaltung bzw. -bildung über ein Hydridion (H⁻) verläuft und die Metallionen der Polarisation der Wasserstoffbindung dienen. Es wird außerdem spekuliert, dass bei der Sauerstoffinhibition das Sauerstoffmolekül an das binukleare Metallzentrum bindet und somit das aktive Zentrum besetzt. Bemerkenswert an den katalytischen Zentren der Hydrogenasen ist

die Präsenz von Kohlenmonoxid (CO) und Cyanidionen (CN⁻) als Liganden der Metallionen. Diese, für die Zelle stark toxischen Verbindungen, treten nur selten natürlicherweise in Organismen auf.

Die Proteinmatrix, an der die aktiven Zentren über Sulfhydrylgruppen (-SH) der Aminosäure Cystein gebunden sind, enthalten in der Regel noch weitere FeS-Cluster, die dem Elektronentransfer mit Redoxpartnern der Hydrogenasen bewerkstelligen, während die Protonen über Aminosäurereste zur Proteinoberfläche gelangen. Der Wasserstoff selbst diffundiert vermutlich durch Kanal-ähnliche Poren durch die Proteinmatrix.

■ Funktion der Hydrogenasen bei Algen

Noch ist nicht zweifelsfrei geklärt, welche physiologische Rolle die Hydrogenasen bei Algen spielen, zumal sie nur bei einigen Algarten nachgewiesen werden konnten. Die evolutionären Vorläufer der Algen lebten in einer erdgeschichtlichen Epoche, in der es noch keinen Sauerstoff in der Atmosphäre gab. Zu dieser Zeit dominierten die Gase Kohlendioxid, Stickstoff, Wasserstoff und Methan. Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass sie zu dieser Zeit eine Enzymausstattung besaßen, die auch wasserstoffumsetzende Hydrogenasen mit einschloss. Während die Hydrogenasen damals wahrscheinlich essentieller Bestandteil des Stoffwechsels waren, scheint diese Enzymgruppe bei heutigen Algarten keine lebensnotwendige Rolle mehr zu spielen, da sie nur unter anaeroben Bedingungen in aktiver Form vorliegen. Ihre heutige Präsenz wird aber unterschiedlich diskutiert: Zum einen wird vermutet, dass es sich um ein phylogenetisches Relikt handelt, das keinem besonderen Evolutionsdruck mehr unterliegt. Einige Forschungsergebnisse deuten dagegen darauf hin, dass Algen durch die Bildung von Hydrogenasen einen Selektionsvorteil haben, wenn sie zeitweise anaerobe Bedingungen überdauern müssen. Besonders in stehenden Gewässern, einem typischen Lebensraum von Algen, besteht in größeren Tiefen zeitweise Sauerstoffmangel. Das Überleben in diesem Habitat könnte



AUFSÄTZE

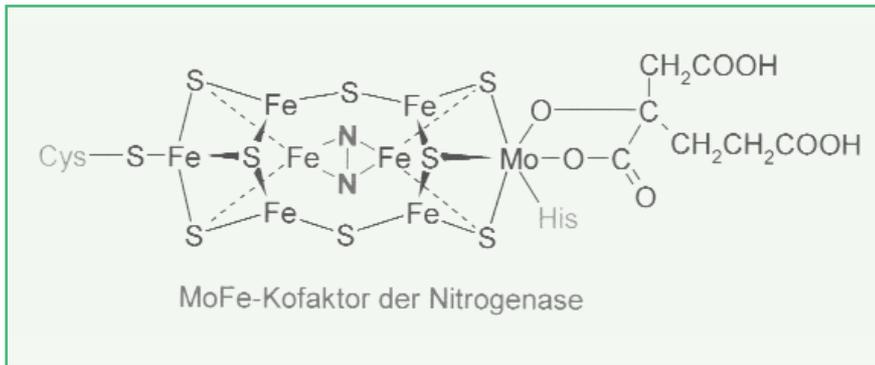
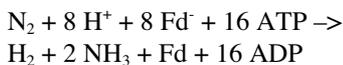


Abb. 8: Schematische Darstellung des Aufbaus des mit Stickstoff reagierenden aktiven Zentrums der Nitrogenase. Die postulierte Koordination des Stickstoffmoleküls vor seiner Zerlegung ist gekennzeichnet.

durch die Hydrogenasen erleichtert werden, da sie die Entsorgung überschüssiger und sich bevorzugt unter anaeroben Bedingungen anhäufenden Reduktionsäquivalenten in Form von Wasserstoff ermöglichen [12].

Nitrogenasen

Wie bereits erwähnt, ist die photobiologische Wasserstoffproduktion bei Cyanobakterien vernachlässigbar gering. Allerdings verfügen sie über einen anderen Mechanismus, größere Mengen Wasserstoff zu produzieren: die Stickstofffixierung. Anorganisch oder organisch gebundener Stickstoff ist Mangelware - insbesondere in dem größten Lebensraum der Cyanobakterien, den Weltmeeren. Dafür haben sie die Fähigkeit entwickelt, atmosphärischen Stickstoff zu fixieren. Das dafür verantwortliche Enzym heißt Nitrogenase und katalysiert die folgende Reaktion:



Wie bei der Photowasserstoffproduktion stammen die Elektronen in Form von reduziertem Ferredoxin (Fd) aus der Photosynthese und somit letztlich aus dem Wasser. Erfordert die Reduktion des Distickstoff-Moleküls angesichts dessen thermodynamischer Stabilität einen hohen Energiebedarf in Form von ATP sowie mindestens sechs Elektronen auf einem sehr negativen Redoxpotential ($<300 \text{ mV}$), so folgt aus der bekannten Reaktionsträgheit des Stickstoffs die Notwendigkeit leistungsfähiger Katalysatoren, eben der Nitrogenase, welche ebenfalls sauerstofflabil ist.

Entsprechend den Hydrogenasen werden auch Nitrogenasen nach ihrem Metallgehalt unterschieden. So gibt es Molybdän-Eisen-, Vanadium-Eisen- und Fe-Nitrogenasen. Wie der oben besprochene wasserspaltende Proteinkomplex, so besteht auch die Nitrogenase aus mehreren funktionellen Einheiten, deren Strukturen am Beispiel der MoFe-Nitrogenase aus dem Bakterium *Azotobacter vinelandii* weitgehend aufgeklärt werden konnten. Abb. 8 zeigt das für die Katalyse entscheidende aktive Zentrum. Über den Reaktionsmechanismus wiederum ist kaum etwas bekannt. Daher ist es nach wie vor unklar, weshalb Nitrogenasen mindestens ein Wasserstoffmolekül pro gebundenem Stickstoffmolekül bilden. Unter besonderen Umständen katalysieren die Nitrogenasen sogar ausschließlich die Bildung von Wasserstoff.

Obwohl die Nitrogenase sauerstoffempfindlich ist, können einige Cyanobakterien in Gegenwart von Sauerstoff Wasserstoff bilden, da sie morphologische Schutzvorrichtung besitzen (z.B. dicke Zellwände).

Normalerweise nehmen die Cyanobakterien den von der Nitrogenase gebildeten Wasserstoff durch eine uptake-Hydrogenase wieder auf, um die Energie zurückzugewinnen. Durch Genmanipulation ist es jedoch bereits gelungen, die uptake-Hydrogenase bei dem Cyanobakterium *Anabaena* zu inaktivieren und so die Wasserstoffausbeute erheblich zu erhöhen [14].

Bioreaktoren

Sowohl die Photowasserstoffproduktion durch Algen als auch die Stickstofffixierung der Cyanobakterien führen letztlich zur Bildung von Wasserstoffgas aus Wasser unter Verwendung der Lichtenergie der Sonne. Zur Zeit wird in mehreren Laboren der Welt versucht, diese Fähigkeit der Mikroalgen in Bioreaktoren auszunutzen. Die Maßstäbe der Reaktoren reichen dabei von mehreren hundert Millilitern bis zu Hektolitern und sind oft aus

WALDNER Labortechnologie

Das High-Tech Labor mit Zukunft
Immer einen gewaltigen Sprung voraus!

Bevor Sie planen, fragen Sie WALDNER nach dem modernsten Stand der Technik – *mc6!*

WALDNER Laboreinrichtungen GmbH & Co. KG
Haidösch 1 · D-88239 Wangen im Allgäu · www.waldner.de
Tel. +49 (0) 75 22 - 9 86 4 80 · Fax +49 (0) 75 22 - 9 86 4 18

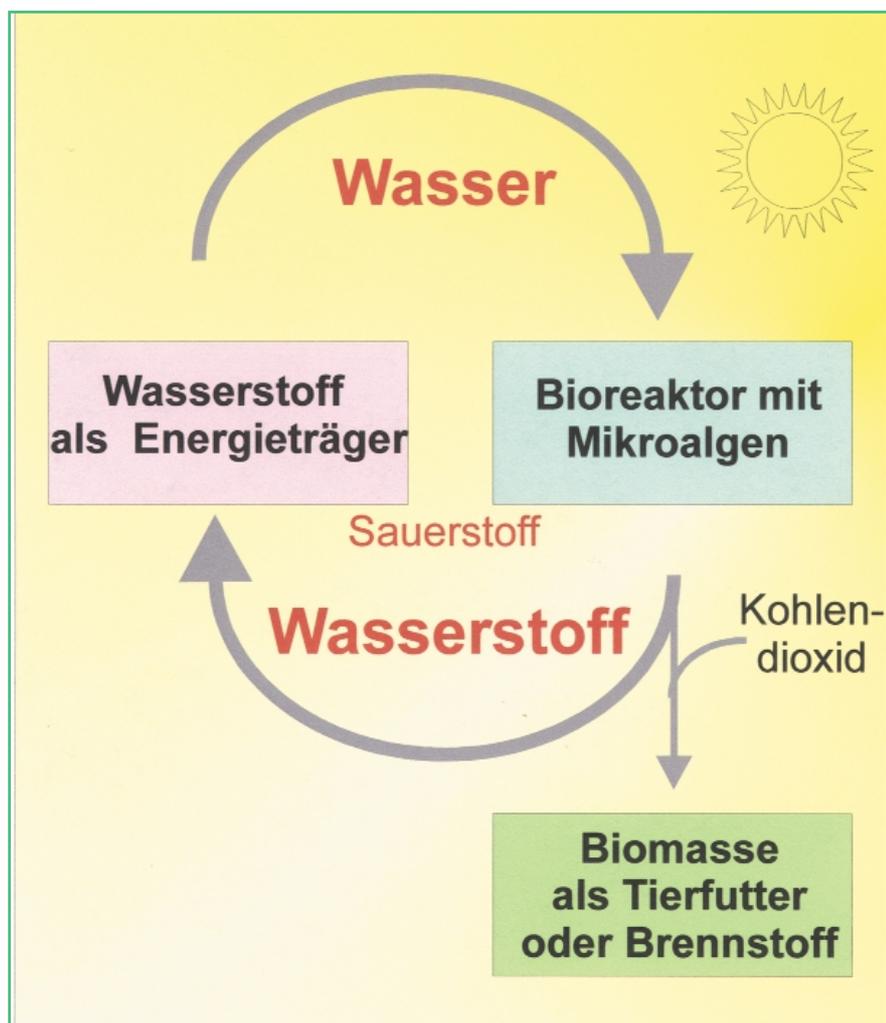


Abb. 9: Dieses Schema zeigt einen möglichen Beitrag der Photowasserstoffproduktion zur Energiegewinnung. Der Bioreaktor könnte mit Algen oder Cyanobakterien betrieben werden. Die anfallende Biomasse wäre als Tierfutter oder als Kohlendioxid-neutraler Brennstoff verwertbar.

Röhren oder Schläuchen aufgebaut, um die Zellen optimal mit Licht zu versorgen. Die Wasserstoffausbeuten aus Cyanobakterien sind noch sehr gering – auch unter Verwendung der oben beschriebenen Mutante ohne uptake-Hydrogenase. Sie liegen bei wenigen Millilitern Wasserstoffgas pro Liter Zellkultur. Die größten Erfolge wurden bislang mit Grünalgen erzielt.

Das Kernproblem liegt in der Sauerstoffempfindlichkeit der Photowasserstoffproduktion. Bislang wurde das Problem überwunden, indem die Algen zunächst im Dunkeln gehalten wurden: In Folge der Zellatmung wird der Sauerstoff verbraucht. Während der Belichtungsphase müssen dann chemische Reduktionsmittel wie z.B. Dithionit zugesetzt werden, damit der bei der Photosynthese entwickelte Sauerstoff

gebunden wird [15]. Auf diese Weise können von 100 ml Algenkultur im Optimalfall rund 10 ml Wasserstoffgas pro Stunde gewonnen werden. Nach etwa 3 h nimmt die Wasserstoffproduktion allerdings drastisch ab.

Ein vielversprechendes Verfahren wurde von Wissenschaftlern aus den USA entwickelt [16]. Sie hatten festgestellt, dass die Grünalge *Chlamydomonas* unter Schwefelmangel die photosynthetische Sauerstoffproduktion extrem reduziert und die Kulturen nach rund 24 h im Dunkeln anaerob sind. In einer nachfolgenden Belichtungsphase produzieren 800 ml Algenkulturen rund 100 ml Wasserstoff in 75 h. Das Bemerkenswerte an diesem System ist, dass es der Forschergruppe erstmals gelungen ist, kontinuierlich Photowasserstoff über mehrere Tage hinweg zu

produzieren. Obwohl die Wasserstoffausbeute nicht hoch ist, ist es ein großer Schritt in die richtige Richtung.

■ Energiequelle von Morgen?

Für die umweltschonende Gewinnung von Wasserstoff sollten Algen, die mit Hilfe der Sonnenenergie Wasserstoffgas bilden können, am besten geeignet sein. Denn nur ihre an die photosynthetische Wasserspaltung gekoppelte Wasserstoffbildung stellt ein zyklisches System dar, bei dem die Nutzung des Produktes (Wasserstoff) als Energieträger alleine wieder das Substrat der Reaktion (Wasser) freisetzt (Abb. 9). Die Frage, ob sich der Prozess der Photowasserstoffbildung durch Mikroalgen wirtschaftlich nutzen lassen wird, ist derzeit schwer zu beantworten. Das gegenwärtige Hauptziel ist, die Enzymreaktion in Algen durch gentechnische Methoden Sauerstoff-unempfindlicher zu machen. Auch ist es vorstellbar, dass durch gentechnische Manipulationen die Wasserstoffproduktionsrate erhöht werden kann, indem bspw. konkurrierende Reaktionen, wie die CO_2 -Reduktion, ausgeschaltet werden.

Man kann sicherlich nicht erwarten, dass wir in Zukunft Wasserstoff ausschließlich mit Mikroalgen produzieren. Es ist aber nicht ausgeschlossen, dass sie einen Beitrag leisten werden, so wie heute die Wasserkraft einen Beitrag zu unserer Stromversorgung leistet.

Literatur

- [1] Wünschiers R & Borzner S (1999) *CLB* 50: 141-146
- [2] Heinloth K (1997) *Die Energiefrage*, Vieweg Verlag, Braunschweig
- [3] Hoppe-Seyler F (1887) *Z Phys Chem* 11: 561-568
- [4] Bolton JR & Hall DO (1991) *Photochem Photobiol* 53: 545-548
- [5] Wünschiers R et al (1998) *CLB* 49: 464-469
- [6] Wünschiers R & Borzner S (1998) *CLB*: 49: 140-145
- [7] Nugent et al (2001) *BBA* 1503: 138-146
- [8] Hoganson CW & Babcock GT (1997) *Science* 277: 1953-1956
- [9] Schulz R (1996) *J Mar Biotech* 4: 16-22
- [10] Volbeda et al (1995) *Nature* 373: 580-587
- [11] Peters JW et al (1998) *Science* 282: 1853-1858
- [12] Wünschiers R et al (2001) *BBA*: 1503: 271-278
- [13] Georgiadis MM (1993) *Science* 257: 1653-1659
- [14] Tsygankov AA et al (1998) *FEMS Microbiol Lett* 162: 13-17
- [15] Wünschiers R (2000) *J Biol Educ* 34: 214-217
- [16] Melis A et al (2000) *Plant Physiol*. 122: 127-136

HPLC – SMB – OSMOMETRIE



Seit 1962 entwickelt und vertreibt KNAUER Osmometer und Systemlösungen für die Chromatographie. Das sind fast 40 Jahre Erfahrung im technisch-wissenschaftlichen Bereich – eine solide Grundlage für eine hohe und gleichbleibende Qualität. Das heißt aber auch fast 40 Jahre Erfahrung im Umgang mit unseren Kunden – Quelle für neue Ideen und Verbesserungen und damit Fortschritt. Aber so, wie sich Zeiten und Gewohnheiten ändern, so ändern sich Ansprüche. Es war stets unser Ziel, diesen wachsenden und sich fortwährend wandelnden Anprüchen gerecht zu werden und unsere Kunden mit zuverlässigen und bedarfsgerechten Produkten zu bedienen. Dieses Ziel werden wir auch im Jahr 2001 nicht aus den Augen verlieren, dafür sorgt unter anderem unser bereits 1996 eingeführtes Qualitätsmanagement gemäß DIN EN ISO 9001. KNAUER ist schon seit Jahren ein Begriff, wenn es um hochwertige und zuverlässige Geräte und Systeme für die Mikro-, analytische oder präparative HPLC geht. So reicht die Palette vom kleinsten HPLC-System der Welt, dem CHANCE-System, bis hin zur großen SMB-Produktionsanlage, CSEP® C912, für die Gewinnung von Wertstoffen von bis zu



CHANCE – Das kleinste HPLC-System der Welt



SMB-Produktionsanlage CSEP C912

1.000 kg/Jahr. Zwischen diesen „Bereichsgrenzen“, bietet KNAUER eine solide Vielfalt an zuverlässigen Analysensystemen sowohl für die Methodenentwicklung als auch für die Routine in nahezu allen Bereichen der chemischen Analytik und Qualitätssicherung; GLP-konform und softwaregestützt!

Ein weiteres, etabliertes Arbeitsgebiet von KNAUER ist die Osmometrie.



Etabliert: Osmometer

Prep 2001

Stand 42

KNAUER stellt in der Zeit vom 14. bis 16. Mai 2001 auf der Prep 2001 in Washington aus. Unser Standteam freut sich schon jetzt auf Ihren Besuch.

trie. Hier bietet das Unternehmen seit Jahren erfolgreich Osmometer für die Medizin, Physiologie, Chemie und die Polymerchemie an.

Wissenschaftliche Gerätebau
Dr. Ing. Herbert Knauer GmbH
 D- 14163 Berlin (Zehlendorf)
 Tel.: +49 (0)30 809 727 0
 Fax.: +49 (0)30 801 50 10
 E-Mail: info@knauer.net
 Internet: www.knauer.net

Trennung nach molekularer Größe

Dr. Christian Dauwe, Dr. Günter Reinhold, Polymer Standards Service GmbH, Mainz

Die chromatographische Trennung von Proteinen wird von der Art des Eluenten und der Porosität des Trenngels stark beeinflusst. Im Folgenden werden neue hydrophile Chromatographie-Phasen für die Trennung und Analyse von Proteinen nach molekularer Größe vorgestellt.



Proteine sind aufgrund ihrer vielfältigen - häufig katalytischen - Einsatzfelder in der Lebensmitteltechnik, Pharmazie und Biotechnik von erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung. Vor allem deshalb hat sich die Analytik von Proteinen zu einem wichtigen Betätigungsfeld von Naturwissenschaftlern im Bereich Qualitäts- und Prozesskontrolle sowie in Forschungsabteilungen entwickelt. Häufig verfährt man bei Proteinuntersuchungen in zwei Schritten, denen sich gegebenenfalls weitere Schritte, wie z. B. Eigenschafts/Funktionsprüfung der Proteine anschließen können. Die Proteine sollen während der Aufarbeitung und während der chromatographischen Trennung nicht denatu-

rieren, damit gegebenenfalls anschließende Eigenschafts und Funktionsprüfungen aussagekräftig bleiben. Deshalb sollen die Chromatographiesysteme (Säulenmaterial, Eluent,...) biokompatibel sein, d. h. sie sollen die Wirksamkeit des Proteins nicht verändern.

Die zwei wichtigsten Schritte einer Proteinanalytik sind:

- 1) Trennung/Fraktionierung nach Löslichkeit (Probenvorbereitung)
 - Fällung des Proteins, z. B. aus wässriger Lösung mit Ammoniumsulfat oder mit Alkohol.
- 2) Chromatographische Trennung
 - Hydrophobe Wechselwirkungs-Chromatographie (HIC)
 - Reversed Phase Chromatographie (RP)
 - Ionenaustauschchromatographie (IC)
 - Größenausschlusschromatographie (GPC bzw. SEC).

Die Fülle chromatographischer Separationsmethoden für Proteintrennungen/-analysen liegt in den komplexen

Eigenschaften dieser Moleküle begründet. Bei den Proteinen handelt es sich um polykondensierte Aminosäuren. Die Molmassen reichen von wenigen 1000 D bis zu mehreren 1000000 D. Die Seitengruppen der Aminosäureeinheiten sind aliphatisch lipophil, aromatisch lipophil, Phenole, Carbonsäuren oder Basen. Durch Einstellungen des Eluenten im Bezug auf Ionenstärke und des pH-Wertes oder mit organischen Zusätzen, auch Modifizier genannt, (z. B. Alkohole oder Acetonitril) werden die äußere Ladung (Polyanion-, Betain- oder Polykation-Struktur), die molekulare Größe (z. B. gemessen in Å) und die Löslichkeit dieser komplex aufgebauten Biopolymere eingestellt. Zugleich werden diese Parameter zur Steuerung der chromatographischen Trennung der Proteine verwendet.

Im hier vorliegenden Artikel werden wir auf die Trennung von Proteinen nach deren molekularer Größe eingehen. Hierfür müssen die zu untersuchenden Proteine gut löslich im chromatographischen Eluenten sein. Die Wechselwirkungen mit der stationären Phase werden durch entsprechende Eluenteinstellungen ausgeschlossen (Einstellung einer hohen Ionenstärke zur Unterdrückung ionischer Wechselwirkungen mit der stationären Phase oder Verwendung organischer Modifizier zur Unterdrückung lipophiler Adsorption an der stationären Phase).

GPC-Trennungen von Proteinen

GPC-Trennungen von Proteinen gelingen mit Proteinfractionen, die im GPC-Eluenten bzw. GPC-Laufmittel gut löslich sind. Diese Trennungen erfolgen streng nach molekularer Größe, sofern Wechselwirkungen mit der stationären Phase ausgeschlossen werden (Abb. 1). Die molekulare Größe der Proteine korreliert

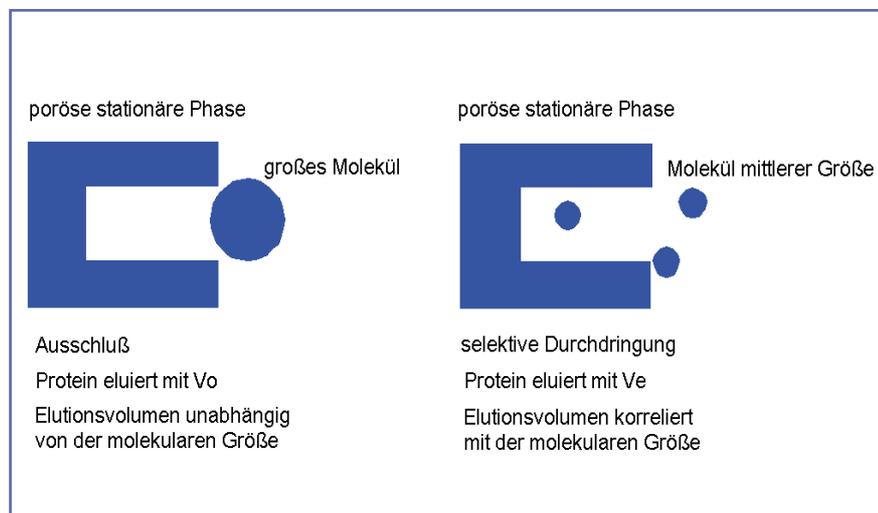
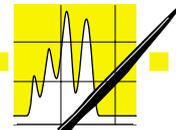


Abb. 1: GPC-Trennmechanismus unterschiedlich großer/voluminöser Proteine an porösen Gelmaterialien.



zwar mit deren Molmasse, diese Übereinstimmung ist aber aufgrund des komplexen Charakters der Proteine weniger ausgeprägt als bei Polysacchariden oder technischen Polymeren. Zudem lässt sich die molekulare Größe bzw. die Tertiärstruktur von Proteinen durch die Wahl des Lösungsmittels stark beeinflussen. Somit erwarten wir für unterschiedliche Lösungsmittel/Eluenten auch unterschiedliche chromatographische Ergebnisse. Die Untersuchung der Abhängigkeit der GPC-Separationsleistung vom gewählten Eluenten und der Porosität des GPC-Materials sind damit Ziele, auf die wir im Folgenden eingehen werden.

■ Stand der Technik und Entwicklungsziele

Für GPC-Proteintrennungen haben sich Polysaccharidphasen, Polymerphasen und hydrophil modifizierte Silicaphasen etabliert. Polysaccharidphasen weisen häufig eine geringe Druckstabilität auf. Dies bedingt teilweise geringe Lebensdauern der Säulen. Die benötigten geringen Flussraten (wegen der geringen Druckstabilität) bedingen häufig lange Analysenzeiten. Allerdings zeigen diese Polysaccharid-Gele häufig sehr hohe chromatographische Auflösungen. Bei einigen etablierten Polymer- und Silicaphasen treten aufgrund geringer

Druckstabilität ebenfalls häufig verkürzte Lebensdauern der GPC-Säulen auf. Hydrophil modifizierte Silicaphasen können bei hohen pH-Werten durch Silica-Abbau verändert werden.

Die Auswahl des geeigneten Eluenten für Protein-GPC-Analysen ist häufig schwierig. Es gilt, Wechselwirkungen zwischen dem Protein und der Säulenoberfläche auszuschalten. Etabliert haben sich insbesondere folgende Eluenten: Puffermischungen (pH 5-8) mit 0,1 oder 0,2 M NaCl, Puffermischungen mit SDS, sowie Wasser mit unterschiedlich hohen Anteilen organischer Eluenten (Acetonitril, Methanol). Aufgrund der Empfindlichkeit zahlreicher GPC-Säulenmaterialien und wegen der sehr unterschiedlichen chemischen bzw. Lösungseigenschaften von Proteinen kann die Methodenentwicklung dieser GPC-Trennungen komplex verlaufen.

Ziel unserer Untersuchung war die Entwicklung eines einfach handhabbaren und zudem robusten GPC-Materials für Proteinuntersuchungen inklusive der dazugehörigen Trennmethodenentwicklung. Die Entwicklungsziele in Stichworten:

- hohe Druckstabilität (>80 bar)
- geringer Säulen-Gegendruck durch monodisperse Gelpartikel

- geringer bzw. nicht feststellbarer Scherabbau großer Proteine durch monodisperse Gelpartikel
- hohe theoretische Bodenzahl durch 10- μ m-Gelpartikel (20-40.000 theort. Böden/m)
- große zugängliche Porenvolumina (>50 %) für hohe GPC-Separationsleistungen
- definierte Porengrößen zur Trennung unterschiedlich großer Proteine
- hohe pH-Wert-Stabilität
- GPC-Proteintrennungen in sauren Eluenten und auch bei hoher Salzfracht des Eluenten

Diese Ziele wurden mit der Neuentwicklung des GPC-Säulenmaterials für Proteintrennungen (PSS Novema™) erreicht. Details werden den folgenden Abschnitten präsentiert.

■ Experimentelles

GPC-System: Die Software PSS WinGPC 6.20 steuert das isokratische HP-1100-HPLC-System mit

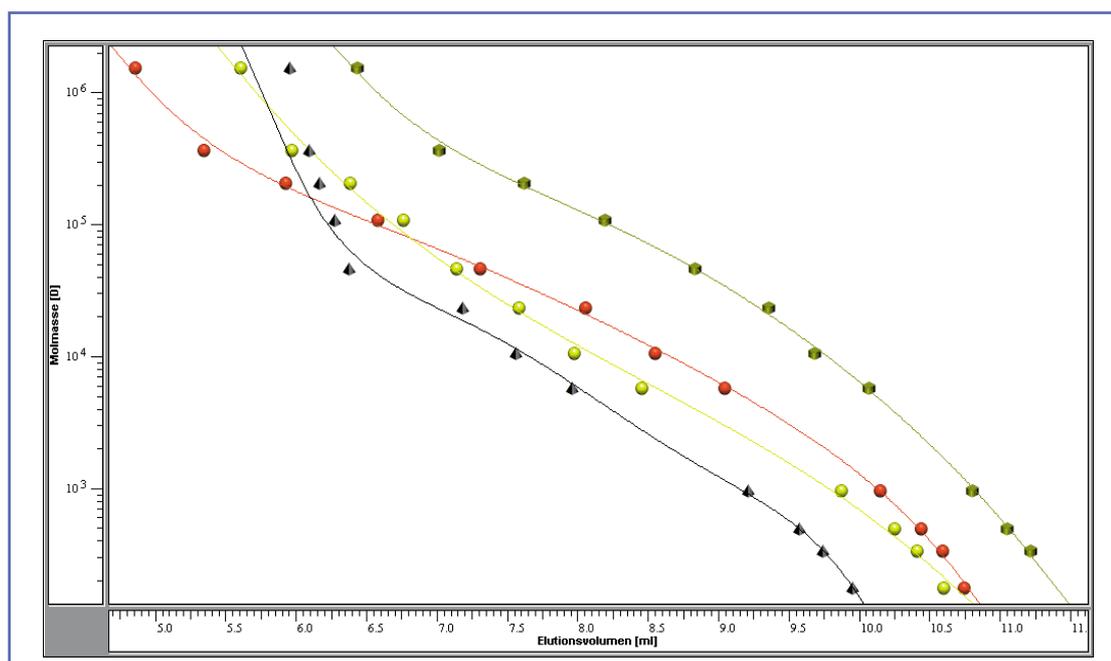


Abb. 2: Porositäten von PSS-Novema™ 8 x 300mm (Pullulan Kalibrationskurven, 1.600.000-180 D); Eluent: 0,05% NaN₃ in Wasser, Injektionsvolumen: 20 μ l, Probenkonzentration: 5mg/ml, Fluss: 1ml/min, Detektion: RI. Porositäten: 30 Å, 300 Å, 1000 Å, 3000 Å (aufgezählt von der unteren zur oberen Kalibrationskurve).

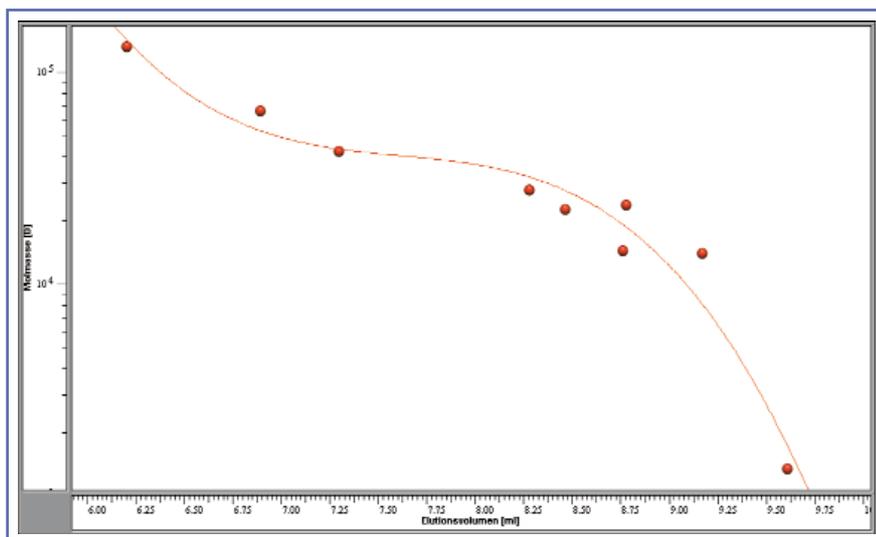


Abb. 3: Zusammenhang zwischen Protein-Molmasse und Elutionsvolumen: PSS Novema™ 300Å, 8 x 300 mm; Eluent: 40 % Acetonitril, 60 % Wasser mit 0.5 % TFA, Injektionsvolumen: 20µl, Probenkonzentration: 5 mg/ml, Fluss: 1ml/min, Detektion: UV 230 nm.

UV-Detektor (230 nm), extern: Shodex RI 71 Detektor, Injektionsvolumen: 20 µl.

Probenkonzentration: 5 g Protein/l Eluent, Flussrate (sofern nicht anders beschrieben): 1,0 ml/min, Temperatur: 20 °C. PSS Novema™ Säulen (8 x 300 mm): 30, 300, 1.000 oder 3.000 Å, 10 µm.

Eluenten: 0,0667 M NaKHPO₄-Puffer pH 6,8 + 0,1 M NaCl (9,078g KH₂PO₄ + 11,876g Na₂HPO₄ + 11,68g NaCl gelöst in 2000 g kochendem Wasser) oder 0,5 % Vol.% Trifluoressigsäure in Wasser/Acetonitril (60/40 // Vol./Vol.).

Enzyme: Vitamin B₁₂ (1,355 kD), Insulin bovine pancreas (5,733 kD), Lactalbumin-bovine-Milk (14,2 kD), Lysozym hen egg (14,6 kD), Trypsin bovine pancreas (23 kD), Trypsin hog pancreas (24 kD), Proteinase Bacillus licheniformis (27 kD), Albumin hen egg (45 kD), Albumin bovine (67-kD-Monomer, 134-kD-Dimer), Amylase sweet potato (200 kD), Ferritin horse (450 kD), Thyroglobulin bovine thyroid glands (660 kD) (Firma Fluka oder Aldrich).

Immunoglobulin: Host: Rabbit Anti-, Antigen: Human IgG (Fc), Label: Horseradish Peroxidase; Pierce company.

Ergebnisse

Porenvolumina und Porengrößen von PSS Novema™

Porenvolumina und Porengrößen bzw. GPC-Trennbereiche von PSS Novema™ wurden mittels GPC-Kalibrationskurven von Pullulanen – unverzweigten Zuckern – dargestellt (Abb. 2). Deutlich erkennt man die gute Separationsleistung von PSS Novema™ 30 Å im Bereich vom Oligomer bis zu Molmassen von 30000 D. PSS Novema 300 Å erlaubt die Trennung von Oligomeren bis hin zu Molmassen von 1 600 000 D. Dieses Material weist für den untersuchten Bereich einen nahezu linearen Zusammenhang auf zwischen dem Logarithmus der Molmasse und dem Elutionsvolumen. Das größerporige Gelmaterial mit 1.000-Å-Porosität trennt den Bereich vom Monomer bis 1 600 000 D, und das Gel mit 3.000-Å-Porosität trennt den Bereich bis über 1 600 000 D. Die größerporigen Säulen PSS Novema™ 1.000 und 3.000 Å verfügen allerdings über eine geringe chromatographische Auflösung für Oligomere.

GPC-Trennungen in wässrig-organischen Lösungsmittelgemischen

Das neue PSS Novema™ wurde in einer Eluentenmischung untersucht, die sich für zahlreiche Protein-GPC-Trennungen auf unterschiedlichen

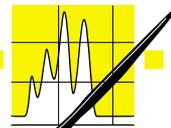
Säulenmaterialien bewährt hat:

0,5 % Trifluoressigsäure in Wasser/Acetonitril (60/40 // v/v). Untersucht wurden PSS Novema™ 30-Å- und PSS Novema™ 300-Å-Säulen. Die größerporige GPC-Säule PSS Novema™ 300-Å-Säule eignet sich hervorragend für Protein-GPC-Trennungen. Es zeigt sich ein sehr guter Zusammenhang zwischen dem Elutionsvolumen und der Molmasse der Proteine. Die Ergebnisse sind in Abb. 3 dargestellt.

Das kleinerporige Material PSS Novema™ 30 Å zeigte in dieser organisch/wässrigen Eluentenmischung für zahlreiche untersuchte Proteine GPC-Trennungen. Einige kleinere Proteine mit Molmassen von < 24 kD erscheinen allerdings auf der PSS Novema™ 30-Å-Säule (oberflächenreiches Material) an der GPC-Trennschwelle (geringe Adsorption). Deshalb ist für diese Eluentenmischung PSS Novema™ 300 Å vorzuziehen, da Adsorptionseffekte hier nicht unter diesen Messbedingungen beobachtet werden (weniger oberflächenreiches Material). Es zeigte sich bei den Untersuchungen, dass die größenchromatographische Auflösung (Peakschärfe bzw. Peakseparation) mit Verringerung der Flussgeschwindigkeit zunimmt. Für hochauflösende GPC-Trennungen mehrerer Proteine an PSS Novema™ sollte ein Fluss von 0,5 ml/min oder weniger anstatt der GPC-üblichen 1 ml/min verwendet werden. Diese geringeren Flüsse erlauben eine bessere Zugänglichkeit der Poren für die häufig sehr großen und langsam diffundierenden Proteine.

GPC-Trennungen in wässrigen Eluenten mit Puffern

GPC-Untersuchungen in gepufferten wässrigen Systemen – in Abwesenheit organisch/wässriger Mischlösungsmittel – bieten die Möglichkeit, die GPC-Separationsmethode mit der Lichtstreuungsdetektion zu koppeln. Bei bekanntem Brechungsinkrement (dn/dc-Wert) des Proteins kann die Molmasse unbekannter Proteine aus dem Lichtstreuensignal berechnet werden. Zudem erlaubt diese Methode die Bestimmung der Proteinstruktur in Lösung.



GPC-Untersuchungen von Proteinen in wässrigen Eluenten mit Puffern gelingen, wenn Wechselwirkungen zwischen dem Protein und der stationären Phase ausgeschlossen werden. Am häufigsten treten bei Proteinen aufgrund ihrer Struktur hydrophobe und auch ionische Wechselwirkungen auf. Die Einstellung eines geeigneten pH-Wertes (5–8) und die Zugabe einer geeigneten Salzfracht (bzw. Ionenstärke) zum Eluenten, z. B. 0,1 oder 0,2 M NaCl erlaubt in den meisten Fällen die Unterdrückung dieser beiden störenden Wechselwirkungen. Sehr viel stärkere Salzkonzentrationen (>1 M NaCl) bewirken hydrophobe Wechselwirkungen mit der GPC-Gel-Oberfläche, geringere Salzkonzentrationen (< 0,1 M NaCl) bewirken häufig das Auftreten ionischer Wechselwirkungen. Insbesondere bei kleinporigen Säulenmaterialien, die große Oberflächen aufweisen, sind diese adsorptiven Wechselwirkungen bekannt.

Bei großporigen Säulenmaterialien werden diese Phänomene seltener beobachtet. Die Einstellung der geeigneten Ionenstärke im Eluenten ist daher wichtig für eine gute GPC-Trennung von Proteinen, insbesondere an kleinporigen Säulenmaterialien. Der pH-Wert des Eluenten sollte sich bei der GPC-Trennung vom isoelektrischen Punkt (pI) des Proteins unterscheiden. Am isoelektrischen Punkt ist ein Protein nach außen neutral, d. h. es kompensieren sich die negativen und positiven Ladungen. Günstig für die GPC-Trennung ist ein pH-Wert des Eluenten, der sich vom isoelektrischen Punkt (pI) unterscheidet. Dabei tritt eine äußere Nettoladung für das Protein auf.

Es wurden folgende Puffer/Salzlösungen als Eluenten für die Proteintrennungen untersucht:

- 1) 0,0667 M NaKHPO₄-Puffer pH 6,8 in Wasser
- 2) 0,0667 M NaKHPO₄-Puffer pH 6,8 + 0,1 M NaCl in Wasser
- 3) 0,0667 M NaKHPO₄-Puffer pH 6,8 + 0,2 M NaCl in Wasser.

PSS Novema™ 30-Å- und 300-Å-Säulen wurden getestet. Die kleinporige PSS Novema™ 30-Å-Säule erwies sich als geeignet für GPC-Ana-

lysen an den untersuchten Proteinen. Die 300-Å-Säule war zu großporig für eine hohe chromatographische Auflösung für die untersuchten Proteine in diesen rein wässrigen, gepufferten salzhaltigen Eluenten. PSS Novema™ 30 Å zeigte bei Verwendung des Eluenten (2) und ebenso bei Verwendung des Eluenten (3) gute und vergleichbare GPC-Separationen für die untersuchten Proteine. Der Zusatz von 0,1 M NaCl zum Phosphatpuffer war ausreichend zur Unterdrückung der ionischen Wechselwirkungen mit dem (kleinporigen) Säulenmaterial. Die Verwendung des Phosphatpuffers ohne NaCl-Zusatz führte allerdings zur Adsorption zahlreicher Proteine, so dass sich Eluent (1) nicht zur GPC-Trennung der untersuchten Proteine an PSS Novema™ 30 Å empfiehlt. Für Proteintrennungen sollte nach unseren Erfahrungen als erster Schritt der Methodenentwicklung Eluent (2) eingesetzt werden, falls rein wässrig gepufferte Systeme zur Anwendung kommen sollen. Eluent (2) hat im Vergleich zu Eluent (3) den Vorteil, dass dieser den geringeren (HPLC-System verschleißenden) Salzgehalt aufweist.

Abb. 4 zeigt die Ergebnisse. Zur Erhöhung der Lebensdauer des HPLC/GPC System (Pumpen, Kapillaren,...) sollte man nach Verwen-

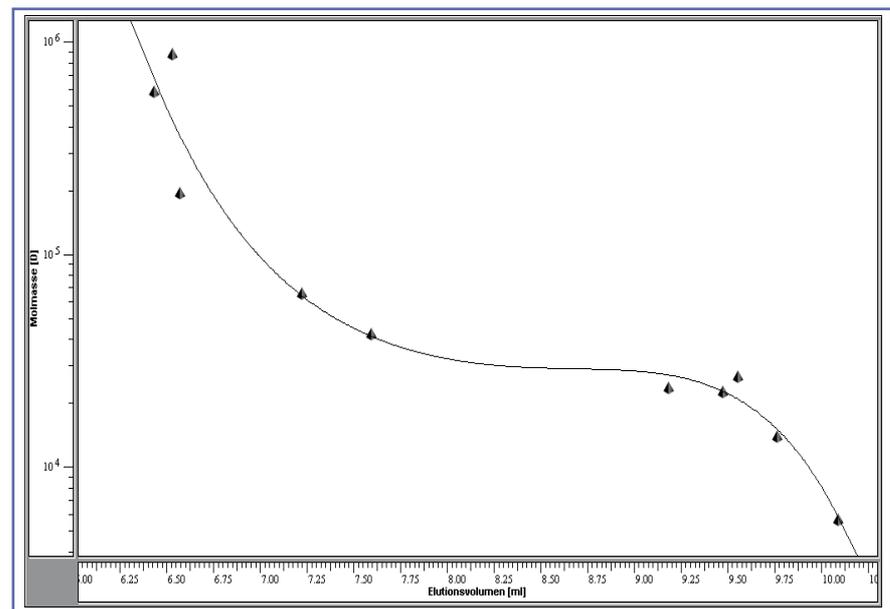
dung der Pufferlösungen (z. B. bei Messpausen am Wochenende) in jedem Fall das Gesamtsystem auf reines Wasser bzw. auf 0,05 % NaN₃ in Wasser umstellen.

Diskussion der Proteinuntersuchungen

Wässrige Eluenten mit erhöhter Ionenstärke ergeben für die von uns untersuchten Proteine auf dem kleinporigen PSS Novema™ 30-Å-Material gute GPC-Trennungen. Die Porengröße ist den molekularen Größen der Proteine unter diesen Bedingungen angepasst und Adsorptionen treten nicht auf. Hingegen erzielen wir für die gleichen Proteine in dem von uns verwendeten sauren organisch/wässrigen Eluenten eine vergleichbar gute Trennung, wenn die größerporige PSS Novema™ 300-Å-Säule verwendet wird.

Der Grund für dieses unterschiedliche Verhalten wird einleuchtend bei näherer Betrachtung der Proteine

Abb. 4: Zusammenhang zwischen Protein-Molmasse und Elutionsvolumen: PSS Novema™ 30Å 8 x 300 mm, Eluent: 0,07 M Na/K/HPO₄-Puffer pH 6.8 + 0,1 M NaCl in Wasser, Injektionsvolumen: 20 µl, Probenkonzentration: 5 mg/ml, Fluss: 1ml/min, Detektion: UV 230nm.



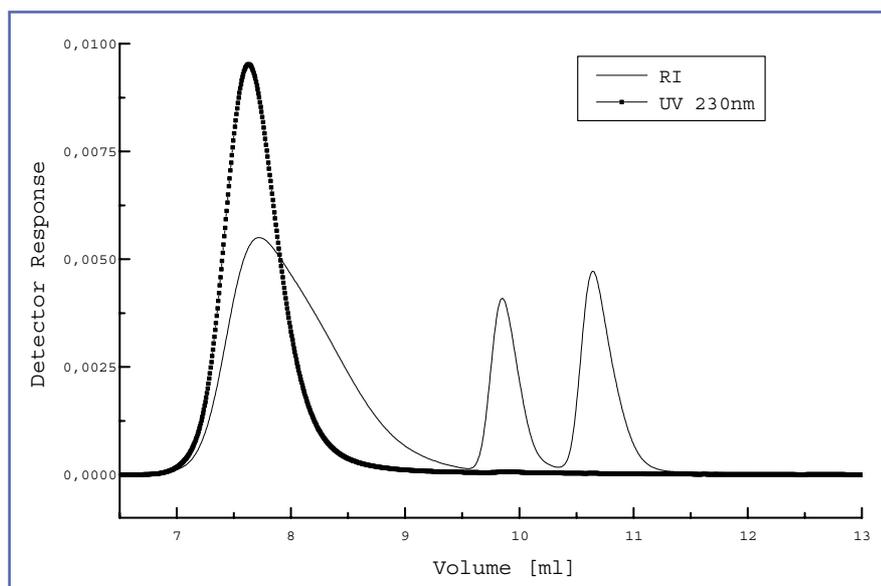


Abb. 5:
 GPC-Analyse des Antikörperkomplexes Rabbit Anti Human IgG. 1,0 ml/min 0,0667 M NaKHPO₄-Puffer pH 6,8 in Wasser, PSS-Novema™ 300 Å Säule, 8x300 mm, Detektor: UV 230 nm + RI, Injektionsvolumen: 20 µl 0,5 %ige Antikörperlösung im Eluenten.

und des GPC-Trennmechanismus: Proteine sind Polykondensate von Aminosäuren, tragen somit eine Polyamid-Hauptkette. Die Seitenketten sind lipophil, sauer oder basisch. Proteine verhalten sich wegen ihrer äußeren Ladung als Polyelektrolyte. Im sauren Eluenten mit organischem Modifizier geschieht Folgendes: Das Protein liegt als Polykation vor (die basischen Seitenketten sind protoniert und tragen positive Ladungen). Gleiche Ladungen unterliegen der elektrostatischen Abstoßung. Damit streckt sich das Protein und nimmt für sich einen großen Raum ein. Da bei GPC-Trennungen die Analyte primär nach molekularer Größe getrennt werden, benötigen wir in diesem Fall für die groß erscheinenden Proteine ein größerporiges GPC-Material (PSS Novema™300 Å).

Im nahezu neutralen gepufferten Eluenten mit hoher Salzfracht liegt folgender Fall vor: Die Proteine tragen partiell positive (Ammonium-Gruppen) und auch negative (Carboxylat-Gruppen) Ladungen. Eine geringe Nettoladung – positiv oder negativ – erscheint nach außen. Das Protein wird weniger gestreckt, als wenn es als reines Polykation vorläge. Zudem führt die hohe Salzkonzentration des Eluenten zu einem Schrumpfungprozess des Proteins

(normales Verhalten eines Polyelektrolyten). Die Proteine erscheinen als kleine Moleküle. Somit eignet sich hier insbesondere das kleinporige PSS Novema™ 30-Å-Material für die GPC-Untersuchungen.

■ Immunoglobuline

Immunoglobuline (IgGs) sind von zentraler Bedeutung für das Immunsystem und somit auch von erheblichem therapeutischem Interesse. Immunoglobuline weisen Strukturelemente auf, welche spezifisch über Nebenvalenzen mit den Antigenen reagieren. Die Bildung von Immunoglobulinen erfolgt durch Reaktion von z. B. Fremdproteinen auf den Organismus eines Menschen oder eines Wirbeltieres. Es bilden sich Antikörper gegen diese Fremdstoffe (Antigene). Antigen und Antikörper reagieren miteinander zu einem Komplex. Die Antikörper sind die Proteine des Blutplasmas und gehören zu den gamma-Globulinfraktionen. Sie werden auch Immunoglobuline genannt.

Untersuchungen an Immunoglobulinen erfolgen durch Funktions- bzw. Eigenschaftsprüfungen, aber auch mittels Chromatographie. Insbesondere die Größenausschlusschromatographie ist geeignet, strukturelle Informationen über das Gesamtmolekül zu erhalten. Eine entsprechendes Elu-

ogramm des kommerziell erhältlichen Antikörperkomplexes Rabbit Anti Human IgG an PSS Novema™ 300 Å wird in Abb. 5 vorgestellt. Deutlich erkennbar ist der UV-aktive Peak bei einem Elutionsvolumen von 7,6 ml, die der UV-aktiven Globulinfraktion zugeschrieben werden kann. Die Kombination von UV und RI-Detektion deckt auf, dass das untersuchte Immunoglobulin aus unterschiedlichen chemischen Strukturelementen aufgebaut ist, UV- (230nm) und nicht-UV-aktive Bestandteile. Das im Immunoglobulin enthaltene Globulin entspricht unter den Untersuchungsbedingungen (Art des Puffers, Ionenstärke) der Größe eines Pullulans mit der Molmasse 8.000 D (vgl. Abb. 2). Die Kopplung der GPC mit der Viskositäts- oder Lichtstreuungsdetektion sollte zur Ermittlung weiterer struktureller Informationen dieses Komplexes führen.

■ Zusammenfassung und Ausblick

PSS Novema™-GPC-Säulen sind geeignet für GPC-Untersuchungen an Proteinen. Es können organisch/wässrige Eluentensysteme mit Trifluoressigsäure für die Trennungen verwendet werden, aber auch wässrige gepufferte Systeme mit ausreichend hoher Ionenstärke. Die Abschätzung des Zusammenhangs zwischen räumlicher Größe (Tertiärstruktur) der Proteine und der Art des Lösungsmittels kann durch den Vergleich der entsprechenden Protein-Kalibrationskurven getroffen werden. Die Kopplung dieser GPC-Trennungen mit Viskositäts- oder Lichtstreuungsdetektoren führt zur deutlichen Erhöhung der Genauigkeit der Größen- und Strukturbestimmung von Proteinen in Lösung (im Eluenten).

Referenzen

- K. K. Unger, Handbuch der HPLC, GIT-Verlag Darmstadt (1989).
- C.S. Wu, Column Handbook for Size Exclusion Chromatography, Academic Press, San Diego (1999).
- B. J. Hunt, S. R. Holding, Size Exclusion Chromatography, Blackie Publisher, Glasgow (1989).

Kontakt:

Dr. Christian Dauwe, Dr. Günter Reinhold,
 Polymer Standards Service GmbH,
 Postfach 3368, 55023 Mainz.
 E-mail: cdauwe@polymer.de und
 greinhold@polymer.de

CLB-MEMORY

Die CLB-Beilage für Ausbildung in Chemie, Labortechnik,
Chemietechnik, Biologie und Biotechnik
Redaktion: R. Ellmer, Postfach 1247, 58207 Schwerte

Mai 2001

Wechselwirkungen von Arzneimitteln, Teil 2

Dr. habil. Dieter Onken, Jena

Herz-Kreislauf-Mittel

Arzneimittel mit einer Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System werden im Allgemeinen unterteilt in Pharmaka, die jeweils eine spezifische Beeinflussung des Herzens, des Blutes und des Kreislaufs

bewirken. Sie gewinnen zunehmend an Bedeutung und gehören neben den später beschriebenen Psychopharmaka zu den am meisten verkauften Arzneimitteln in Deutschland. Da vorwiegend ältere Menschen auf den Gebrauch dieser Pharmaka angewiesen sind, ist die Kenntnis möglicher Wechselwirkungen außerordentlich wichtig.

Herzwirksame Arzneimittel (Abb. 3)

Die wohl wichtigste Gruppe innerhalb dieser Pharmaka bilden die Herzglykoside, deren Anwendung bei Herzinsuffizienz erfolgt. Herzglykoside haben den Nachteil, dass sie nur über eine geringe therapeutische Breite verfügen. Da es aus diesem Grunde sehr leicht zu schädlichen Überdosierungen einerseits und nur ungenügend wirksamen Unterdosierungen andererseits kommen kann, sind in diesem Fall Wechselwirkungen mit Arzneimitteln anderer Gruppen in besonderem Maße zu beachten.

Wegen der durch Saluretika, Laxanzien, Nebennierenrindenhormone, Insulin und Amphotericin B verursachten Kalium-Verluste erhöhen diese Pharmaka die Herzglykosidwirkung. In diesem Zusammenhang ist besonders zu beachten, dass gerade ältere Menschen, die Herzglykoside verordnet bekommen, auch Insulin-

pflichtig sind. Auch parenteral injizierte Calciumsalze steigern den Glykosidedefekt.

Dagegen setzt Amilorid, ein Diuretikum, wegen einer verminderten Glykosidresorption die Wirkung der Herzglykoside herab. Enzyminduktoren, wie z. B. Barbiturate, beschleunigen den Abbau von Digitoxin.

Chinidin dagegen erhöht durch Hemmung der renalen Ausscheidung die Plasmakonzentration der Herzglykoside. Der Blutspiegel der Herzglykoside wird ebenfalls durch die Calcium-Antagonisten Verapamil und Nifedipin erhöht.

Auch spezielle Nitrate finden als herzwirksame Arzneimittel Anwendung.

Das zur Therapie des akuten Angina-pectoris-Anfalls wichtige Glyceroltrinitrat verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva. Dagegen schwächt es die Wirkung des blutgerinnungshemmenden Heparin ab.

Auch sind Wechselwirkungen zwischen Nitraten und dem potenzsteigernden Mittel Viagra zu beachten.

Kreislaufmittel

Bei Bluthochdruck (Hypertonie) und Herzschwäche werden sog. ACE-Hemmer (Angiotensin converting enzyme) eingesetzt. Es sind Hemmstoffe des Angiotensins, die wegen der Gefahr von Hyperkaliämien nicht mit K-sparenden Diuretika kombiniert werden sollen.

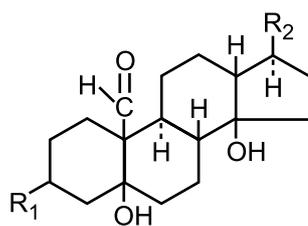
Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese, wie z. B. Indometacin, schwächen die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern ab, Narkotika verstärken diese.

Stoffe zur Beeinflussung der Blutgerinnung

Die gleichzeitige Applikation von Thrombozytenaggregationshemmern sowie einiger β -Lactam-Antibiotika verstärkt die Blutungsgefahr. Digitalisglykoside, Antihistaminika und Tetrazyklin-Antibiotika vermindern die Wirkung der eingesetzten Heparine.

Das Urikostatikum Allopurinol, Chloramphenicol, Clofibrinsäure und deren Derivate, Langzeitsulfonamide, nichtsteroidale Antirheumatika, wie Phenylbutazon, Oxyphenbutazon und Salicylate, sowie Tolbutamid verstärken durch Verdrängung aus der Eiweißbindung und/oder durch Hemmung der Bio-

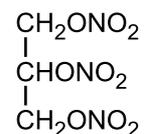
Abb. 3: Grundstruktur herzwirksamer Arzneimittel



Herzglykosid

R₁ = Zuckerrest
(z. B. Glukose)

R₂ = Lactonring



Glyceroltrinitrat

transformation die Antikoagulation und erhöhen somit die Blutungsgefahr.

Chinidin, Salicylate, Tetracycline und Anabolika wirken durch Hemmung der Gerinnungsfaktorsynthesen synergistisch. Enzyminduktoren, wie Barbiturate, schwächen dagegen die Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten ab.

Psychopharmaka

Psychopharmaka wurden erst in den 50er Jahren in die therapeutische Praxis eingeführt. Mit ihnen wurden große Fortschritte bei der Behandlung psychisch kranker Menschen erzielt. Die angewandten Wirkstoffe begrenzen sich auf wenige Grundstrukturen, da es außerordentlich schwierig ist, völlig neue Verbindungen mit entsprechenden Eigenschaften zu finden. Nach der Einnahme auftretende Abhängigkeitsprobleme führten in den zurückliegenden Jahren dazu, dass die Verordnung sehr vorsichtig erfolgte, und es mitunter sogar zu einem unsachgemäßen Vorenthalten dieser Arzneimittel kam.

Folgende Arzneimittelgruppen sind in die Praxis eingeführt:

Neuroleptika (u.a. bei Schizophrenien, Manien, Erregungs- und Angstzuständen)

Antidepressiva (bei Depressionen)

Tranquilizer (bei psychovegetativen Störungen und Angstzuständen)

Psychotonika (bei Apathie und Müdigkeit)

Neuroleptika

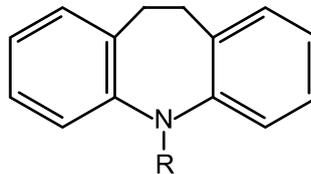
Die Wirkung von Narkotika, Schlafmitteln, Alkohol oder stark wirkenden Analgetika und von Anticholinergika, das sind Substanzen, die die Wirkung von Acetylcholin unterdrücken, wird bei dem Einsatz von Neuroleptika gesteigert.

Antidepressiva (Abb. 4)

Die Wirkung von Alkohol, Anticholinergika und von Sympathomimetika wird bei gleichzeitiger Applikation von tricyclischen Antidepressiva verstärkt und Effekte von Antisympathotonika abgeschwächt.

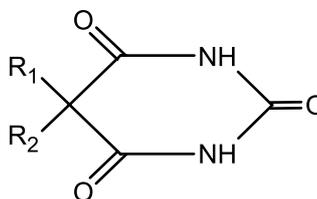
Das Antidepressivum Tranylcypromin, ein Monoaminoxidasehemmer, zeigt eine Interaktion mit tyraminhaltigen Nahrungsmitteln (z. B. Käse), die zum Blutdruckanstieg und zu einer hyperten-

Abb. 4: Grundstruktur ausgewählter Antidepressiva



Tricyclischer Verbindungstyp

Abb. 5: Grundstruktur ausgewählter Schlafmittel



Barbitursäurederivate

nen Krise führen kann. Eine gemeinsame Gabe von Tranylcypromin mit Amphetaminen, sog. Weckaminen, kann zu schweren Zwischenfällen wie Herzrhythmusstörungen, hyper- und hypotonen Krisen und zu einer Erhöhung der Körpertemperatur führen. Darüber hinaus sind auch Unverträglichkeiten bei gleichzeitiger Anwendung von Tranylcypromin und Alkohol bekannt.

Die Toxizität der als Antidepressiva angewandten Lithiumsalze wird durch Saluretika durch Reduzierung der Ausscheidung erhöht. Auch zahlreiche nicht-steroidale Antirheumatika, wie Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, nicht aber Acetylsalicylsäure, erniedrigen ebenfalls die Lithium-Clearance.

Dagegen steigert Acetazolamid, ein Diuretikum, die renale Ausscheidung von Li-Ionen und reduziert damit dessen Wirkung.

Tranquilizer

Tranquilizer verstärken zentral dämpfende Effekte von Schlafmitteln (Sedativa) und/oder Neuroleptika sowie die von Alkohol. Auch wird die Wirkung von Muskelrelaxanzien erhöht.

Schlafmittel (Abb. 5)

Schlafmittel sind in vielen Fällen frei verkäuflich und gehören somit zu Wirkstoffen, die der Kontrolle des Arztes entzogen sind. Aus diesem Grund sind mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln in besonderem Maße zu beachten.

Schlafmittel verstärken die Wirkungen sämtlicher zentral dämpfender Substanzen, wie die von Antihistaminika und die von zentral wirkenden Antihypertensiva. Alkohol steigert seinerseits die hypnotischen Effekte von Schlafmitteln. Mit Psychopharmaka kann es ebenfalls zu toxischen Interaktionen kommen. Insbesondere Barbiturate beschleunigen durch eine Enzyminduktion die Biotransformation anderer Stoffe, wie die von Cumarinderivaten oder von oralen Kontrazeptiva!

Schmerzmittel

Schmerzmittel (Analgetika) in therapeutischen Dosen verringern oder unterdrücken die Schmerzempfindung, ohne dass sie selbst eine allgemeinnarkotische Wirkung besitzen. Für ihre Anwendung gilt der gleiche Sachverhalt wie bei den Schlafmitteln: sie sind zum Teil frei verkäuflich, und ihre Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka sind zu beachten.

Die gleichzeitige Einnahme von zentraldämpfenden Arzneimitteln und von Alkohol verstärkt die Nebenwirkungen der Opiate. Dazu gehören u. a. Morphin und Alkaloide des Opiums, die als starke Analgetika Anwendung finden.

Wechselwirkungen zwischen schwach wirkenden Analgetika und Glucocorticoiden erhöhen die Gefahr gastrointestinaler Beschwerden und Blutungen. Der diuretische Effekt von Saluretika wird abgeschwächt. Bei gleichzeitiger Applikation von Schmerzmitteln und oralen Antidiabetika wird deren blutzuckersenkende Wirkung gesteigert. Die Toxizität von Methotrexat wird durch schwachwirksame Schmerzmittel erhöht und die Elimination von Li-Ionen verzögert.

Zur Therapie der Gicht wird u. a. das Urikostatikum Allopurinol eingesetzt. Dieses hemmt die Elimination von Azathioprin, einem Immunsuppressivum, und erhöht die Wirkung von speziellen Antikoagulantien. Es verstärkt Blutbildschäden, die durch Zytostatika hervorgerufen werden.

Diuretika

Diuretika bewirken eine vermehrte Harnausscheidung und beeinflussen den Blutdruck, und den Elektrolyt- und Wasserhaushalt des Organismus. Sie können Erkrankungen der Nieren nicht bessern oder heilen oder bei Niereninsuffizienten den Beginn der Dialyse hinauszögern.

Bei nicht ausreichender Flüssigkeitszufuhr wird bei gemeinsamer Verabreichung von Schleifendiuretika und Aminoglykosid-Antibiotika sowie von Platin-Derivaten eine erhöhte Nierentoxizität gefunden. Auch das ototoxische Risiko ist höher.

Der Effekt der meisten Diuretika wird durch Analgetika bzw. Antirheumatika, die die Prostaglandinsynthese hemmen, erniedrigt.

Schleifendiuretika und Thiazide verstärken durch eine vermehrte K-Ausscheidung die Wirkung von Herzglykosiden und Muskelrelaxanzen vom Curare-Typ.

Bei gleichzeitiger Applikation von Glucocorticoiden oder Laxanzen mit Schleifendiuretika oder Thiaziden wird die Gefahr einer Hypokaliämie erhöht.

Sonstige Arzneimittel

Abschließend sollen noch Wechselwirkungen Beachtung finden, die zwischen solchen Arzneimitteln auftreten, die in den vorstehenden Abschnitten nicht berücksichtigt worden sind.

Dihydroergotoxin, ein hydriertes Gemisch von Mutterkorn-Alkaloiden, verstärkt die Wirkung spezieller Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer. Makrolid- und Tetracyclin-Antibiotika steigern den vasokonstriktori-schen Effekt von Dihydroergotamin.

Beta-Rezeptorenblocker, die u. a. bei arterieller Hypertonie und Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden, verzögern den Wiederanstieg des Blutzuckerspiegels nach Applikation von Insulin und oralen Antidiabetika. Es besteht dabei die Gefahr einer Unterzuckerung. Weiterhin verstärken sie die Wirkung zahlreicher Antiarrhythmika.

Die Wirkung von **Propranolol**, einem β -Sympatholytikum und Beta-rezeptorenblocker mit negativ-inotroper und chronotroper Herzwirkung, wird bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin, einem Histamin-H₂-Rezeptorenblocker, nahezu verdoppelt.

Nahrungsmittel

Die Wirksamkeit oral applizierter Pharmaka kann durch gleichzeitig zu sich genommene Nahrungsmittel beeinflusst werden, d. h., deren Wirkung wird gesenkt, oder sie kann mitunter sogar dramatisch gesteigert werden. Nahezu alle Packungsbeilagen enthalten Hinweise, welche Arzneimittel nicht zum Essen eingenommen werden sollen.

Alkohol, z. B. enthalten in Weinen, Bier und Spirituosen, führt bei Schlaf- und Beruhigungsmitteln sowie bei Psychopharmaka zu einer mitunter erheblichen Wirkungssteigerung. Dazu gehören Benzodiazepine, das obsoleete Chloralhydrat, Neuroleptika, Antidepressiva und auch Antihistaminika.

Auch bei dem Magen-Darm-Mittel Metoclopramid tritt eine Wirkungsverstärkung auf.

Die Blutgerinnung beeinflussende Stoffe (Cumarine) können mit Alkohol plötzlich stark wirken, bei der Anwendung von Schmerzmitteln (Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Paracetamol) steigt das Nebenwirkungsrisiko.

Die Alkoholtoleranz wird durch Magensäureblocker, wie Cimetidin und Ranitidin, ACE-Hemmer (Antihypertonica), das Antimykotikum Griseofulvin, spezielle Muskel-relaxanzen sowie das Tuberkulostatikum Isoniazid vermindert.

Milch und Milchprodukte

Das in der Milch enthaltene Calcium kann durch Komplexbildung die Resorption von Wirkstoffen herabsetzen. Gyrasehemmer wie Ciprofloxacin, bestimmte Tetracyclin-Antibiotika, phosphathaltige Osteoporosemittel, oralwirksame Eisenpräparate und Estramustin, ein Zytostatikum

Glossar

Antazida	Mittel zur Neutralisation der Magensalzsäure
Biotransformation	Umwandlung von Stoffen im Organismus auf enzymatischem Wege
chronotrop	die Schlagfrequenz des Herzens beeinflussend (positiv oder negativ)
Clearance	Entfernung eines Wirkstoffs aus dem Körper („Auswaschen“)
Cumarine	gerinnungshemmende Substanzen
inotrop	die Kontraktionskraft des Herzens beeinflussend (positiv oder negativ)
Laxanzen	Abführmittel
Metabolit	im Organismus durch Umwandlung applizierter Wirkstoffe entstanden
obsolet	wissenschaftlich überholt
ototoxisch	gehörschädigend
Relaxanzen	Mittel zur Entspannung (z. B. von Muskeln)
Resorption	Aufnahme von Wirkstoffen in den Blutkreislauf
Saluretika	bewirken als Diuretika vermehrte Salzausscheidung
Schleifendiuretika	spezielle Diuretika (wie z.B. Etacrynsäure); Bezeichnung leitet sich von der Henle-Schleife, Kanälchenabschnitte der Niere, ab
Spasmolytika	setzen den Tonus der glatten Muskulatur (Magen, Darm, Gefäße) herab
Sympathomimetika	ahmen die Wirkung des Sympathicus nach
Synergismus	gegenseitige Beeinflussung mehrerer Arzneimittel, die im Allgemeinen über eine additive Wirkung hinausgeht
therapeutische Breite	Intervall zwischen therapeutischer und toxischer Dosis
Thiazide	Spezielle Diuretika aus der Gruppe der Sulfonamide
Toxizität, selektive	bei der Anwendung von Antiinfektiva wird nur der in den Makroorganismus eingedrungene Mikroorganismus geschädigt, nicht aber der Wirtsorganismus
Urikostatikum	Hemmstoff der Xanthinoxidase (z. B. Allopurinol)

kum, sollten nicht gemeinsam mit Milch verabreicht werden. Es sollte gegebenenfalls ein Zeitabstand von mindestens zwei Stunden eingehalten werden.

Eine sog. „cheese-attack“ wurde nach Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern beobachtet, da diese die Entgiftung des im Käse enthaltenen Tyramin hemmen. Es wurden sogar Todesfälle dokumentiert.

Gerbstoffe

Gerbstoffe, die im Tee (grüner Tee, schwarzer Tee, Mate-Tee) und im Kaffee enthalten sind, binden Eisen und beeinflussen dessen Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe von coffeinhaltigem Kaffee und Schilddrüsenhormonen, Sympathomimetika, Gyrasehemmern und der „Pille“ wird der Coffein-Abbau im Körper verzögert. Kaffee, in größeren Mengen genossen, kann die Wirkung von Neuroleptika abschwächen und die von Theophyllin, angewendet beim akuten Asthma-Anfall, unkontrolliert steigern.

Fruchtsäfte

Flavonoide, die im Grapefruitsaft enthalten sind, stören den enzymatischen Abbau bestimmter Wirkstoffe. Damit sind Wirkungssteigerungen oder -minderungen verbunden. Besonders zu beachten sind Ca-Antagonisten, einige Antibiotika, wie Penicillin G, Ampicillin oder Erythromycin.

Chininhaltige Erfrischungsgetränke können die Wirkung von Digitalisglykosiden verstärken, das kann auf Grund der geringen therapeutischen Breite dieser Stoffe zu einem unerwünschten Verlauf führen.

Saccharose, in sehr süßen Getränken enthalten, inaktiviert Chlorhexidin, ein Desinfektionsmittel für den Mund- und Rachenraum.

Proteine

Proteinreiche Mahlzeiten haben eine vermehrte Durchblutung u. a. des Darms zur Folge. Damit kann die Bioverfügbar-

keit einzelner Arzneistoffe erhöht werden.

Zusammenfassung

Es wurde versucht, aus der Fülle vorliegender Forschungsergebnisse einige Wirkungsänderungen aufzuzeigen, die bei der gleichzeitigen Applikation unterschiedlicher Arzneimittel und der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln und Lebensmitteln erwartet werden können.

Weiterführende Literatur

E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1996.

P.F. D'Arcy, Nutrient-Drug Interactions, Adverse Drug React. Toxicol. Rev. 14,4, 233 (1995).

M. Schmidt, Eisen und Milch – geht das zusammen? PTA heute, 13, Nr. 4, 349 (1999).

Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, Verlag de Gruyter, 256. Auflage (1990).

Mit Software lernen (3): Besonderes bei Excel ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

In dieser dritten Folge der Reihe wollen wir uns nicht mit einer speziellen Software, sondern mit dem weitverbreiteten Programm Excel[®] der Firma Microsoft beschäftigen. Excel wird auf der ganzen Welt benutzt. Diese Software wird in Deutschland oft als Tabellenkalkulationsprogramm bezeichnet. Man kann damit aber nicht nur Kalkulationen, sondern die vielfältigsten Rechnungen durchführen. Die Übersetzung von „calculate“ ist nicht nur kalkulieren, sondern auch berechnen, ausrechnen, errechnen.

Für Excel kann man wie für Word und Access (alles Programme von Microsoft) mit Visual Basic (VB) bzw. VB-Script kleine Programme schreiben; dabei ist es nicht nötig, die Programmiersprache zu kaufen, denn wichtige Teile sind in Excel integriert. Wenn man aus einem solchen Programm dann ein „AddIn“ macht, ist das Programm nicht mehr einsehbar und auch nicht veränderbar. Es sind Programme geschrieben worden, die weit über 1000 DM kosten und zu deren Ausführen man Excel benötigt.

Doch darum geht es hier nicht. Die folgenden Abschnitte sind für Leser bestimmt, die Excel besitzen und die außer den üblichen Tabellenrechnungen mehr

über die Leistungsfähigkeit von Excel erfahren wollen. Die folgenden Beispiele wurden mit Excel 97 erarbeitet. Ein Nacharbeiten mit früheren oder späteren Versionen führt (evtl. mit kleinen Abweichungen) auch zum Erfolg.

Trendlinie

Excel ist in der Lage, in ein automatisch generiertes Diagramm eine die Datenpunkte verbindende Linie einzufügen. Aber nicht nur das: Man kann sich gleichzeitig auch die Funktion für diese Linie und das Bestimmtheitsmaß ausgeben lassen; beides wird ins Diagramm geschrieben. Wenn das Bestimmtheitsmaß 1 beträgt oder nahe dabei liegt, kann die von Excel gefundene Funktion verwendet werden.

Vorgehensweise

1. Die x,y-Wertepaare werden eingetragen. Beim ersten Ausprobieren geht man am besten von einer bekannten Gleichung aus; im Beispiel in Abb. 1 (sie zeigt den Endzustand mit der Trendlinie) ist es die Gleichung $y = 1,8 + 2x$.

2. Man markiert die Wertepaare mit der Maus, so dass Excel weiß, dass diese Werte bearbeitet werden sollen. Dann

klickt man das Diagrammsymbol an; sofort werden verschiedene Diagrammtypen angeboten (Abb. 2). Hier und in allen Fällen zur Trendlinie wird der Typ *Punkt (XY)* ausgewählt; es erscheint das Diagramm, das man durch Ziehen mit dem Mauszeiger an den kleinen Quadraten auf verschiedene Arten vergrößern kann.

3. Nun wird in dem Menüpunkt Diagramm (er ist nur vorhanden, wenn das Diagramm aktiv ist, das heißt die kleinen Quadrate sichtbar sind) *Trendlinie hinzufügen* angeklickt. Dabei erscheint das in Abb. 3 gezeigte Fenster. Es muss der Typ ausgewählt werden; in Fall der Abb. 1 muss natürlich *Linear* gewählt werden. Schließlich werden noch die Optionen aufgerufen (Abb. 4); hier wird lediglich *Gleichung ...* und *Bestimmtheitsmaß ...* angeklickt.

4. Nach OK erscheint wieder das Diagramm, die Trendlinie ist wie in Abb. 1 eingezeichnet; Gleichung und Bestimmtheitsmaß sind angegeben. Es wurde die zutreffende Gleichung gefunden, das Bestimmtheitsmaß ist 1.

Andere Beispiele

An dieser Stelle soll kein neues Lehrbuch über Excel geschrieben werden. Interessenten mögen weitere Beispiele ausprobieren, zum Beispiel Gleichungen des

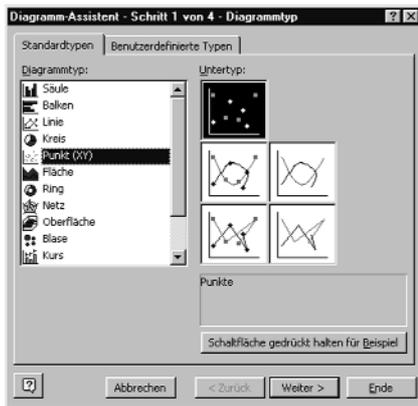


Abb. 2

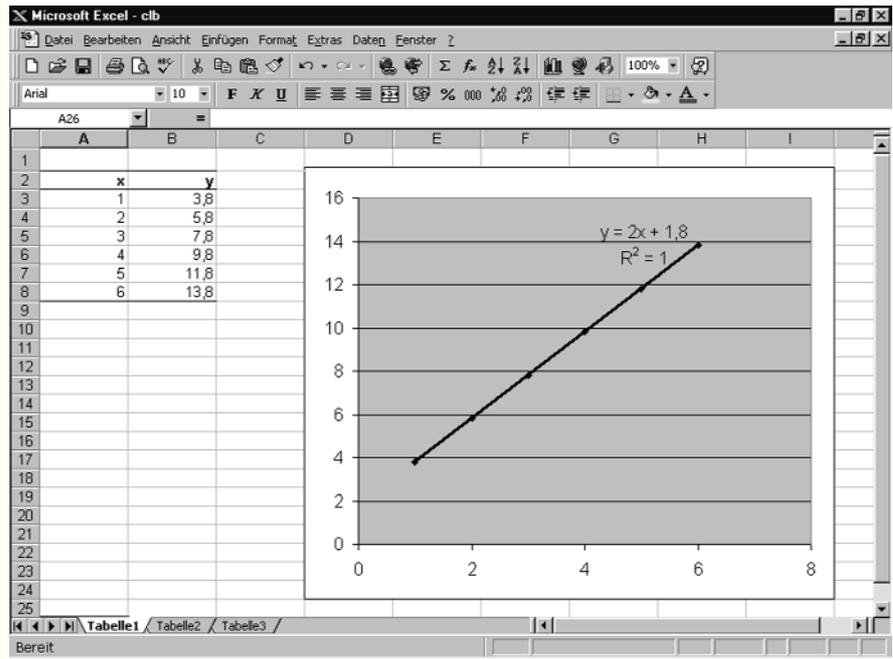


Abb. 1

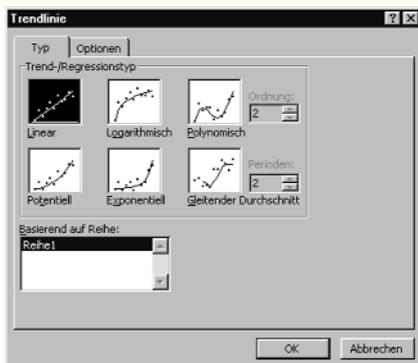


Abb. 3

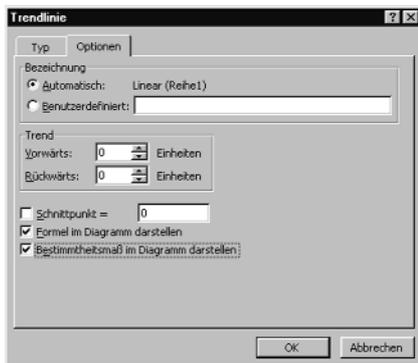


Abb. 4

Typs $y = x^2$ oder $y = x^3$ oder $y = \log x$, aber auch Fälle, bei denen die x, y -Werte nicht exakt einer Gleichung entsprechen. Es muss immer der erwähnte Diagrammtyp und je nach Fall der richtige Trendtyp gewählt werden. Schon beim Betrachten erkennt man, wie gut die Trendlinie passt, das Bestimmtheitsmaß gibt einen weiteren Hinweis.

Wer etwas mit der Trendlinie geübt hat, kann dieses Verfahren sogar zur Regressionsrechnung in der Analytik einsetzen und aus Kalibrierdaten eine Gleichung finden, nach der dann alle gefundenen Messwerte in z. B. Konzentrationen umgerechnet werden können.

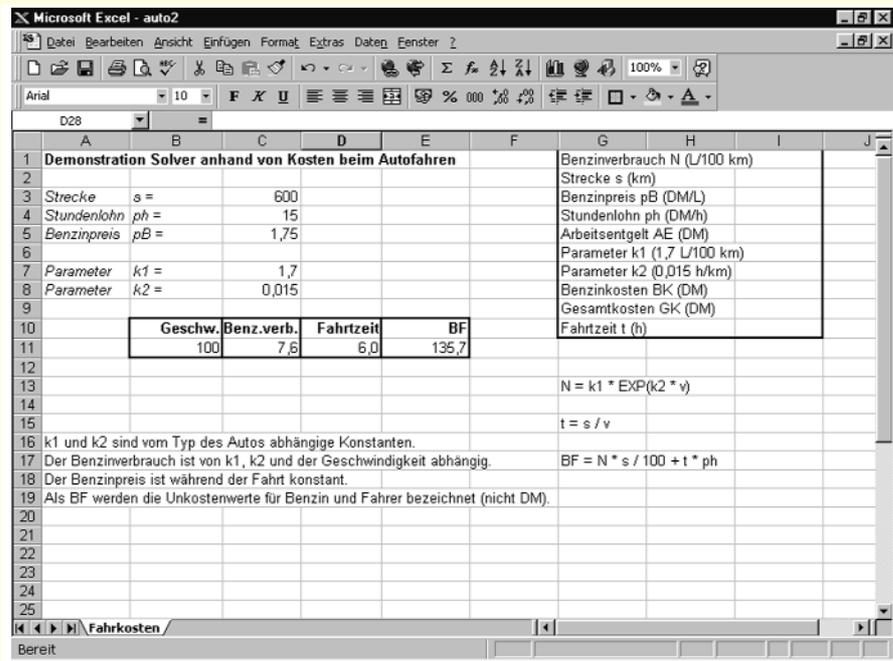


Abb. 5

Solver

Bei einer Normalinstallation von Excel wird der Solver nicht mitinstalliert. Will man ihn verwenden, dann muss man ihn nachinstallieren. Dazu braucht man die Excel- bzw. Office-CD-ROM. Da es unterschiedliche Wege vom Setup aus gibt, geben wir hier kein Rezept.

Zwei Punkte seien noch angemerkt: Den Solver hat die Firma Microsoft nicht selbst programmiert, er wurde zugekauft. In einfachen Excel-Büchern wird nichts über den Solver gesagt, man muss schon ein etwas teureres Buch kaufen, um nach-

lesen zu können. Das hier benutzte, aber anders dargestellte Beispiel stammt aus dem Buch von Christian Fleischhauer: Excel in Naturwissenschaft und Technik, 2. Auflage, Verlag Addison-Wesley.

Wir können uns hier kurz fassen: In Abb. 5 steht schon alles. Es soll herausgefunden werden, bei welcher Geschwindigkeit die Fahrkosten am geringsten sind. Dabei ist es gar nicht nötig, die Kosten in DM auszurechnen, wir rechnen BF aus. In diesen Wert gehen lediglich die Parameter k_1 und k_2 , die Geschwindigkeit und damit der Verbrauch, die

Gruppen aufgestellt hat, bleibt eine große Anzahl von Grundstoffen übrig, die nicht zusammenpassen [...] Eine solche Anordnung der einfachen Körper hat daher im Ganzen nicht den Werth, den sie in ihren einzelnen Theilen haben kann.“ (1843).

Döbereiners Einfluß auf die BR

Berzelius hat klar erkannt, wie nützlich es für die Chemie ist, die Grundstoffe nach ihren „elektrischen Dispositionen“ zu ordnen. Er sah aber auch, daß die von Döbereiner eingeführte Methode, Grundstoffe nach ihren Analogien zu gruppieren, „großes Interesse darbietet, wenn die Verwandtschaft in Wirklichkeit besteht.“

Es kann nicht anders sein: Berzelius erkannte und berücksichtigte beim Ordnen der Grundstoffe, daß die von Döbereiner 1829 veröffentlichten Gruppierungen (Cl, Br, J); (Ca, Sr, Ba); (Li, Na, K) in der richtigen Reihenfolge beieinander stehen. Phosphor und „Arsenik“ stellte er zusammen, wie Döbereiner es vorher tat; das dritte Element der „Triade“ war noch nicht gefunden. Döbereiner hatte geschrieben: „Für die Gruppe des Phosphors und Arseniks fehlt der dritte Factor. Mitscherlich, der Schöpfer der Isomorphologie, wird denselben wenn er vorhanden ist, zu finden wissen.“ – Was die Triade (S, Se, Te) anbetrifft: In seiner ersten Aufstellung hatte Berzelius das Selen zwischen Jod und Phosphor eingeordnet, später plazierte er es zwischen Schwefel und Stickstoff. Nach unserem Kenntnisstand war das ein Mißgriff. Die Koryphäe konnte die offensichtliche Verwandtschaft zwischen Schwefel und Selen nicht außer Acht lassen. Heute wissen wir, daß der Schwefel und das Selen bei Iod und Phosphor eingeordnet werden müssen.

Die BR als Spiegel praktischer Erfahrungen

Nach welchen Erwägungen Berzelius seine Ordnung der Grundstoffe nach ihren „elektrischen Dispositionen“ letztlich gebildet hat, können wir nur vermuten. William B. Jensen schrieb hierzu: „My personal opinion is that these tables were based on Berzelius' extensive knowledge of chemical reactions resulting from the massive analytical work which he undertook in connection with his determination of atomic weights. This would have given him an intimate know-

ledge of the order in which various elements displaced on another and a feel for the exothermicity of their reactions [...]. I suspect he also may have made use of the obvious inverse relationship between metallic character and electronegativity.“ (Journal of Chemical Education 73 [1996], 17).

Teil 4: Berzelius und Döbereiner als Wegbereiter für das Periodensystem

Zwei Bestrebungen trafen in der Mitte des 19. Jahrhunderts zusammen:

1. der Wunsch, die Grundstoffe nach Analogien zu gruppieren, wie Döbereiner es vorgemacht hatte.
2. der Wille, beim Gruppieren die von Berzelius gegebene Reihenfolge zu berücksichtigen.

Ein Beispiel für die Zusammenführung beider Aspekte findet man auf Tafel 1:

Leopold Gmelin schrieb 1843 jeweils die Symbole solcher Grundstoffe nebeneinander, die Döbereiner in seiner Veröffentlichung von 1829 als analog erkannte. In wenigen Fällen veränderte er die Zuordnungen, oft ergänzte er sie: Wie man sieht, war inzwischen der zu Phos-

phor und „Arsenik“ passende „Factor“ gefunden: Antimon.

In der von Gmelin gegebenen Anordnung ist die BR berücksichtigt, jedoch wurden einige Umstellungen vorgenommen.

Mit kräftigen Schritten ging das Chemieverständnis einzelner auf das Periodensystem der Elemente zu. Die von Berzelius und Döbereiner begonnenen Bestrebungen objektivierten sich mehr und mehr. Döbereiners Vorbild folgend, wurden zunehmend die Atomgewichte bei der Suche nach Analogien ins Auge gefaßt.

Als die Zeit reif war, gestalteten gleichzeitig und unabhängig voneinander Mendelejeff und Meyer die Wünsche und Werke der hervorragenden Zeitgenossen zu einem Bild, in dem knapp und übersichtlich die Verwandtschaftsbeziehungen der chemischen Elemente aufgezeichnet sind.

Im Jahre 1992 stellten L. C. Allen und E. T. Knight im „Journal of Molecular Structure“ für unsere Zeit fest: “[...] we all regard the Periodic Table as the central icon of chemistry [...]. (Theochem 261, Seite 316).

Harald Richter, Wuppertal

Die einfachen Stoffe können auch je nach ihren physischen und chemischen Verhältnissen in Gruppen vereinigt, und diese wieder nach ihren Aehnlichkeiten zusammengestellt werden. Ein unvollkommener Versuch dieser Art ist der folgende; bloß wenn man die Elemente nicht auf einer Fläche, sondern in einem Körpernetze zusammenstellt, wird eine genügende Anordnung gelingen.

O	N	H
F Cl Br J		L Na K
S Se Te		Mg Ca Sr Ba
P As Sb		G Y Ce La
C B Si		Zr Th Al
Ti Ta W		Sn Cd Zn
Mo V Cr	U Mn Co	Ni Fe
Bi Pb Ag Hg Cu		
Os Ir R Pt Pd Au		

Die in einer Reihe neben einander stehenden Elemente haben gewisse Aehnlichkeiten. Sauerstoff, Wasserstoff und Stickstoff stehen einzeln; ihnen analoge Elemente sind nicht bekannt. Links stehen die Gruppen der mehr elektro-negativen, rechts die der mehr elektro-positiven Elemente.

Tafel 1: Nachdruck einer Textpassage aus Gmelins „Handbuch der Chemie“ 1. Band, 1843; Seite 457.

Chemie- und Physik-Sektor programmiert geprüft ■ ■ ■ ■ ■ ■

Es kann mehr als eine Antwort richtig sein.

1. Die folgenden Carbonate werden stark erhitzt. Welches unter ihnen ist dabei am stabilsten?

- a Kupfer(II)-carbonat
- b Magnesiumcarbonat
- c Natriumcarbonat
- d Calciumcarbonat
- e Zinkcarbonat

2. Die folgenden Alkohole haben unterschiedliche Siedepunkte. In welcher Zeile ist die Reihenfolge angegeben, in der der Siedepunkt des zweiten Alkohols höher liegt als der des ersten und der Siedepunkt des dritten höher liegt als der des zweiten.

- a Methanol, Ethanol, Propanol
- b Ethanol, Methanol, Propanol
- c Methanol, Propanol, Ethanol
- d Propanol, Methanol, Ethanol

3. Ein Molekül wird in kleinere Bruchstücke zerschlagen. Welche der folgenden Bezeichnungen passt am besten zu dieser Aussage?

- a Polymerisation
- b Fermentation
- c Hydrolyse
- d Cracken

4. In den folgenden Zeilen ist bei den Einheiten der angegebenen Größen etwas falsch. In welchen Zeilen ist ein Fehler enthalten?

- a Avogadro-Konstante
 $6,022137 \cdot 10^{23} \text{ mol}$
- b molares Normvolumen
 $2,241410 \cdot 10^{-2} \text{ m}^3 \text{ mol}^{-1}$
- c Normtemperatur
 $273,15 \text{ }^\circ\text{C}$
- d Faraday-Konstante
 $9,648531 \cdot 10^4 \text{ C mol}^{-1}$

5. Welche Aussage zu den Elementen einer Periode des Periodensystems ist richtig?

- a Die Elemente sind Nichtmetalle.
- b Die Ordnungszahlen der Elemente sind gleich.
- c Die Zahl der Valenzelektronen ist gleich.
- d Die Elektronegativität der Elemente ist verschieden.
- e Die Elemente haben ähnliche chemische Eigenschaften.

6. Welche Aussagen über Phenole sind richtig?

- a Phenole sind schwache Säuren.
- b Phenole enthalten ein aromatisches Ringsystem.
- c Phenole enthalten mindestens eine OH-Gruppe.
- d Carbonsäure ist eine alte Bezeichnung für $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$.

7. In den folgenden vier Fällen werden die durch die Formeln dargestellten Stoffe in Form von Lösungen titriert. In welchen Fällen hat die Lösung beim Äquivalenzpunkt den pH-Wert 7?

- a $\text{HCl} + \text{NH}_4\text{OH}$
- b $\text{HCl} + \text{NaOH}$
- c $\text{HNO}_3 + \text{Ba}(\text{OH})_2$
- d $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KOH}$

8. Unter den vier durch Formeln dargestellten Sauerstoffsäuren des Schwefels zeigt eine reduzierende Eigenschaften. Welche ist es?

- a $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_8$
- b H_2SO_5
- c H_2SO_4
- d H_2SO_3

9. Was geschieht, wenn Zinkoxid erhitzt wird?

- a Es ist keine Veränderung zu beobachten.
- b Es wird in der Hitze gelb, beim Abkühlen wieder weiß.
- c Es wird in der Hitze orange, beim Abkühlen wieder weiß.
- d Es bildet sich Zinkdampf und Sauerstoff.
- e Es bildet sich Zinkcarbonat.

10. Eine stickstoffhaltige organische Verbindung hat die molare Masse 401 g/mol. Von einer Einwaage von 30 mg wird der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Dabei ergibt sich ein Verbrauch von 22,5 ml Salzsäure ($c = 0,01 \text{ mol/l}$). Wieviel N-Atome enthält ein Molekül der Verbindung?

- a 4
- b 3
- c 2
- d 1

11. Wovon hängt die Wanderungsgeschwindigkeit der Teilchen bei der Elektrophorese ab?

- a von der Ladung der Teilchen
- b vom Durchmesser der Teilchen
- c von der eingestellten elektrischen Feldstärke
- d von der Viskosität des Mediums

12. Mit welcher Flüssigkeit wird in der Regel eine Glaselektrode kalibriert?

- a mit reinstem Wasser
- c mit Natronlauge, $c(\text{NaOH}) = 1 \text{ mol/l}$
- b mit Salzsäure, $c(\text{HCl}) = 1 \text{ mol/l}$
- d mit bestimmten Pufferlösungen

13. Welches durch die Formel dargestellte Ion entsteht bei der Oxidation von Natriumthiosulfat in neutraler oder schwach saurer Lösung?

- a $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$
- b $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$
- c SO_3^{2-}
- d SO_4^{2-}

14. Bei welchen Analysenverfahren gilt das Lambert-Beersche Gesetz?

- a IR-Spektroskopie
- b Atomabsorptionsspektroskopie
- c NMR-Spektroskopie
- d UV-Vis-Spektroskopie

15. Welche der Aussagen aus dem Bereich der HPLC ist falsch?

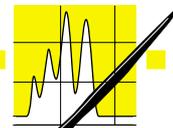
- a In der elutropen Reihe sind die Lösungsmittel nach ihrer Polarität geordnet.
- b Die Auflösung eines Chromatogramms lässt sich verbessern, wenn man eine längere Trennsäule verwendet.
- c Die Trennstufenzahl wird gerne und häufig zur Charakterisierung von Trennsäulen benutzt.
- d Die Elutionskraft der mobilen Phase muss während der Elution kontinuierlich oder stufenweise abnehmen.

Stipendiaten gesucht

Der Fond der Chemischen Industrie setzt sein erfolgreiches Jubiläumstipendium aus dem Vorjahr fort und will auch 2001 die besten Abiturienten für ein Chemiestudium gewinnen, indem er 100 Stipendien vergibt.

Im vergangenen Jahr hatte der Fonds aufgrund der hohen Bewerberzahl mit ausgezeichneten Noten insgesamt 124 anstatt der ursprünglich geplanten Stipendien vergeben.

Bis zum 16. Juli 2001 können sich Abiturienten mit einem Notendurchschnitt von 1,5 oder besser bewerben. Die Förderung läuft über maximal vier Semester. In den ersten beiden Semestern beträgt die Stipendienrate 275 Euro monatlich; bei nachweislich guten Studienleistungen sind es im dritten und vierten Semester 550 Euro im Monat. Informationen auf der Homepage www.vci.de/fonds



AUFSÄTZE

Einsatz der digitalen Graphitrohrtechnik in der Umweltanalytik

Deutlich bessere Nachweisgrenzen

Uwe Oppermann, Shimadzu Deutschland GmbH, Duisburg

 Die quantitative Bestimmung von Schwermetallen gehört zu den Routineaufgaben in jedem AAS Labor und wird heute mit modernen AAS Systemen (AA-6800) durchgeführt, die in der Lage sind Multielementsequenzen vollautomatisch abzuarbeiten. Die Graphitofentechnik wird dabei seit vielen Jahren erfolgreich eingesetzt speziell dann wenn es um die Bestimmung von Schwermetallen im Spurenbereich geht, wie zum Beispiel Arsen, Kupfer, Mangan und Blei. Das wachsende Umweltbewusstsein, aber auch die erhöhten Qualitätsanforderungen und Kontrollmechanismen an die alltäglichen Dinge des Lebens, wie beispielsweise unser Trinkwasser, führen zu kaum vorstellbaren immer feineren und genaueren Analysemethoden. Die Verbesserung der Nachweisgrenzen stand deshalb im Vordergrund bei der Entwicklung des neuen Graphitofens GFA-EX7 von Shimadzu.

Ein Beispiel für die Notwendigkeit entsprechender Entwicklungen ist der Beschluss des Umweltrats der europäischen Kommission vom 11. 03. 1999, die Grenzwerte für Schwermetalle noch einmal drastisch zu senken [1]. Der aktuelle Wert von 50 Mikrogramm Blei pro Liter soll auf 10 Mikrogramm pro Liter gesenkt werden, da Blei im Trinkwasser zur Schädigung des Nervensystems bei Kleinkindern und Schwangeren führen kann. Die Entwicklung des neuen Ofens baut auf Bewährtem auf. Das Konzept eines quasi geschlossenen Systems für maximale Empfindlichkeit und lange Graphitrohrstandzeiten (2000 Injektionen bei 2800 °C) wurde vom Vorgängermodell GFA-6500 übernommen. Neu ist dagegen die digitale Kontrolle der Temperatur- und Gassteuerung, die dafür sorgt, daß alle gesetzten Parameter für das zu analysierende Element optimiert werden. Das betrifft sowohl die aktuelle Temperatur in der

Trocknungs- Veraschungs- und Atomisierungsphase, aber auch die Heizrate. Abbildung 1 zeigt den Einfluß der Heizrate auf das Absorptionssignal. Prinzipiell ist zu sagen, dass eine schnelle Heizrate ein hohes Absorptionssignal zur Folge hat. Demgegenüber steht aber der Effekt, dass bei sehr schnellen Heizraten die gesetzte Atomisierungstemperatur überschritten werden kann. Dies führt zu einer insgesamt zu schlechten Reproduzierbarkeit der Messergebnisse, speziell unter der Berücksichtigung, dass diese transienten Signale innerhalb von Sekunden ausgewertet werden müssen. Langsame Heizraten hingegen führen zu einer guten Reproduzierbarkeit, aber auch deutlicher Signalminderung.

Die Bestimmung von Blei und Arsen

Die digitale Temperaturkontrolle des neuen GFA-EX7 ermöglicht nun eine Optimierung der Systemcharakteristik mit höheren Signalen bei sehr guter Reproduzierbarkeit. Darüber hinaus ist das System

intelligent genug die Heizraten für jede gesetzte Temperatur zu differenzieren, so zum Beispiel langsames Aufheizen bis ca. 1000 °C und schnelles Heizen bei 2500 °C damit die vorgewählte Atomisierungstemperatur in Bruchteilen einer Sekunde erreicht werden kann. Das führt zu Ergebnissen wie in Abbildung 2 am Beispiel des Elementes Blei dargestellt.

Der Temperaturschritt zwischen der thermischen Vorbehandlung (Veraschungsphase) und der Atomisierung ist möglichst klein zu wählen, damit die gewählte Endtemperatur rasch erreicht werden kann und eine zu starke Ausdehnung des gewählten Inertgases vermieden wird. Außerdem sorgt die digitale Gaskontrolle dafür, dass die Strömung durch das Graphitrohr während der Atomisierung und auch die letzten 3 bis 5 Sekunden der Veraschungsphase reproduzierbar unterbrochen wird um ein vorzeitiges Ausblasen der Atomwolke zu verhindern und somit die Verweildauer der Atome im Lichtweg zu verlängern. Der Aufbau des Graphitofens GFA-EX7 ist in Abbil-

Tab. 1: Vergleich der Nachweisgrenzen für GFA-EX 7 und GFA-6500

Element	GFA-EX 7	GFA-6500
Pb	0.085 µg/L	0,12 µg/L
Mn	0.015 µg/L	0.02 µg/L

Abb. 1: Einfluss der Heizrate auf das Absorptionssignal

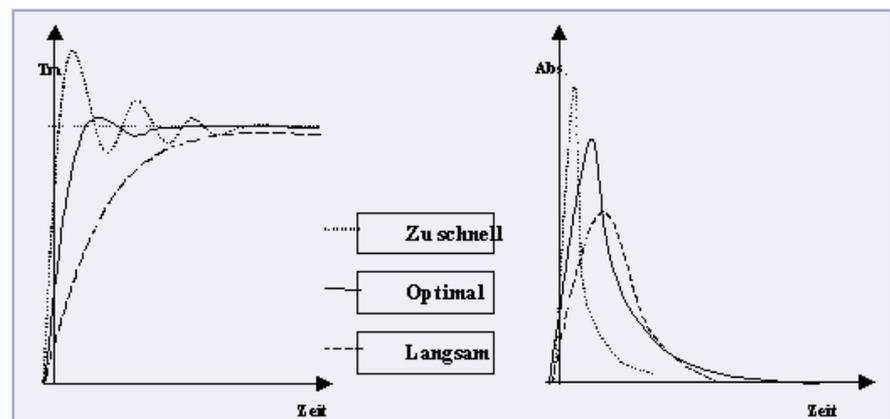
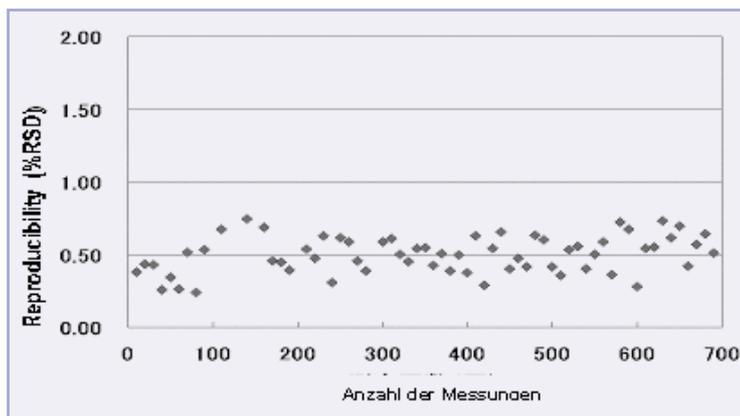


Abb. 2:
Langzeit Test
mit Blei Stan-
dardlösung



dung 3 schematisch dargestellt.

Ein weiteres für den Bereich Umweltanalytik relevantes Element mit toxischen Eigenschaften ist das Arsen, das in der AAS Analytik sowohl mit der Hydrid- als auch mit der Graphitrohr Technik quantitativ nachgewiesen werden muß, wobei als Probenmaterial Trinkwasser, Mineralwasser, Abwasser aber auch Klärschlämme mit unterschiedlichen Matrixproblemen in Frage kommen.

Die DIN-38405-D18 (Deutsche Einheitsverfahren) beschreibt das analytische Verfahren der Arsen Bestimmung mittels Hydridtechnik. Diese Methode erfordert die Reduzierung des Arsen (V) zum Arsen (III) mit Kaliumjodid und Ascorbinsäure, da das Arsen (III) wegen seiner höheren Empfindlichkeit in der AAS dem Arsen (V) vorzuziehen ist. Moderne Graphitrohröfen wie der GFA-EX7 erlauben in Verbindung mit geeigneten Untergrundkompensationstechniken wie zum Beispiel der Hochstrompulstechnik (High Speed Self Reversal Method) heutzutage die zuverlässige Bestimmung einer Arsenkonzentration von $1 \mu\text{g/l}$ in der Routine. Diese Methode wird als DIN 38405-35 Bestimmung von Arsen mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie

[2] zukünftig in den Deutschen Einheitsverfahren für die Routineanalytik zur Verfügung stehen.

Abbildung 4 zeigt ein für den digitalen Graphitrohröfen typisches Absorptionssignal einer Arsenstandardprobe der Konzentration $6 \mu\text{g/l}$. Zur Kontrolle wurde hier ein internationales Referenzwasser eingesetzt, mit einem zertifizierten Arsen Gehalt von $0.72 \mu\text{g/l} \pm 0.05 \mu\text{g/l}$. Die mit dem GFA-EX7 gemessene Konzentration beträgt $0.73 \mu\text{g/l}$ (Mittelwert aus 3 Bestimmungen) und zeigt damit eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit dem zertifizierten Wert. Ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines Graphitrofens ist die Nachweisgrenze. Nach DIN 51401 Teil 1 [3] ist die Nachweisgrenze per Definition die Größe in einem Bestimmungsverfahren, die angibt, welcher Gehalt oder welche Masse eines zu bestimmenden Elementes noch mit einer vorgegebenen statistischen Sicherheit nachgewiesen werden kann. Sie ergibt sich aus dem Produkt der absoluten Standardabweichung von Messungen mit Nullwertlösungen und der reziproken Empfindlichkeit des zu bestimmenden Elementes.

Bei der Bestimmung des Elementes Blei läßt sich damit aus der Messung der Nullwertlösungen (10x) die absolute Standardabweichung ermitteln. Diese wird dann mit der reziproken Empfindlichkeit (aus der Kalibration) multipliziert. Außerdem wird noch ein statistischer Faktor (3σ) verwendet, der beim Vergleich der Daten berücksichtigt werden muss. Für den GFA-EX7 ergeben sich im Vergleich zum GFA-6500 die in Tabelle 1 dargestellten Nachweisgrenzen.

25 % höhere Leistung

Im Vergleich zu Leistungsdaten von Graphitrohröfen mit konventioneller Technik zeigt der neue GFA-EX7 mit digitaler Steuerung eine um 25 bis 30 % verbesserte Nachweisgrenze. Die digitale Technik zur Kontrolle der Heizraten sowie der Gassteuerung in Verbindung mit dem Konzept eines hochempfindlichen Graphitrohrrofens erreicht bisher unvorstellbare Leistungsdaten. Die Kombination dieser neuen Technologie im Ofenkonzept und der leistungsstarken Untergrundkompensations Methoden [4] erlaubt die sichere Bestimmung von toxischen Elementen im Ultraspurenbereich. Damit ist der GFA-EX7 in der Lage auch zukünftig bei weiter verschärften Grenzwerten genaue und richtige Messergebnisse zu erzielen.

Literatur

- [1] EG Drinking Water Guidelines 98/83/ EG (1999), Part 07/4.6.3
- [2] DIN 38405-35, Deutsche Einheitsverfahren zur Wasser-, Abwasser- und Schlammuntersuchung – Teil 35
- [3] DIN 51401 Teil 1, Atom Absorptions Spekt. (1992), 12
- [4] U. Oppermann, H. Hohmann, XIV Seminar on Atomic Spectr. (1998), 154

Kontakt

Shimadzu Deutschland GmbH (European Operations) Uwe Oppermann Albert Hahn Str. 6-10 D-47269 Duisburg Tel: 0203/7687-423 Internet: uo@shimadzu.de

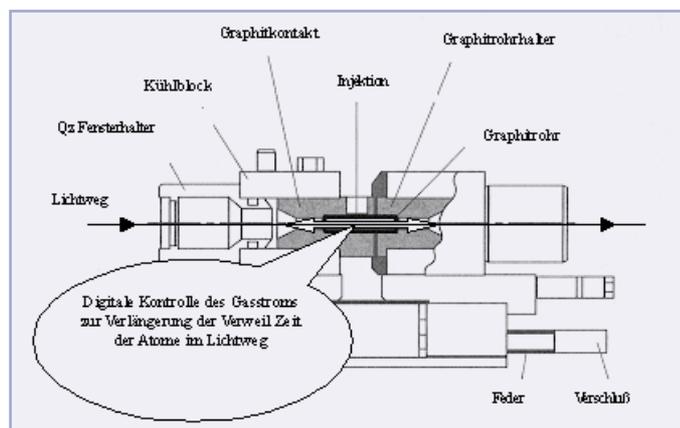
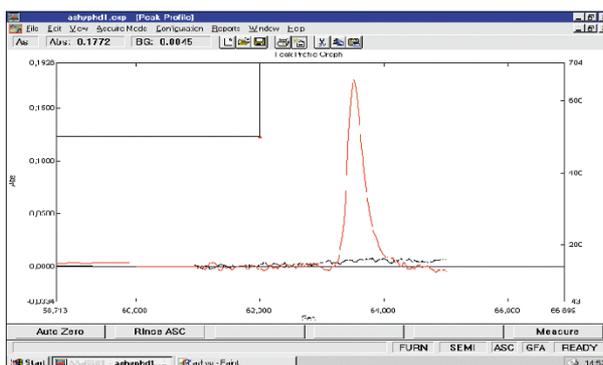


Abb.3 (links): Prinzip des Graphitrofens GFA-EX 7
Abb. 4 (unten): Absorptionssignal einer Arsen-Standardprobe



Radioaktives Museum

Das Ausstellen radioaktiver Mineralien kann eine Gefahr darstellen, befand ein britisches Gericht und verurteilte die Museumsleitung.

Nach Ansicht der Richter hat das Natural History Museum in London über lange Zeit Angestellte und Besucher einer unzumutbaren Strahlung ausgesetzt. Die Verantwortlichen gaben zu, dass die zahlreichen Mineralien und Gesteine der Sammlung größere Mengen Uran und Thorium enthielten. Die gemessene ionisierende Strahlung lag in der Tat etwa 50mal höher, als die Kuratoren angenommen hatten. Besucher dürften aber kaum zu Schaden gekommen sein: Selbst bei mehrmaligen Visiten betrug der zu veranschlagende Wert nur 45 Mikrosievert pro Jahr, weniger als ein Hundertstel der in Großbritannien als Maximum geltenden Dosis. Immerhin wurde das Museum zur Zahlung von umgerechnet 19000 DM verurteilt (Nature 409, 972 [2001]). *DRV*

Vulkan speit SO₂

Der Vulkan Oyama auf der japanischen Insel Miyake gibt noch Monate nach seinem Ausbruch täglich weltweit die größten Mengen Schwefeldioxid an die Atmosphäre ab.

Im August 2000 musste die Bevölkerung von Miyake, 200 Kilometer südlich von Tokio, evakuiert werden. Die Hoffnung auf baldige Rückkehr erwies sich als trügerisch: Ein Ende der exzessiven Abgabe von SO₂ ist nicht abzusehen. Üblicherweise liefert ein Vulkan pro Tag 20 bis 50 t des giftigen Gases. Der San Cristobal in Nicaragua produziert einen Spitzenwert von 360 t. Beim Oyama treten täglich Zehntausende von Tonnen Schwefeldioxid aus, und dies seit Monaten. Eine solche Beständigkeit ist bisher nirgendwo beobachtet worden. Eine Erklärung steht aus. Korrosionsschäden sind bei der isolierten Lage der Insel nicht zu befürchten, doch hat SO₂ bekanntlich Einfluss auf das Klima und trägt zum „sauren Regen“ bei (Nature 409, 970 [2001]).

DRV

Neuer Urahn

Der schwedische Forscher Ulf Gyllensten und seine Mitarbeiter von der Universität Uppsala analysierten die komplette Mitochondrien-DNA (mt-DNA) von 53 Personen aus allen Teilen der Erde, stellten so einen menschlichen Stammbaum auf.

Die Analyse der mt-DNA eignet sich hervorragend zum Studium der Evolution des Menschen. Anders als unser Erbgut im Zellkern wird das der Mitochondrien nicht rekombiniert, sondern ausschließlich über die weibliche Linie weiter gegeben. Daher bleibt sie über Generationen konstant und wird nur durch zufällige Mutationen oder Kopierfehler allmählich verändert. Nimmt man eine konstante Mutationsrate an, so lässt sich durch Vergleich der mt-DNA zweier Individuen abschätzen, wie weit sie genetisch verwandt sind.

Die schwedischen Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass der jüngste gemeinsame Urahn aller Versuchspersonen ein vor etwa 170000 Jahren lebender Afrikaner war. Relativ spät erst, vor etwa 50000 Jahren, trennten sich Nichtafrikaner von Afrikanern. Sie wanderten aus und besiedelten andere Erdteile. Dabei haben sie wahrscheinlich dort schon lebende Menschenarten verdrängt. Damit wird die Hypothese widerlegt, die besagt, der heutige Mensch habe mehrere verschiedene Vorfahren, die sich mehr oder weniger gleichzeitig an verschiedenen Orten aus dem Homo erectus entwickelt hätten. (Nature 408 [2000] 708-713). *KAE*

Nylon: Lactamsynthese mit Zeolith

Die Herstellung von Nylon, eine Entwicklung der IG Farben aus den 30er Jahren, ist in einigen Teilschritten völlig veraltet. Besonders die Gewinnung des Monomers Caprolactam entspricht nicht mehr den heutigen Anforderungen an Wirtschaftlichkeit und Umweltschutz.

Teilschritte der Synthese wurden zwar immer wieder verbessert, der letzte Schritt, die Beckmann-Umlagerung des Oxims zum Lactam, wird unverändert mit rauchender Schwefelsäure erzwungen. Diese ist Lösungsmittel und Katalysator zugleich, lässt sich aber wegen ihrer Aggressivität schwierig handhaben und setzt sich schließlich zu unbrauchbarem Ammoniumsulfat um. Die 2-4 Tonnen Salz pro Tonne ε-Caprolactam müssen teuer entsorgt werden.

Eine Lösung des Problems bietet nun eine Gruppe von Ingenieuren und Chemikern am Institut für Technische Chemie und Heterogene Katalyse der RWTH Aachen und ihres industriellen

Partners, der Sumitomo S.A., an. Sie entwickelten einen Katalysator, an dem die Beckmann-Umlagerung ohne weitere Chemikalien in guter Ausbeute verläuft. Die Reaktion spielt sich in der Gasphase ab und benötigt lediglich Alkohole als Lösungsmittel. Nebenprodukte fallen nicht an. Der in Aachen synthetisierte feste Katalysator ist ein borhaltiger Zeolith. Das poröse kristalline Borosilikat zeichnet sich durch große Selektivität, einfache Handhabung und Langlebigkeit aus. Ein ähnlicher Katalysator hat seine Leistungsfähigkeit in einer Pilotanlage mit 5000 t/Jahr bereits unter Beweis gestellt.

KAE

MgB₂ leitet supra

Überraschend erwies sich Magnesiumdiborid noch bei 39 K als supraleitend.

Physiker der Aoyama-Gakuin-Universität in Tokio stießen bei Versuchen mit Magnesiumdiborid, MgB₂, auf die höchste Übergangstemperatur, die bisher bei einem Nichtkupferoxid-supraleiter gefunden worden ist: 39 K. Die Mitteilung dürfte eine Welle von Folgeversuchen auslösen, da Magnesiumdiborid leicht aus den Elementen herzustellen ist. Auch die Handhabung bringt technisch keine Probleme. Magnesiumdiborid ist seit 1953 bekannt (Nature 410, 63 [2001]). *DRV*

Von Ursuppen und Biochips

Biochips und Fast screening-Methoden, auf gut Deutsch das schnelle Durchsuchen nach bestimmten Merkmalen, sind in aller Munde. Nur wenige können mit den Begriffen jedoch etwas anfangen, und das liegt auch an der Vielfalt der mit den Begriffen verwendeten Gerätschaften und Methodiken. Einige Entwicklungsbeispiele – die meisten davon aus der BioRegio Rhein-Neckar – mögen Anhaltspunkte für eine genauere Vorstellung der Thematik geben.

Von elektronischen Mikrochips hat heute fast jeder eine Vorstellung, die die Wirklichkeit grob umschreibt: Es handelt sich um etwa Fingernagel-große, dünne Plättchen, vorwiegend aus Silizium, in die auf komplizierte Weise feinste Strukturen eingätzt sind. Die Strukturen funktionieren als elektrische Widerstände, Kondensatoren und Transistoren und sind zu logischen Schaltkreisen zusammengefasst, mit denen im Takt von milliardstel Sekunden Rechenoperationen durchgeführt werden. Biochips haben mit elektronischen Mikrochips hingegen nur gemein, dass sie auf kleiner Fläche viele Einheiten biologisch irgendwie aktiver oder zu aktivierender Substanzen unterbringen. Die Funktionsprinzipien von Chips verschiedener Firmen können hingegen grundverschieden sein. Ihr gemeinsames Ziel hingegen ist es vorwiegend, schnell bestimmte Merkmale von biologischen Funktionen bzw. bestimmte Mustermoleküle zu finden, und das geht in einigen Fällen auch ohne Chips. Das Interesse an derartigen Verfahren ist hoch, versprechen sie doch umfangreiche Verbesserungen in Behandlungsmöglichkeiten von Krankheiten. Möglich wird dies aber zu einem großen Teil auch nur, weil die Siliziumchip-gestützte Informatik bei der Durchführung der Biochip-Funktionalität und der Auswertung der durch sie gefundenen Ergebnisse hilft.

Ein Beispiel für „viel Funktion auf kleiner Fläche“ stellen die Liganden-Bio-

chips von Graffinity Pharmaceutical Design dar, einer der etlichen jungen Biotech-Firmen, die sich im Rhein-Neckar-Kreis befinden.

Ligandenfarm auf Mikroarray

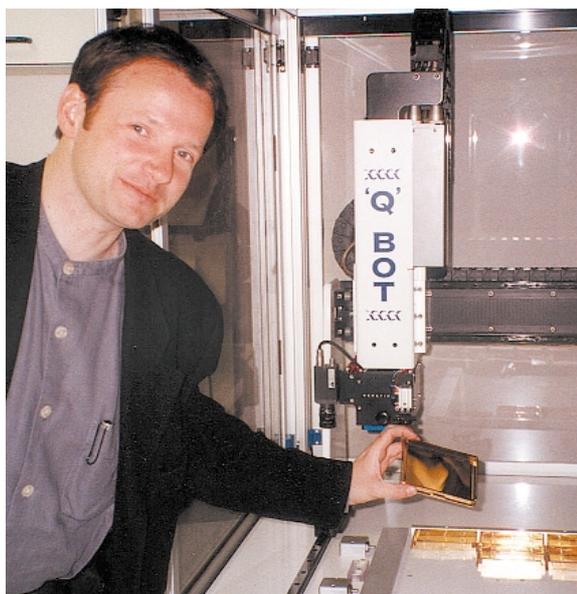
Mit stark automatisierten und miniaturisierten Festphasenreaktionen synthetisiert in der Heidelberger Firma ein Chemiker unter optimalen Bedingungen in nur zwei Tagen 12.000 Substanzen, Kombinationen aus käuflichen Ausgangsreagentien. Die Substanzbibliothek des Ende 1997 gegründeten Biotechnologie-Unternehmens soll bald schon etwa 500.000 Stoffe enthalten. Die Sammelleidenschaft ist jedoch kein Selbstzweck. Vielmehr dienen die Substanzen, die auf kleinen Platten in bestimmten Mustern angeordnet sind – eben einer Sorte Biochip oder auch Mikroarrays genannt – als mögliche Andockstationen für Proteine. Bilden Liganden der Substanzen mit zu untersuchenden Proteinen Affinitäten aus, mehr oder weniger starke Bindungen, deutet dies auf eine biologische Aktivität des entsprechenden Liganden auf dem Array hin. Das ist ein erster Hinweis auf dessen Eignung als pharmazeutischer Wirkstoff. Anschließend findet auf einem mit Protein-spezifischeren Liganden belegten Chip eine Optimierung hinsichtlich Affinität statt. Dieses Vorgehen zur Entwicklung von pharmazeutisch wirksamen Substanzen ist weltweit (noch) einzigartig, versichert Graffinity-CEO Dr. Dirk Vetter der CLB.

Chipartige Substanzbibliotheken hat der 37-jährige gebürtige Hamburger nach Erfahrungen im Zentrallabor von Ciba-Geigy bei einem Besuch von Affymax in der Phase der Gründung der weltweit wohl bekanntesten Biochip-Firma Affymetrix kennengelernt. Typischerweise verwendet man jedoch DNA, Antikörper oder andere Proteine als Beladungen für die tausende Mikrofelder auf einem Chip, wobei es insbesondere bei Proteinen Probleme einer schwierigen Handhabung zu überwinden gilt, etwa weil sie leicht denaturieren und so ihre biologische Akti-

vität verlieren. Mit den niedermolekularen Substanzen von Graffinity hingegen, deren Grundgerüst beispielsweise organische Ringsysteme sein können, lässt sich einfacher umgehen. Die zur Synthese vorgegebenen Grundsubstanzen bilden den durchgeführten Reaktionen entsprechend eindeutige Derivate. Ihre Struktur ist über die Syntheseprotokolle zu identifizieren. Die Idee zu einer eher Chemie-orientierten Herangehensweise an die Wirkstoff-Forschung kam Vetter dann bei Arbeiten in einem Forschungslabor in Jena, das von Manfred Eigen gegründet wurde; die Bioregio Rhein-Neckar führte Graffinity dann nach Heidelberg.

Die Chancen, dass sich Graffinity langfristig behaupten kann, stehen wohl nicht schlecht, laufen doch eine Reihe von Patentanmeldungen, die ein ganzes System von Methoden für die neuartige Pharma-Screeningmethode beschreiben. Die Idee der Nutzung von Ligandenbibliothek-Arrays wird durch Randentwicklungen flankiert. Eine davon bezieht sich auf das Instrument, mit dem die Ligand-Protein-Bindungen auf den Chips detektiert werden. Ausgenutzt wird dabei die Plasmonresonanz, deren Prinzip in den 60er Jahren entdeckt wurde. Sie kann in Festkörpern auftreten, wenn dessen Elektronen kollektiv durch Photonenbeschuss (oder auch durch Elektronen) angeregt werden und Plasmawellen (Elektronendichtewellen) ausbilden. Anders als Geräte von Mitbewerbern hinsichtlich des Messprinzips kann die Eigenentwicklung von Graffinity bis zu 10.000fach parallel messen; ausgewertet werden Wellenlängenverschiebungen (andere Plasmonresonanz-Verfahren werten Reflexionswinkel aus).

Der Vorteil der Plasmonresonanz-Methode liegt für die Firma in Heidelberg darin, dass labelfrei gearbeitet wird. Für die Erkennung von Ligand-Protein-Interaktionen sind also beispielsweise keine chromophoren Gruppen nötig, die über Farbinformationen Auskunft über Affinitäten und Bindungen geben. Mittelfristig will man sich laut Vetter auf die Chemie fokussieren, sehe in der Entwick-



Graffinity-CEO Dr. Dirk Vetter erläutert die Herstellung der Mikroarrays, die eine Detektion von Liganden-Protein-Bindungen über die Plasmonresonanz erlauben.

lung von neuen wirkstoffartigen Molekülen (NCE für new chemical entities) und chemischen Leitstrukturen bis hin in den vorklinischen Bereich die größte Wertsteigerung; Graffinity werde kein Apparatebauer.

Eine weitere patent-trächtige Entwicklung ist die Oberfläche der Biochips bei Graffinity. Sie ist derart gestaltet, dass sie unspezifische Bindungen mit den Proteinen reduziert. Zusätzlich prüft die Firma derzeit, ob sich eine eigens entwickelte Software (JArray) zur Messauswertung patentieren lässt.

Das Erzeugen von Ligand-Chips dauert eine Woche, und durch das hochparallele Screening geschieht ein erster Lauf mit einem unbekanntem Protein, das in einer Reinheit von mindestens 50 % vorliegen soll, innerhalb eines Tages. Die Zukunft hat wohl noch ein breites Anwendung- und damit wohl auch Kundenaufkommen bereit: Experten zufolge gibt es im menschlichen Genom etwa 10.000 Zielstellen als Angriffspositionen für Pharmaka. Die Hälfte davon ist nicht näher bekannt. Der besondere Vorteil der Graffinity-Methodik ist aber, dass man nichts von den Proteinen wissen muss, wenn man sie über die Arrays schickt.

Schloss baut Schlüssel

Wurzeln eher in der Chemie als in der Biochemie hat auch die Firma Therascope AG, ebenfalls in Heidelberg, und zwar über den Chemie-Nobelpreisträ-

ger von 1987, Jean Marie Lehn. Er und ein Team prominenter Mitgründer hatten die Idee, dass sich biologische Schlosskomplexe die dazu passenden Schlüssel selbst erzeugen könnten. Dazu dynamisiert man kombinatorische chemische Methoden. Antrieb für diese Dynamik sind evolutionäre Prozesse zur Strukturfindung, die Assoziationen an das Miller'sche Ursuppenexperiment aufkommen lassen.

Verwirklicht wird das Grundprinzip – das molekularbiologische

Schloss schafft sich seine

Schlüsselstruktur selbst – bildlich gesehen durch ein Ausgießen der Schlossstrukturen mit Wachs, erläutert Therascope-CEO Hans Peter Kneubühl der CLB. Real setzt man das bekannte Zielprotein einem komplexen Stoffgemisch aus, das sich in einem dynamischen Reaktionsgleichgewicht befindet. Die Reaktanden bestehen aus einfachen Gerüst-Molekülen, die mit verschiedenen reaktiven Gruppen versehen sind, sowie einer Vielzahl unterschiedlicher organischer Bausteine, die sich an diese reversibel anlagern können. So entstehen und vergehen in dieser Ursuppe immer wieder die unterschiedlichsten Schlüsselstrukturen, von denen sich in einem Auswahlprozess jene an das Zielprotein anlagern, die die beste Passform aufweisen. Auf diese Weise werden sie weitestgehend aus dem Reaktionsgleichgewicht entzogen, sie zerfallen nicht mehr so bereitwillig. Ein dadurch erzeugtes Ungleichgewicht in der Reaktionsmischung führt zur Produktion weiterer passender Schlüssel, die sich ebenfalls zu Schlüssel-Schloss-Komplexen anlagern können. Die so angereicherten Schlüssel-Schloss-Strukturen werden dann einer Analytik zugeführt, man ermittelt die Bausteine des Schlüssels, und kann anschließend dessen Synthese angehen, in Vitro-Versuche machen, die biologische Wirksamkeit prüfen.

Das Know how liegt bei dem Verfahren in der Auswahl geeigneter organi-

scher Gerüste – etwa Zucker oder modifizierte Aminosäuren –, deren dreidimensionale Struktur Möglichkeiten zur Bindung an das Protein geben muss, und ebenso in den reaktiven Gruppen an den Gerüststrukturen (etwa Amine oder Aldehyde), die die Einstellung des dynamischen Gleichgewichts erlauben müssen. So bezieht sich ein Patent der Firma denn auch auf eine dynamische Molekülbibliothek bzw. deren evolvierten Schlüsselkomplex, deren Komponenten – Schif'sche Basen – durch reversible Reaktion zwischen Aldehyden und Aminen gebildet wurden. Als Zielenzym diente Carboanhydrase. Lehn und sein Team konnten zeigen, dass das Reaktionsgemisch bei Anwesenheit von Carboanhydrase zu einem Molekül führt, das mit dem bekannten Inhibitor des Enzyms identisch ist. Eine neue Patent-Anmeldung betrifft Methoden, die die Selektion der Bausteine verbessern und allzu komplexe „Baustein-Mischungen“ ausschliessen.

Der Vorteil des Verfahrens liegt laut Kneubühl in seiner Schnelligkeit bei der Suche nach Liganden für bereits identifizierte Targets gegenüber der Verwendung schneller Durchsatz-Methoden (fast screening oder auch high throughput screening, HTS), ausserdem auch in möglicherweise spezifischerer Ligandenbildung. HTS verwendet Stoffbibliotheken, mit denen versucht wird, Target-Ligand-Bindungen herzustellen. Solche Bibliotheken müssen meist jedoch erst durch Verfahren der kombinatorischen Chemie geschaffen, erweitert und optimiert werden, hin zur Verbesserung der biologi-



Therascope-CEO Hans Peter Kneubühl (Fotos: Kickuth).

Was sind FPGAs?

Evolvierbare Hardware – ein Beispiel dafür sind FPGAs (Field Programmable Gate Array) löst den Zielkonflikt zwischen Vielseitigkeit – wie sie eine normale PC-CPU bietet – und Arbeitsgeschwindigkeit, die man für bestimmte Anwendungen bisher durch ASICs, anwendungsspezifische Chips, steigerte. Evolvierbare Hardware besteht hingegen aus einer Matrix logischer Blöcke. Die logischen Blöcke eines solchen FPGA-Chip sind aus logischen Gattern (UND, ODER etc.) zusammengesetzt. Es gibt Chips mit einer kleineren Zahl leistungsfähiger Blöcke oder solche mit vielen einfachen Blöcken, die im Extremfall aus einem einzigen logischen Gatter bestehen können. Das Besondere: Die FPGA-Chips enthalten auch eine Matrix horizontaler und vertikaler Leitungsstränge. Statische Speicherzellen in einer Schicht unter den Leitungen schalten entsprechend den in ihnen gespeicherten Informationen Transistoren, mit denen gezielt Verbindungen zwischen Leitungssträngen und logischen Blöcken hergestellt werden. Diese Verbindungen lassen sich im Mikrosekundentakt verändern, wenn die Speicherzellen neue Informationen erhalten. FPGAs verarbeiten mit ihrer flexiblen Hardware keine Programme, sondern Daten. Ein Programm steuert vielmehr die Zusammenschaltung der logischen Blöcke eines FPGAs, also die Hardwarekonfiguration selbst. Noch hat diese Technik Nachteile, insbesondere benötigen die beschriebenen FPGAs einen grossen Anteil ihrer Chipfläche für das Steuerungssystem. Experten sind jedoch der Überzeugung, dass in wenigen Jahren die Trennung zwischen festverdrahteten Prozessoren à la Pentium oder PowerPC und rekonfigurierbaren Chips verschwimmen wird: Chips werden Standard-Prozessorarchitekturen und FPGAs zugleich enthalten und hoch flexibel arbeiten. RK

schen Aktivität bei gleichzeitiger Verminderung der Toxizität. Die Möglichkeit solcher Verfahren, auch mit unbekannt Proteinen zurecht zu kommen, hofft Kneubühl in Zukunft nachvollziehen zu können, wenn eine ausreichende Zahl definierter „Reaktionssuppen“ vorliegt. Sicherlich helfen dazu Dr. Roscoe Brady vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke in Bethesda, USA, Professor Pierre Lehn von der Medizinischen Fakultät der Universität in Paris, die deutsche Professorin Karin Mölling, Direktorin des Instituts für medizinische Virologie der Universität Zürich, sowie Professor Claude Nicolau von der Harvard Medical School in Boston, allesamt Mitbegründer von Therascope. Letztgenannter ist jetzt neben CEO Hans Peter Kneubühl Vorstand, verantwortlich für die wissenschaftliche Arbeit.

Software verändert Biochips

Biologische Chip-technik, die wohl mit am weitesten mit Informationstechnik verbunden ist, entwickelt die Mannheimer Firma Febit. „Febit invents a time machine“ stellt sich das Start-up-Unternehmen in der Bio-Regio Rhein-Neckar vor. Tatsächlich arbeitet das Mannheimer Unternehmen mit seinen derzeit etwa 60 Mitarbeitern an einem System, das die Analytik von Genen und Genomen extrem beschleunigen soll, im Resequencing-Bereich (Detailunterschiede zu bekannten Genomen) – beispielsweise mindestens um den Faktor 1000. Das Geheimnis dafür liegt in durch Software veränderbaren Biochips.

Es gibt fest „verdrahtete“, elektronische Schaltungen mit Logikfunktionen, die spezielle Aufgaben wie solchen der Bilddarstellung in elektronischen Kameras besonders schnell ausführen. Dafür sind solche ASICs (application specific integrated circuits) – im Gegensatz zu den universellen Mikrochips vom Typ Pentium oder PowerPC – für nichts anderes zu gebrauchen. Bislang entsprechen die Biochips, durch deren Entwicklung und umfassende patentrechtliche Absicherung insbesondere die US-Firma Af-

fymetrix bekannt geworden ist, diesen ASICs. Um es noch einmal zusammen zu fassen: Glas- oder Siliziumplättchen enthalten jeweils ein bestimmtes Muster von Gensonden, einzelsträngigen Genabschnitten, die mit passenden Erbgutabschnitten der DNA-Probe hybridisieren und dann beispielsweise durch Fluoreszenz identifiziert werden.

Die „Geniom“-Technik von Febit hingegen enthält als Herzstück einen Biochip, der eher mit einem universellen Mikroprozessor vergleichbar ist, sogar noch einen Schritt weiter geht: Die „Hardware-Verdrahtung“, konkret die Biochip-Belegung ist schnell veränderbar, wie es bei elektronischen Chips derzeit mit FPGAs möglich ist. Das funktioniert durch eine Kopplung von Mikrokanal-Reaktionsverfahren mit computeradressierter Sensibilisierung. „Die Basis von unserer Geniom-Technik stimmt mit den DNA-Syntheseautomaten bekannter Unternehmen überein“, erläutert Febit-Geschäftsführer Cord F. Stähler der CLB. „Nur verwenden wir statt einer Säule, in der jeweils ein DNA-Fragment erzeugt wird, Mikrokanäle mit 100 bis 400 Mikrometern Durchmesser. Deswegen benötigen wir nur sehr kleine Volumina und erreichen so eine hohe Geschwindigkeit und Reinheit.“

Dann kommt der eigentliche Trick für die Flexibilität und Vielfalt: Über computergesteuerte Mikrospiegelchips (Spiegelgröße pro Pixel ca. 17 Mikrometer), wie man sie auch in Projektoren für die Leinwanddarstellung von Monitorbildern findet, belichtet man kleine Bereiche in den Mikrokanälen, deren obere und untere Flächen durch Licht aktivierbare Substanzen enthalten. Durch photochemische Kopplungen entstehen so unterschiedliche DNA-Fragmente in unterschiedlichen Positionen. Schließlich verwendet man dasselbe Fluidsystem für die Probenaufnahme. Die Überwachung des Gesamtprozesses und der Hybridisierungs-Detektion, die derzeit noch auf Fluoreszenzen beruht, geschieht in einer Transmissions-Messung durch eine CCD-Kamera.

Laut Stähler hat Febit – ein Akronym aus dem lateinischen Wort für Stahl (Ferrarius) und Biotechnologie – derzeit rund 30 Patente angemeldet oder erhalten, beispielsweise auf spezielle Ausführungsvarianten der Photoreaktionen sowie auf das Gesamtsystem. Erstmals habe man



Cord F. Stähler



UMSCHAU

Probeninjektion
in das Geniom-
System (Foto:
Febit)



hier nämlich eine Systemintegration geschaffen, in der alle Prozessschritte von der Produktion der speziellen Chips bis zur Anwendung in einem System vereint seien, was neben der Geschwindigkeit wesentliche Vorteile bei der Reproduzierbarkeit der Analysen bringe. Daher sieht Stähler eine neue Welt der Anwendungen entstehen: Forscher arbeiten mit komplexen DNA-Analysen in ihrer eigenen Umgebung; der Unterschied zwischen zwei Analysen bestehe nur noch in unterschiedlichen Datensätzen.

Was die Eigenschaften der Geniom-Technik tatsächlich ermöglichen werden entwarf Stähler in einem Zukunfts-Szenario. Eine Basis dafür ist die Geschwindigkeit des Systems, illustriert am Beispiel Human Papilloma Virus (HPV). Von diesem gibt es 150 Untertypen, die teilweise harmlos sind, teilweise aber auch Gebärmutterhalskrebs auslösen können. Die Zeit, um mit herkömmlichen Gensonden einen Vergleich menschlicher DNA mit den 150 Varianten der Viren ausführen und so eine Krebsgefahr diagnostizieren zu können überschreitet nach Stähler das Erdalter. Mit einem Geniom-System mit 24 Kanälen mit den je 8000 bis 10000 Sonden des HPV-Ge-

noms in einen Kanal sei eine solche Analyse in einer Woche zu erledigen. Immerhin benötigt man für die Aufgabe 150 mal 10000 Diagnostikplätze, plus Sicherheitsfaktor ergibt rund 10 Millionen individuelle DNA-Sonden für die Entwicklung einer solchen DNA-Diagnostik! Das System stelle daher eine Plattform für „Personal Diagnostics“ dar, könne die Probandenauswahl bei der Entwicklung neuer Pharmaka erheblich verbessern. Vorstellbar sei ein Szenario, in dem ein Arzt, der ggf. über Vorinformationen des zu untersuchenden Genotyps verfügt, das Febit-Internetportal öffne und dann tagesgenau genetische oder protein-basierte Tests aufrufe. Dann käme die Blutprobe zum Test, und in wenigen Stunden läge ein Testergebnis vor, das entsprechende Rezeptvarianten vorschläge.

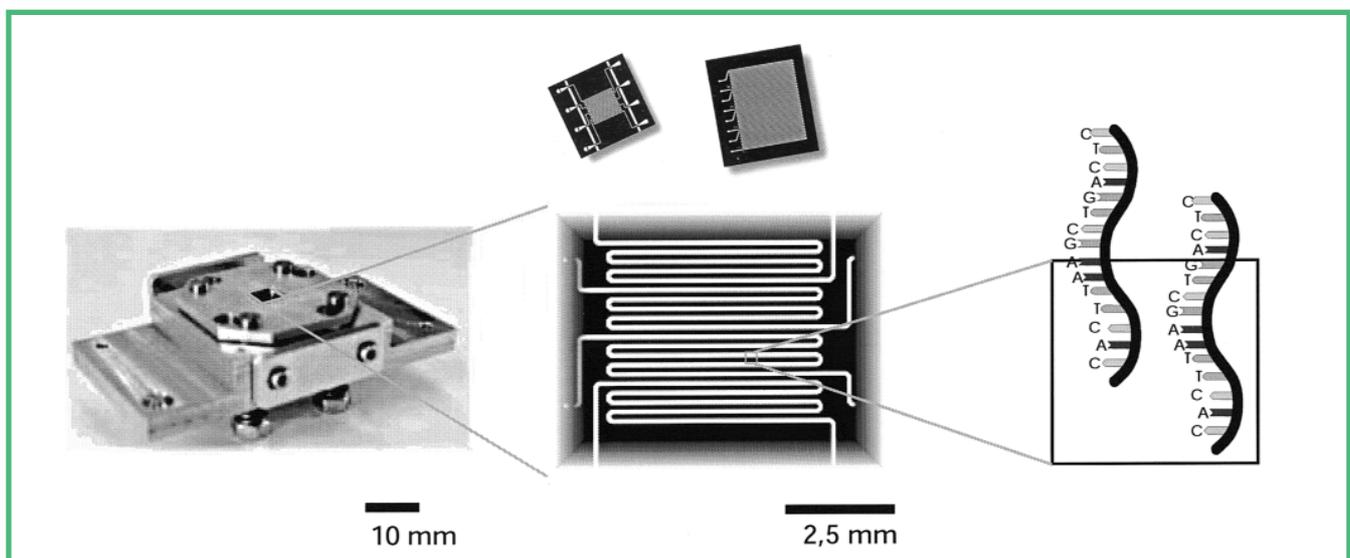
Dass der Begriff des Biochips auch anders aufgefasst werden kann, zeigt die jüngste Ausgründung aus dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin, die Scienion AG. Mit ca. zwölf Millionen Mark Startfinanzierung hat die Firma Anfang April am Wissenschaftsstandort Berlin-Adlershof die Arbeit aufgenommen. Sie will auch ihren Teil vom Kuchen des Biochip-Marktes abschneiden, den die US-Unternehmensberatung Frost & Sullivan auf mehrere Milliarden US-Dollar in fünf Jahren beziffert. Standbein des Unternehmens soll ein scheckkartengroßer Chip mit einer neuartigen Oberfläche sein. Diese ermöglicht es laut Firmenangaben, „alle für die Genomfor-

schung und Medikamentenentwicklung wichtigen Klassen von Biomolekülen in biologisch aktivem Zustand zu binden – DNA, Proteine und Wirkstoffkandidaten“. Die Biomoleküle befänden sich in winzigen Tröpfchen, die an der Chipoberfläche haften, und die als „Reaktionsgefäße ohne Wand“ dienen. Vorteil der Tropfentechnologie sei: Anders als bei den üblichen Kunststoffgefäßen, bei denen die untersuchten Moleküle zum großen Teil an den Kunststoffwänden haften blieben, seien mit den „wandlosen“ Chips viel genauere und besser wiederholbare Untersuchungsergebnisse möglich. Auf einem einzigen Chip könne die biologische Funktion von tausenden Molekülen gleichzeitig untersucht werden. Tröpfchenkolonien als Biochips?

Wissen aus „Datenschrott“

Die geschilderten Beispiele zeigen anschaulich, wie Biotechnik und Informatik immer enger zusammen wachsen. Letztgenannte Disziplin spielt ihre Stärken auch nach den eigentlichen Reaktions- und Detektionsvorgängen aus. Die Vielzahl gewonnener biologisch

Im Biochip von Febit geschieht eine Licht-gesteuerte Synthese innerhalb einer Mikrostruktur (oben: Chip-Beispiele, unten: Chipträger / Mikrostruktur / Reaktionsort-Ausschnitt mit DNA-Proben (Abbildungen: Febit)



basierter Informationen ist ohne modernste Hilfsmittel der Informatik eher wertloser „Datenschrott“. Es gilt, unterschiedlichste Formate zusammen zu führen und aus unstrukturierten Informationen verständliches Wissen zu erzeugen.

Das Abbilden biologischer Systeme in Bits und Bytes ist kompliziert. Das zeigt sich schon makroskopisch: Tiere etwa lassen sich fotografieren, in verschiedenen Perspektiven und bei unterschiedlichem Verhalten, abstrahiert graphisch darstellen, mit Worten beschreiben oder anhand ihrer Spuren – Laufspuren im Schnee, Bisswunden bei Opfern – identifizieren. Die Kompliziertheit liegt an der Komplexität der betrachteten Objekte, und das ändert sich auch nicht, wenn man die Biologie mikroskopisch betrachtet. Die Beschreibung molekularer Daten ist sehr inhomogen, und das spiegelt sich in den zu verarbeitenden Daten wider. Die Verbindung von Fortschritten in der Analytik mit dem Aufkommen von riesigen Datenbergen mit der Aussicht, durch Aufdecken der in den Daten verborgenen biologischen Funktionen und möglichen künstlichen Reaktionen darauf – der Gabe von Medikamenten – führt weiter zum Aufleben biotechnologisch und insbesondere auch bioinformatisch orientierter Firmen. Die angesprochene Komplexität sorgt dafür, dass genügend Raum für Firmenneugründungen vorhanden ist.

Schon die Arbeit mit „einfachen“ Adressdatenbanken zeigt Probleme auf:



Lion-CEO Dr. Friedrich von Bohlen und Halbach investiert in die Bioinformatik (Foto: RK)

wie hält man Datenfelder einheitlich? Wie vermeidet man Doppelnennungen? Wie kann man handschriftliche Eintragungen lesen? Für die Bioinformatik, deren Arbeitsfeld sich als Gen-zentriert beschreiben lässt, widmet sich jedoch nicht nur der Datenaufzeichnung, sondern vielmehr der Datenanalyse. Die Aufgaben dabei belaufen sich von der Sequenzanalyse eines Genoms über die Analyse über mehrere Genome bis hin zur Analyse umfangreicher funktionaler Genomdaten. Der Aufbau der entsprechenden Datenbanken unterscheidet sich grundsätzlich darin, ob es sich um Genomdaten einer einzelnen biologischen Spezies handelt (deep genomic database) oder um die Daten von vielen Spezies (broad genomic database). Die Datenbanken bieten natürlich ein Blättern durch die Daten, neudeutsch Browsing, des weiteren meist eine Visualisierung, Abfrage- und Analysemöglichkeiten und Verbindungen mit Anwendungsprogrammen.

Die Analyse von Genomdaten wird zusätzlich dadurch kompliziert, dass eine Vielzahl von Daten vorliegen können: Solche von Transkriptionsdaten können vorliegen, aber auch etwa Daten über biochemische Reaktionswege. Zudem ist zur Darstellung einer Analyse die Betrachtung sowohl von statistischen wie auch graphisch-orientierten Daten notwendig, und eine Vielzahl von Randbedingungen müssen für eine Antwort auf eine Analysenfragestellung berücksichtigt werden. Die Komplexität der Datensätze und -strukturen kann als Folge zu Problemen bei der Auswertungsgeschwindigkeit führen.

Was Bioinformatik leisten soll lässt sich am ehesten an beispielhaften Aufgabenstellungen zeigen. So sollen Fragen wie „Welche Cluster von co-regulierten Genen enthalten weniger als fünf Gene, die mit demselben metabolischen Reaktionsweg assoziiert sind?“ oder „Welche Cluster von co-regulierten interagierenden Proteinen in Hefe haben Homologe in *C. Elegans*?“ beantwortet werden. Noch komplizierter wird es dann, wenn es um das Zusammenspiel molekularer Strukturen etwa im Rahmen der Wirkstoffforschung geht. Ist schon die Ermittlung dreidimensionaler Strukturen von Proteinen kompliziert, so gestaltet sich die Darstellung ihrer Interaktionen durch verschiedene Zulassungen von Rotatio-

nen von Liganden, Annäherung von Molekülzweigen u.ä. zu einer empfindlichen Abstimmung von Algorithmen, die sich in ihrer Handhabung mit dem Bau von Kartenhäusern vergleichen lässt. Geringe Fehljustierungen können die Zielsuche zum Scheitern bringen, beispielsweise dazu führen, dass bei Schlüssel-Schloss-Problemen die Anzahl der passenden Schlüssel nahezu ins Unendliche wächst.

Der Trend bei der Bioinformatik geht entsprechend der Komplexität der Anforderung auch weg von Datenbanken hin zu Data Warehouses. Sie ermöglichen in unterschiedlicher Weise den Umgang mit und die Auswertung von Daten. Objektorientierte Datenbankstrukturen sind auf dem Vormarsch, relationale Datenbanken behalten ihre Bedeutung. Bei den Analysewerkzeugen kommen unterschiedlichste Algorithmen zum Zuge. Dabei sind auch solche, die mit ungenauen Informationen zurecht kommen und Ähnlichkeiten entdecken können wie zum Beispiel Fuzzy Logic oder künstliche neuronale Netze.

Es ist jedoch sehr aufwändig, die Datenflut aus der Biologie in den Griff zu bekommen. Das zeigen beispielsweise die Wirtschaftsdaten der auf dem Gebiet der Bioinformatik mit führenden Lion Bioscience AG aus Heidelberg, die sehr viele Vorleistungen erbringt, um mit Bioinformatik einmal Geld zu verdienen. Das am Neuen Markt und der Nasdaq notierte Unternehmen hat in den ersten neun Monaten des Geschäftsjahres 2001 bei einer Steigerung des Umsatzes ihren Verlust ausgeweitet. Der Umsatz ist um 9,7 Mio. Euro auf 15,5 Mio. Euro gegenüber dem vergleichbaren Vorjahreszeitraum gestiegen (+ 169 %). Der operative Verlust hat sich auf 23,3,0 Mio. Euro (9,4 Mio. Euro Vorjahresperiode) ausgeweitet. In diesem war zwar durch die Umwandlung von Vorzugsaktien in Stammaktien ein einmaliger Aufwand in Höhe von 8,7 Mio. Euro enthalten. Auch bei dessen Nichtberücksichtigung beläuft sich der operative Verlust auf 13,3 Mio. Euro. Allerdings bauen sich die Verluste ab: Sie betragen (bezogen auf 13,3 Mio. Euro) „nur“ noch 86 % vom Umsatz, lagen in der Vorjahresperiode bei 164 % vom Umsatz, und das bei einer Verdoppelung der F&E-Ausgaben auf 22 Mio. Euro in den ersten neun Monaten des Geschäftsjahres 2001.

Rolf Kickuth

Große Schau für kleine Exponate

Die Hannover Messe 2001 brach wieder alle Rekorde der vorangegangenen Messen. Mit 7000 Ausstellern in 25 Hallen war sie größer denn je. Bei den Ausstellungsstücken zeigte sich jedoch der umgekehrte Trend: Sie werden – trotz größerer Leistung – immer kleiner. An vielen Ständen waren sie hinter Vergrößerungsgläsern aufgebaut...

Seit etwa 30 Jahren gelingt es, funktionale Einheiten zu bauen, deren Abmessungen im Mikrometer-Bereich liegen und die durch Mikroelektronik gesteuert werden können.

In früheren Jahren fand die Präsentation neuer Forschungsergebnisse der Mikrotechnik in der Halle 18 statt. Diesmal kam die für sie neu eingerichtete Fachmesse „Micro Technology“ hinzu. Initiatoren der Fachmesse waren neben dem Fachverband für Sensorik (AMA), Göttingen, und dem Institut für Mikrotechnik Mainz (IMM) die Interessengemeinschaft zur Verbreitung von Anwendungen der Mikrostrukturtechniken (IVAM NRW e.V.), Dortmund.

Mikrosystemtechnik (MST)

Mikrosysteme werden als intelligente, miniaturisierte Systeme definiert, die aus Sensoren, Aktoren und Komponenten der Signalverarbeitung bestehen. Vergleicht man sie mit dem Menschen, entsprechen die Sensoren den Sinnesorganen, die Aktoren den Gliedmaßen, die Signalverarbeitung den Nervenbahnen und dem Gehirn.

Für die Herstellung von Mikrobauteilen gibt es mehrere Methoden:

- Methoden der mechanischen Mikrotechnik (Spanabhebende Bearbeitung durch Bohren, Drehen, Fräsen im Mikrometermaßstab), - Galvanoformung für metallische Bauteile,
- Mikrospritzgießen,
- Heißprägen für thermoplastische Kunststoffe,
- optische Lithographie,

- Röntgentiefenlithographie und
- Lasermikrobearbeitung.

Vor Jahren zeigte das Institut für Mikrotechnik Mainz einen Streichholz großen Hubschrauber, der abhob, wenn seine Rotoren 40000 Umdrehungen in der Minute erreichten. Heute befasst man sich mit marktgerechteren Produkten. So sind die Halbleiter- und Kommunikationsindustrien die herausragenden Anwendungsgebiete der Mikrosystemtechnik (Beispiele waren auf der vorangegangenen CeBIT zu sehen). Weitere Beispiele: Die Automobilindustrie verwendet längst Mikrobauteile. Dazu gehören Beschleunigungs- und Drucksensoren. Sie sind durch verbesserte Herstellungsverfahren immer kleiner geworden – bei gleichzeitigem Preisverfall.

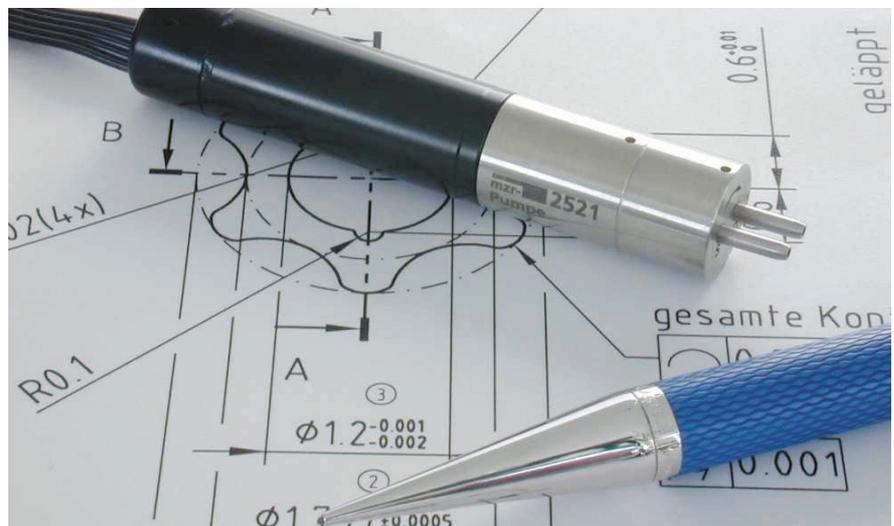
Aktive und passive Sicherheit der Fahrzeuginsassen spielen eine große Rolle. Bekanntestes Beispiel ist der Airbag, der seit 1979 zunächst nur in hochpreisige Modelle eingebaut wurde. Seit Mitte der neunziger Jahre ist er serienmäßig weltweit in fast allen Neufahrzeugen zu finden. Daraus resultiert eine Nachfrage nach entsprechenden Beschleunigungssensoren von mehr als 100 Millionen Stück im Jahr. Als Spitzenreiter für Anwen-

dungen kristallisieren sich nach einer Studie des VDE die Bereiche Bio- bzw. Medizintechnik heraus. Mit Hilfe der Mikrosystemtechnik konnten Analysegeräte für die Blutzuckerkontrolle derart verkleinert werden, dass man sie bequem mit sich führen kann. Mikrofluidische Kanäle transportieren den aufgetragenen Blutropfen zum eigentlichen Messgerät, einen Biosensor. Dieser setzt die Information „Blutzuckergehalt“ in elektronische Impulse um.

Für den Deutschen Zukunftspreis des Bundespräsidenten wurde ein Unternehmen vorgeschlagen, das zwei Ultraschallgeräte ausstellte, mit denen Abstände und Dicken mit einer Genauigkeit von einem tausendstel Millimeter bestimmt werden können. Damit erreicht man mit diesen Sonometern eine Auflösung, die rund 100- bis 1000fach unter der herkömmlicher Geräte liegt. (Advanced Acoustix GmbH, Leipzig)

Ein schnell schaltendes elektronisches Mikroventil (Micro Mechatronic Technologies, Singen) ermöglicht feinste Dosier- und Fördermengen verschiedener flüssiger und gasförmiger

Mikrozahnringpumpe für Niedrigdosierung (Foto: HNP Microsystemtechnics)



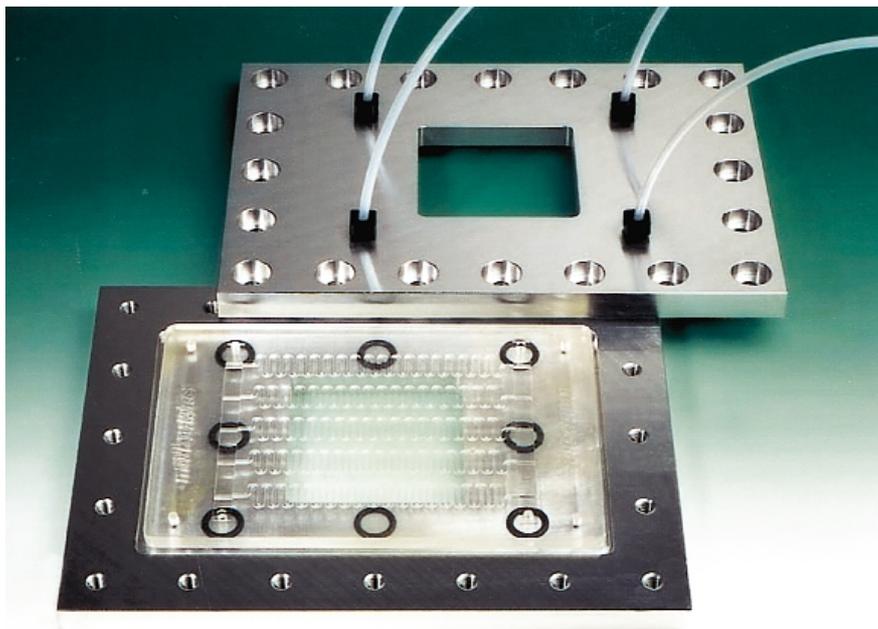
ger Stoffe mit 1 bis zu 1000 $\mu\text{l/h}$..Die neue Mikrozahnringpumpe von HNP Mikrosystemtechnics, Parchim, erfüllt mit ihrer einer Mignonzelle vergleichbaren Größe fast jeden Wunsch in der Niedrigmengendosierung.

Mikroreaktionstechnik

Die heutige Mikroreaktorforschung verbindet als technologieübergreifende Disziplin die klassischen Bereiche Chemie, Pharmazie und Biotechnologie mit der Mikro- bzw. Nanotechnik. Geringer Stoff- und Energieumsatz bei kleinem Platzbedarf sind die hervorstechenden Vorteile. Das sind auch die Gründe, warum Mikroreaktoren in der Umweltanalytik in mobilen Systemen eingesetzt werden.

Für Umsetzungen mit kleinen Volumina eignen sich Mikroreaktoren natürlich auch in der „klassischen“ synthetischen Chemie. Sie können überdies bei der Verfahrensentwicklung mehrstufiger Systeme zur Auslegung späterer Großanlagen behilflich sein.

Die Idee eines flexiblen „Systembaukastens der chemischen Mikrotechnik“ wurde bereits von verschiedenen Ausstellern realisiert. Die Firmen Bartels Mikrotechnik, Mildendo und Mikroglas etwa, die ihre Kompetenzen unter dem Namen „going micro“ bündelten, stellten ihr Mikroreaktionssystem „mikroglas“ auf der Messe aus. Komponenten dieses Sy-



Mikroreaktor mit 20 Reaktionskanälen und 20 ml/min Volumenstrom (Foto: going micro)

stems sind der aus sieben Schichten und 20 Reaktionskanälen bestehende, 120 mm x 80 mm x 25 mm große Reaktor für exotherme Reaktionen im Bereich von -50°C bis 200°C . Der Volumenstrom Produkt beträgt circa 20 ml/min. Der aus fünf Schichten zusammengesetzte statische Mischer hat 30 Kanäle mit einer Länge der Reaktionsstrecke von 25 mm. Das dritte Systemteil ist ein Wärmetauscher (in Anlehnung an den Doppelrohrwärmetauscher) mit fünf Kanälen.

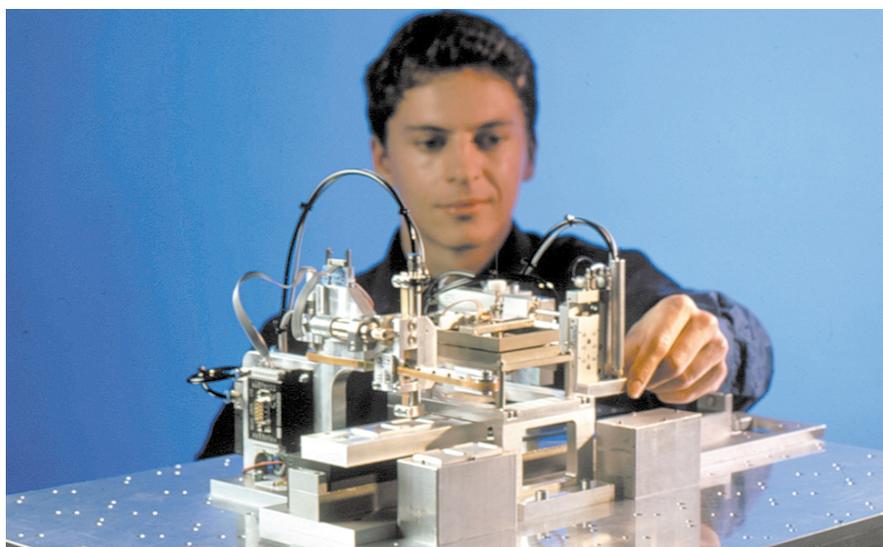
Alle Teile sind aus dem gegen ag-

gressive Medien widerstandsfähigem „Foturan“-Glas gefertigt. Wichtige Funktionen des mikroglas-Reaktionssystems können mittels einer Siemens-Steuerung eingestellt und kontrolliert werden. Ebenso ist eine exakte Dokumentation der Versuchsparameter möglich. Eine Mikroreaktionssystem-Zusammenstellung beinhaltet den Reaktor, zwei Drehkolbenpumpen, eine Zahnradpumpe, Siemenssteuerung, Huber-Polystat Temperaturmessung, Ventile, Schlauchmaterial, Filter und Gehäuse.

Neben geringem Raumbedarf und einem flexiblen Aufbau spricht die Ressourcen schonende Herstellung kleiner Mengen chemischer und pharmazeutischer Produkte, wodurch sich auch der Energieaufwand verringert.-

3T hat mit „Modular Assembly Technology for Mikro Total Analysis Systems“ (MATAS) ein modulares Konzept für die feinchemische Synthese entwickelt. Komponenten unterschiedlicher Herkunft werden zunächst in Platinen verpackt und als Baukasten auf einer Grundplatte hybrid integriert. Diese besteht aus einem Sandwich eines fluidischen Systems mit Kanälen und Verbindungslöchern für elektrische Anschlüsse, elektronische Bausteine sowie für die mechanische Haftung. Die Flexibilität von MATAS ermöglicht den Bau

Die modulare, flexible Minifabrik AMMS (Foto: FhG/Kurt Henseler)



kompletter Systeme mit zahlreichen Funktionen.

Die analytische Chemie hat von solchen Mikrosystemen bereits profitiert. Der nächste Innovationssprung (auf der Messe bereits angedacht) führt auf direktem Wege zum „Lab-on-a-chip“. Die Chemie hat also noch erhebliche Impulse von der Mikroreaktionstechnik zu erwarten.

Mikroproduktionsanlagen

Auch Produktionsanlagen werden kleiner. „Auf lange Sicht sind die heutigen Anlagen zu groß, zu unflexibel und zu teuer“, stellte Tobias Gaugel vom Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung, IPA, fest. Und Fraunhofer-Forscher waren es auch, die auf der Messe bereits eine Lösung anzubieten hatten.

Das „Advanced Modular Micro-Production System (AMMS)“ ist eine modular aufgebaute, flexible Minifabrik für die automatische Fertigung kleiner Produkte. Passende Module werden auf eine Aluminiumplatte gesteckt. Mini-Roboter und andere Einheiten lassen sich selbstständig über eine integrierte Schnittstelle bei der Fertigungssteuerung anschließen, die sie konfiguriert. AMMS soll – nach Ansicht der Entwickler – überall dort eingesetzt werden können, wo extrem kleine Teile oder winzige Mengen unter speziellen Bedingungen verarbeitet werden. Der Anwendungsbereich erstreckt sich von Pharmaprodukten wie Biochips über Analysevorgänge im Lebensmittellabor bis hin zu verfahrenstechnischen Prozessen. Als Beispiel wurde in Halle 17 die Montage optischer Sensoren auf einer 80 cm x 100 cm großen Grundfläche gezeigt.

Chemische Nanotechnologie

Nach einem Jahrzehnt der Grundlagenforschung trat die Nanotechnologie den Weg in die Vermarktung an. Nach Schätzungen des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) liegt das Umsatzpotential im nächsten Jahr bei fast 110 Milliarden Mark – mit steigender Tendenz. Chemische Nanotechnologie wird wahrscheinlich die wirtschaftliche Realität massiv verändern

und neben Mikroelektronik, Telekommunikation und Biotechnologie Innovationsmotor für dieses Jahrtausend sein.

Seit 1998 präsentiert sich die Nanotechnologie auf der Hannover Messe. Mit Unterstützung des BMBF realisiert der VDI den Gemeinschaftsstand Nanoworld 2001 mit den Bereichen Mobilität, Kommunikation, Gesundheit, Umwelt und Energie. Im „Nanohaus“ konnten Besucher Anwendungen dieser Technologie sehen und sich bei etwa 30 Ausstellern über innovative Produkte informieren und diskutieren. Zahlreiche weitere Anwendungen fand man in Halle 7.

Im Grunde ist die chemische Nanotechnologie nichts Neues: Schon lange stellen Kolloidchemiker nanoskalige anorganische und organische Strukturelemente her. Und die mittelalterlichen rubinroten Kirchenfenster sind Gläser mit Nanogold-Cluster Einlagen, sieben Gramm Edelmetall auf eine Tonne Glas.

Auch Vermarktungen gibt es seit längerer Zeit. Das bekannteste Beispiel sind die Aerosole. Die Nanotechnologie kann also auf bekannte chemische Verfahren zurückgreifen. Wichtig sind Größe, Form und Zusammensetzung der Nanopartikel, um bestimmte Eigenschaften zu erlangen. Bei bestimmten Größenverhältnissen treten sogar verblüffende Effekte der Quantenmechanik zu Tage. Neu ist sicherlich die intensive Suche nach aktuellen Anwendungsbereichen. So erstreckt sich das Spektrum von der Chemie, Pharmazie und Medizin über Feinmechanik und Maschinenbau bis hin zur Informationstechnologie.

Nanoporöse Materialien führen zu Katalysatoren mit stark verbessertem Wirkungsgrad; sie werden bereits in Gassensoren eingesetzt, die um Größenordnungen empfindlicher sind als jede Hundenase.

Nanokompositwerkstoffe sind leicht und ultrasteif, aber bruchfest. Mit winzigen Kohlenstoff-Nanoröhrchen lassen sich Umweltgifte wie Dioxine wesentlich besser aus Abgasen herausfiltern als mit Aktivkohle.

Versuchsweise werden Flüssigkeiten mit magnetischen Nanopartikeln eingesetzt, um magnetorheologische Kupplungen zu realisieren. Kleber

und Pasten werden durch Anreicherung mit Nanopartikeln veredelt.

Von den „Eisen-Nanos“ (Eisenoxidpartikel, die mit Dextran umhüllt sind) erhofft man Wirkungen in der Krebstherapie. Die injizierten Teilchen verbinden sich mit Krebszellen, die dadurch Angriffsfläche einer gezielten Zerstörung mittels Erhitzung durch ein oszillierendes Magnetfeld bieten.

Die heutige Mikroelektronik wandelt sich sukzessive zu einer Nanoelektronik, bei der ultrakleine Nanodots zur Informationsspeicherung genutzt werden könnten. Solche Speichermedien würden alle heute gängigen um mehr als den Faktor 1000 übertreffen. Eine Bibliothek hätte dann die Gestalt einer Scheckkarte.

Neue Forschungsgesellschaft

Auf der Hannover Messe stellte sich die Forschungsgesellschaft Sustech, Darmstadt, vor, die seit dem 1. August 2000 von der TU Darmstadt (TUD), der Firma Henkel und sechs Hochschullehrern betrieben wird. Schwerpunkt der Aktivitäten ist auch hier die Nanotechnologie. Zur Zeit arbeitet das Unternehmen in fünf Projektbereichen:

- Chemische Schalter (Prof. Dr. Rolf Hempelmann, Saarbrücken),
- Mikrostrukturierte Oberflächen (Prof. Dr. Martin Möller, Ulm)
- Kontrollierte Wirkstofffreisetzung (Prof. Dr. Reinhard Nesper, Zürich)
- Nano-/mikropartikuläre Systeme (Prof. Dr. Horst Hahn, Darmstadt) und
- Biokomposite für Zahn- und Knochenbehandlung (Prof. Dr. Rüdiger Kniep, Dresden). HGW

TERMINE

Eppendorf Award 2001 Bewerbungsfrist läuft

Zum 7. Mal können sich ab sofort in Europa tätige Forscher und Forscherinnen im Alter bis max. 35 Jahren um den Eppendorf Award For Young European Investigators bewerben. Der Preis ist mit 15 000 Euro dotiert. Honoriert werden auf molekularbiologischen Methoden beruhende herausragende Leistungen auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung. Die Anmeldefrist läuft bis 30. Juni 2001. Eine unabhängige Jury aus vier renommierten Wissenschaftlern unter der Leitung von Prof. Dr. Winnacker (Präsident der DFG) entscheidet über die Vergabe des Eppendorf Awards. Die Preisverleihung des Eppendorf Young Investigator Award 2001 findet während der Medica in Düsseldorf am 22. November 2001 statt. Ausführliche Informationen zum Eppendorf Award und dessen Auswahlkriterien sind auf der Homepage der Eppendorf AG unter www.eppendorf.com nachzulesen.

EuroBiochips

Microarray and microfluidic technology congress
5. bis 8. Juni, München, Hilton Munich Park Hotel
IBC Life Sciences (EuroBio-Chips 2001),
Mortimer House,
Mortimer Street,
London, W1N 8JX, UK
Tel: 0044 207 637 4383

Plant Lipid Metabolism:

From Basic Research to Biotechnology. Symposium. 15. bis 18. Juli, Meisdorf. Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft (DFG), Tel. 0 69/79 17-5 33.

Ultradünne Schichten

Ein besonders aussichtsreicher Teilmarkt sind die ultradünnen Beschichtungen, die für Oberflächen aller Art maßgeschneidert hergestellt werden. Durch bewegtes Wasser selbstreinigende nanostrukturierte hydrophobe Oberflächen waren das erste der Natur nachgeahmte spektakuläre Forschungsergebnis. Die Bezeichnung Lotus-Effekt ließ sich der Entdecker sogar schützen.

Nach diesem Prinzip wurden schmutzabweisende Produkte, wie etwa Dachziegel, auf den Markt gebracht. Die Anwendung des Effektes war bisher allerdings auf lichtundurchlässige Stoffe beschränkt. Nano-X Innovative Coating Service GmbH, Überherrn, zeigte jetzt erstmals eine transparente Variante am Beispiel selbstreinigender Fensterscheiben.

Weitere Eigenschaften wie Kratzfestigkeit, antibakterielle oder Anti-beschlag Wirkung lassen sich durch nanoskalige Schichten realisieren. Als Beispiel diene auf der Messe ein Audi TT Roadster. Bei ihm sorgen nanostrukturierte Werkstoffe für ein entspiegeltes Armaturenbrett, eine weniger verschmutzende Windschutzscheibe, ein geringeres Aufheizen des Wagens durch Sonnenlicht und eine schnell eisfreie Frontscheibe.

Wie profitabel dieser Bereich ist, zeigt das Beispiel der Firma Nanogate Technologies, die 45 Mitarbeiter beschäftigt. Hervorgegangen aus der NMT Gesellschaft startete 1999 Nanogate mit den Geschäftsfeldern Nanokomposite in Form von Antihaft-, Kratzfest- und Korrosionsschutzsystemen, Nanokeramiken und Nanopulver/Nanodispersionen. Im Jahr 2000 konnte sie einen Umsatz von 5 Millionen Mark verbuchen.

Zu den innovativen Produkten gehört die Marke CERAX, z.B. als Skiwache (Racing Polymer CERAX). Sie bestehen aus zwei Komponenten: einem Haftvermittler und den Fluorpolymeren, die amphiphil sind und durch Selbstorganisation eine Schicht ausbilden können. An der Grenzfläche von Wachs mit Luft richten sich die CF_3 -Gruppen des Polymeren gleichmäßig aus und weisen so Wasser ab, während gleichzeitig die Reibung vermindert wird.

Besonderes Interesse findet das Anti-Graffiti-System von Nanogate, das ebenfalls auf selbstorganisierenden Fluorpolymeren basiert. Mit einer wässrigen Dispersion der Fluorpolymere wird zunächst die Fassadenoberfläche imprägniert, wodurch man eine hydrophobe und oleophobe Versiegelung erreicht. Auf sie wird eine aus Wachsen und Bindemitteln bestehende Trennschicht aufgetragen. Die unerwünschten Graffiti lassen sich jetzt dank der Nanotechnik mit heißem Wasser (90°C und 2 bar) leicht wieder ablösen.

In Zusammenarbeit mit der Duravit AG wurde die Antihaft-Beschichtung Wonder-Gliss entwickelt, durch die sich keramische Produkte besonders leicht reinigen lassen. Als Messe-Neuheit wurde ein Set zur nachträglichen Beschichtung von z.B. Wasserbecken oder Autoscheiben angeboten.

Neue Messtechniken

Die Herstellung ultradünner Schichten kann nur in Verbindung mit der Beherrschung leistungsfähiger Messtechniken erfolgen. Auf dem Gemeinschaftsstand Nanoworld waren darum auch Mess- und optische Hilfsmittel wie die Rastersondenteknologie (SXM), Rastertunnelmikroskope (STM), Rasterkraftmikroskope (AFM) und optische Nahfeldmikroskope (SNOM) zu finden.-

Die auf der Messe gezeigten vielfältigen Beispiele für den Einsatz der Nanotechnologie aus allen Bereichen der Industrie, Wissenschaft und nicht zuletzt im Haushalt sollen erst der Anfang einer erwarteten stürmischen Entwicklung sein. Der Wettlauf um die besten Ausgangspositionen zur Erschließung der prognostizierten Marktpotentiale von mehreren 100 Milliarden Euro hat längst begonnen.

Hans-Günther Winkler, Meyenfeld

CeBIT-Splitter

Die CeBIT in Hannover gilt als die größte Messe der Welt und zeigt alles, was im Büro und in allen Zweigen der Informationstechnik zur Anwendung kommen kann. Es wäre auf dieser CLB-Seite weder sinnvoll noch möglich, einen Überblick zu geben. So stellen wir wie in jedem Jahr einige Neuheiten vor und zeigen Entwicklungen auf, die uns auffielen.

Zwei C-Festplatten im Rechner

Wer auf seinem Rechner mit verschiedenen Betriebssystemen (z. B. Windows 3.1, Linux, Windows 98) arbeiten will, tut gut daran, Wechselplatten zu verwenden. Auch Programmierer halten den Programmierbereich vom Testbereich getrennt; entweder haben sie mehr als einen Rechner oder mehr als eine C-Festplatte. Um mit Wechselplatten arbeiten zu können, wird ein Rahmen in den Rechner eingebaut, in den man dann die in einen Einschub montierte Festplatte schieben kann. Das Wechseln der Einschübe geschieht bei ausgeschaltetem Rechner, die Zahl der nutzbaren Festplatten ist praktisch unbegrenzt. Jetzt ist ein schwedischer Hersteller auf die Idee gekommen, das Umschalten zwischen zwei fest in den Rechner eingebauten C-Festplatten zu ermöglichen. **NickLock** ist so groß wie ein kleines Laufwerk; beim Einbau in den Rechner werden die Anschlüsse anstelle der Festplatten-Jumper verwendet. Das Umschalten erfolgt mit einem Schlüssel. Die Markteinführung soll nach der CeBIT erfolgen. (Preis ca. 20 \$. Internet: www.nicklock.com)

Programmieren im Lego-Stil

Am Institut für sichere Telekooperation (SIT) der GMD – Forschungszentrum Informationstechnik GmbH in Darmstadt wird die neue Programmiersprache **Lava** entwickelt. Ziel ist dabei, das Erstellen und Modifizieren von Software wesentlich zu erleichtern und zu beschleunigen. Komplexere Programme werden mit Lava leichter verstehbar, leichter editierbar und übersichtlicher. Zum Beispiel soll der Programmierer davon befreit werden, Programme als komplexe Texte in einer peinlich genau einzuhaltenen Syntax mit einem Texteditor erstellen zu müssen. Weiterhin soll das Verbot globaler und statischer Variablen den Datenfluss wesentlich übersichtlicher machen.

In vieler Munde: Bluetooth

Der CeBIT-Messekatalog auf CD-ROM nennt 5 Produktgruppen, die Bluetooth vorstellten. Bei der Produktgruppe 'Systeme' waren 40 Aussteller zu finden, bei den Druckern waren es immerhin 13. Es muss also etwas dran sein an Bluetooth. Doch was ist Bluetooth?

Es handelt sich um die Schnittstelle der Zukunft. PC, Drucker, Handy und andere Geräte sollen mittels Funktechnik verbunden werden. Dazu ist es erforderlich, dass auch das Betriebssystem den Funkstandard unterstützt – Microsoft und Intel arbeiten daran.

Möglicherweise verschwindet in absehbarer Zeit der Kabelsalat hinter den Rechnern und den mit ihnen verbundenen Geräten im Labor.

Die Darmstädter Wissenschaftler haben sich mit Lava einiges vorgenommen, wenn Programme wirklich einfacher erstellbar werden sollen – schließlich ändern sich die Fähigkeiten eines Prozessors nicht. (<http://sit.gmd.de/Lava>)

Kathetereingriffe trainieren

Bei einer Verengung der Herzkranzgefäße, z. B. durch Kalkablagerungen, kann es zu einem Herzinfarkt kommen. Früher waren derartige Verengungen nicht oder nur operativ zu behandeln, heute können sie bei rechtzeitiger Erkennung durch einen Kathetereingriff behoben werden. Medizinstudenten, angehende Ärzte und Kardiologen haben jetzt die Möglichkeit, Kathetereingriffe in den Herzkranzgefäßen simuliert zu trainieren, denn in der Arbeitsgruppe von Dipl.-Physikerin Ulrike Höfer am Institute for Computational Medicine der Universitäten Mannheim und Heidelberg wurde das Trainingssystem **CathI** entwickelt. Es ist das erste Trainingssystem für Eingriffe am schlagenden Herzen ohne Patient. Am Monitor eines normalen PC sieht der Benutzer das berechnete Röntgenbild; er schiebt den realen Katheter in den virtuellen Patienten. Die auf den Katheter einwirkenden Kräfte können vom trainierenden Arzt wie bei einem wirklichen Eingriff gespürt werden. Sogar das Einspritzen von Kontrastmittel kann mit einer wirklichen Spritze trainiert werden, das Ergebnis ist am Bildschirm sichtbar. Es handelt sich also um eine Kombination von physikalischen Apparaturen und Software, die Ausbildungskosten minimiert und die Patientensicherheit erhöht.

Big brother is watching you

Nicht jeder Internet-Anwender denkt darüber nach, dass sein Weg durchs Internet je nach Provider mehr oder weni-

ger genau verfolgt werden kann. Als Besitzer einer Homepage kann man entweder nachsehen oder durch ein zusätzliches Programm eine entsprechende Statistik abfragen. Mit dieser Thematik hat sich der Fachbereich Informatik an der Universität Rostock befasst und unter Professor Cap die Software **Webcam** geschaffen. Diese virtuelle Softwarecamera zeichnet alle Interaktionen des Surfers auf. Webcam zeigt, wie der Surfer die Seite gesehen hat, wann und an welchen Stellen er Seiten gescrollt hat, wie lange er welche Teile der Seite betrachtet hat – sogar welche Eintragungen der Surfer in ein Formular gemacht hat, das er dann nicht abgeschickt hat. Nach Aussagen des Fachbereichs ist beim Client keine Installation und am Server nur eine minimale Änderung erforderlich. Da ein Intranet in gleicher Weise funktioniert wie das Internet, ist der Einsatz in Firmennetzen denkbar. (Telefon 0381 4983390)

Keine Chance für Daten-Piraten

So wie es für Viren Antivirensoftware gibt, sind 'Anonymisierer' auf dem Markt, die das Ausspionieren der Spuren eines Surfers und vor allem von wichtigen Daten beim Internet-Shopping (z. B. Adresse und Kreditkartendaten) verhindern sollen. Derartige Programme sind einem Forscherteam um Dr. Hannes Federrath von der Fakultät für Informatik an der TU Dresden nicht gut genug. Das Team schuf die Software **Java Anon Proxy (JAP)**. Die neue Anonymisierungssoftware verwendet ein dezentralisiertes Mehrfachverschlüsselungsverfahren von David Chaum. Die durch Mehrfachcodierung entstandenen Datenpakete durchlaufen Rechnerkaskaden, deren Reihe willkürlich vom User festgelegt werden kann; am Ende werden sie rückcodiert. So soll es bei genügend großen

Nutzerzahlen nahezu unmöglich sein, aus dem Datenstrom Rückschlüsse auf einen Ausgangspunkt zu ziehen. JAP kann bereits getestet werden und ist herunterladbar unter <http://anon.inf.tu-dresden.de>. Noch gibt es Einschränkungen, aber an denen wird gearbeitet. Aber es steht fest: Je mehr Menschen JAP benutzen, umso größer wird die Anonymität des einzelnen Benutzers.

Virtuelle Hochschule

Mit 50 Millionen Mark ist das 1998 gestartete Programm „Virtuelle Hochschule Baden-Württemberg“ die umfangreichste Förderinitiative eines Landes auf dem Gebiet des multimedialen Lehrens und Lernens in Hochschulen. Bei **VIROR** kann man an vier Universitäten zugleich studieren, mit **ViKar** werden Wissensbausteine flexibel eingesetzt, mit **VirtuGrade** erfolgt die Graduiertenausbildung mit neuen Medien, bei **VIB** wird die Virtualisierung im Bildungsbereich untersucht und angewendet, **Doc's and Drugs** ist eine virtuelle Poliklinik, und bei **VVL** erfolgt die Qualifizierung im virtuellen Labor. Im letzten Fall z. B. werden teure Maschinen über das Internet ferngesteuert. So kann ein achtschiger Industrieroboter in seinem „Zuhause“ an der Fachhochschule Aalen von Studenten an einer entfernt liegenden Fachhochschule gesteuert werden.

Virtuelle Fachhochschule

An der Fachhochschule Fulda werden die multimedialen Techniken in den Studienbetrieb einer Hochschule integriert. Es gibt dort ein **Redaktionstool** mit z. B. Studienplanung, Vorlesungsverzeichnis, Raumplanung und Downloadverzeichnis und **Web-Applikationen** mit Eintragung in Sprechstunden, Eintragung in Lehrveranstaltungen sowie eine Stundenplangenerierung für Studenten. In der studentischen Wohnungsbörse können Angebote zur Vermietung von Wohnungen nachgesehen, geändert und aufgenommen werden.

Algorithmen und Netze

An der Universität Tübingen werden im Rahmen des Projektes Bioinformatik Lehrangebote zu z. B. folgenden Themen entwickelt: Evolutionäre Algorithmen, Visualisierung in der Bioinformatik, Molekularbiologie und Genetik.

Die Software **EvA** dient zur Optimierung mit evolutionären Algorithmen; sie wird in verschiedenen Verbundprojekten eingesetzt und ist nicht frei verfügbar. Die Software **SOLVES** zur Suche und Optimierung von Leitstrukturen in Wirkstoffdatenbanken ist derzeit nur für Projektpartner des BMBF-Projekts SOL verfügbar, doch ist eine spätere kommerzielle Nutzung geplant.

Anders sieht das bei **JavaNNS** aus, einem Simulator neuronaler Netze mit Java-Benutzeroberfläche. Künstliche neuronale Netze werden schon länger eingesetzt, z. B. zur Mustererkennung (Medizin, Bildverarbeitung), zur Vorhersage von Proteinstrukturen, zur Spracherkennung oder zur Fahrzeugsteuerung. JavaNNS ist aus dem Internet herunterladbar. Da in diesem Fall jedoch einige Besonderheiten zu beachten sind, hat CLB die notwendigen Angaben der Tübinger Wissenschaftler in einem Merblatt zusammengefasst, das wir Interessenten per Fax oder Email zur Verfügung stellen. Rufen Sie an (02304 81854) oder senden Sie ein Fax (02304 83271).

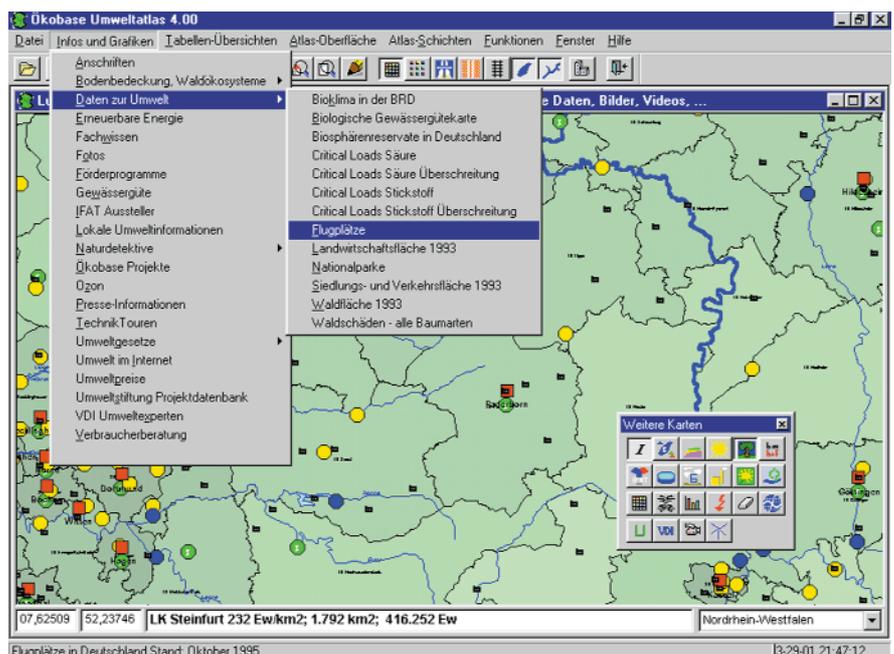
Nicht nur für Umweltschützer

Auf dem gemeinsamen Stand von Bundespresseamt und Bundesumweltministerium wurde auf der CeBIT auch die neue CD-ROM „ÖKOBASE® Um-

weltatlas 4.0“ präsentiert. Das bewährte Angebot von Daten und Fakten der Vorgängerversion wurde auf den aktuellen Stand gebracht. Wie die Abbildung unten zeigt, ist die Auswahl sehr groß. Es gibt u. a. 19 Atlas-Schichten, 13 Atlas-Oberflächen, 13 Tabellen-Übersichten und 21 Infos und Grafiken. 3000 Bilder zeigen die attraktiven Seiten von Umwelt und Natur in Deutschland. Zu jedem Ort in Deutschland findet man Umweltdaten, zum Beispiel über die örtliche Wasser- und Luftqualität. Sogar die Presseinformationen des Umweltbundesamtes der letzten Jahre kann man nachlesen. Neu sind u. a. Informationen über Bildungseinrichtungen im Umweltschutz, die von der Deutschen Bundesstiftung Umwelt zusammengestellt wurden. Die silberne Scheibe kostet einschließlich Versand nur DM 30,-. (Telefon 02129 51013 oder www.oekobase.de)

Wissen aus dem Internet

Unter der Konsortialführerschaft des Deutschen Forschungszentrums für Künstliche Intelligenz entsteht LEXIKON, eine Software zur automatischen Extraktion von Wissen aus dem Internet. Die Software unterscheidet sich weltweit von konkurrierenden Ansätzen durch Verfahren der „induktiven Interferenz“, über deren Lernverhalten mathematische Beweise vorliegen. (www.dfki.de)



Die Abbildung zeigt nur einen Bruchteil der Informationen, die der Benutzer der CD-ROM **ÖKOBASE® Umweltatlas 4.0** für DM 30,- (inkl. Versand) erhält.

BASF strafft Pflanzenschutz-F&E

Im Rahmen der Integration des im Juli 2000 von der American Home Products erworbenen Pflanzenschutzgeschäfts wird die BASF ihre Aktivitäten in Princeton, New Jersey, USA, zum 30. Juni 2002 einstellen. Das dortige Forschungs- und Entwicklungszentrum wird Ende des dritten Quartals 2002 geschlossen. Von der Entscheidung sind rund 500 Stellen betroffen, davon rund 200 Stellen im Standort-Service.

In Zukunft wird die BASF ihre Agrarforschung in Ludwigshafen/Limburgerhof konzentrieren. Die bestehenden umfangreichen Forschungskapazitäten und die Infrastruktur in Ludwigshafen und Limburgerhof bieten dafür beste Voraussetzungen. Größere Entwicklungseinheiten werden in Limburgerhof und im Research Triangle Park (RTP), North Carolina, USA zusammengefasst.

„Die Konzentration wird unserer Effizienz in der Forschung deutlich erhöhen,“ betont Hans W. Reiners, Leiter des Unternehmensbereichs Pflanzenschutz. „Wir stärken unseren bestehenden Forschungsverbund und schaffen die Basis, um unsere sehr gute Position im weltweiten Pflanzenschutzgeschäft weiter ertrageich auszubauen.“ Die Übergangszeit ist so bemessen, dass derzeit in Princeton durchgeführte Projekte wie geplant abgeschlossen werden können. Streichungen von etwa 200 Stellen werden im Laufe des dritten Quartals 2001 wirksam. Die verbleibenden Mitarbeiter werden begonnene Projekte beenden und mithelfen, dass das vorhandene Know-how erhalten bleibt und übertragen wird. Der Prozess ist so ausgerichtet, dass alle von Forschung und Entwicklung abhängigen Geschäftsziele erreicht werden.

Erste 800 mm-Graphitelektrode

Als erstes Unternehmen weltweit hat **SGL Carbon**, Wiesbaden, eine Graphitelektrode mit einem Durchmesser von 800 mm für den wirtschaftlichen Einsatz im Elektro-Lichtbogenofen zur Stahlerzeugung entwickelt. Dies geschah in enger Zusammenarbeit mit dem Stahlwerk Peine der Salzgitter AG. Es setzt die Elektrode seit Jahresbeginn unter Produktionsbedingungen erfolgreich ein. Der Vorstoß in den 800 mm-Bereich ist

nach Angaben des Wiesbadener Unternehmens eine Innovation mit zwei wesentlichen Vorteilen. Zum einen ermöglicht sie eine höhere Ofenproduktivität, und zum anderen eröffnet sich damit die Perspektive zur Konstruktion einer neuen Generation von noch leistungsstärkeren Gleichstrom-Lichtbogenöfen. Diese ließen sich mit Stromstärken über 150 kA betreiben. Bislang liegt die maximale Stromstärke zwischen 130 und 140 kA.

Mehr Prozesstechnik bei Siemens

Siemens Automation & Drives (A&D) setzt seine Aktivitäten zur Verstärkung in der Prozessindustrie weiter fort, übernimmt das schwedische Unternehmen **AltOptronic** mit Sitz in Göteborg. AltOptronic war ein führender Anbieter von Systemen der Laserspektrometrie mit Anwendungsschwerpunkt insbesondere bei Verbrennungsprozessen, in der Umwelttechnologie und der Metallurgie. Das Unternehmen wird als Tochtergesellschaft von Siemens Schweden geführt. Die Leitung übernimmt Lars Granlund, der frühere Geschäftsführer der AltOptronic. Zur Verstärkung von

Angebot und Branchenkompetenz in der Prozessautomatisierung hat A&D bereits mehrere Unternehmen erworben: Mitte 1999 den Gaschromatographen-Hersteller Applied Automation (USA), Ende 1999 Teile des Durchfluss-Messtechnik-Anbieters Turbo-Werk Köln, Anfang 2000 die heutige Siemens Moore Process Automation (USA) mit Leitsystemen und Feldgeräten und die heutige Siemens Milltronics Process Instruments (Kanada), Marktführer bei Ultraschall-Füllstandsmesstechnik, sowie im Oktober 2000 die heutige Siemens Axiva GmbH & Co. KG in Hoechst.

Aus den Firmen

Der Geschäftsbereich Silica, Silanes & Catalysts der **Degussa**, Düsseldorf, Marktführer bei pyrogenen Aluminiumoxiden, verdoppelt seine Kapazität in diesem Bereich. Jetzt nahm eine neue Anlage am Standort Rheinfelden in Baden-Württemberg die Produktion auf. Sie ergänzt die bereits dort bestehende Anlage und beliefert weltweit die Degussa-Kunden. Das pyrogene, das heißt in einer Flamme hergestellte, hochdisperse Aluminiumoxid wird vor allem bei der Beschichtung von Leuchtstoffröhren und Lampen, als Antiblockingmittel bei Audio- und Videotapes sowie in Pulverlacken eingesetzt. Hinzu kommen in jüngster Zeit Anwendungen im Bereich Spezialpapiere für Ink-Jet-Drucker und Poliermittel von elektronischen Chips.

Die **Henkel-Gruppe** hat das Geschäft für Metallbehandlung von Atofina erworben. Atofina ist der Chemiebereich von TotalFinaElf, Paris. Die Sparte Metallbehandlung produziert und vermarktet Produkte für die Metallumformung und Oberflächenbehandlung. Die Kunden kommen vor allem aus der Luftfahrt-, der Stahlindustrie und der Kaltformgebung. Der Bereich ist überwiegend in Nordamerika und Europa aktiv und erwirtschaftet rund 100 Millionen US-Dollar Umsatz pro Jahr. Die Transaktion umfasst auch sieben Produktionsanlagen, die die Märkte in den USA, Europa und Australien bedienen. Von 400 Mitarbeitern arbeiten rund 50 Prozent in Nordamerika, 35 Prozent in Europa und 15 Prozent in anderen Teilen der Welt.

Auch im ersten Quartal 2001 konnte **Cognis** geschäftliche Erfolge verzeichnen. Zwar war nach Angaben des Nachfolge-Unternehmens der Henkel Spezialchemie die Konjunkturschwäche in den USA bei den dortigen Geschäften spürbar; die Aktivitäten in Europa, Asien/Pazifik und Lateinamerika konnten sich jedoch steigern. Entsprechend positiv war die Gesamtentwicklung. Von Januar bis März 2001 erzielte Cognis einen Umsatz von 736,6 Millionen Euro (+6,5 %). In dieser Summe sind die mit Henkel getätigten Umsätze in Höhe von 72 Millionen Euro nicht enthalten. Das betriebliche Ergebnis lag bei 56,8 Millionen Euro (+12,2 %). Das Ergebnis wurde durch einmalige Restrukturierungskosten von 11,5 Millionen Euro geschmälert.

Neue Produkte

Zentrale QM-Dokumentation

Mit dem AUTO-Q-MANAGER der ACE GmbH kann die QM-Dokumentation für ein oder mehrere Unternehmen zentral von einem PC-Arbeitsplatz aus erstellt und verwaltet werden. Nach der Eingabe und Prüfung der Dokumentation kann eine automatische Freigabe erfolgen. Die Dokumentation wird dabei in das HTML-Format konvertiert und kann von jedem PC-Arbeitsplatz im Internet genutzt werden. Per Datenträger oder Datenfernübertragung gelangt die Dokumentation direkt in die Niederlassungen und steht dort allen Mitarbeitern in der aktuellen Version zur Verfügung. Frühere Versionen werden für die Revisionsverfolgung gespeichert.

ACE Consulting & Engineering GmbH
Industriestr. 4, 67269 Grünstadt
Tel: 0 63 59 / 93 70 - 16, Fax: 0 63 59 / 93 70 - 11

Lange stabil kalibrieren

Der DIGISTANT Typ 4462 ist ein neues Hochpräzisions-Kalibriergerät von Burster. Bei einer Grundgenauigkeit von 0,005 % ist das Gerät für einen Strombereich von bis zu 52 mA und einem Spannungsbereich von bis zu 30 V ausgelegt. Alle gängigen Thermoelementtypen können präzise mit einer aufsteckbaren Vergleichsstelle simuliert werden. Der Einsatz ist sowohl als autarkes Tischgerät als auch in automatischen Fertigungs- und Testsystemen möglich. Hohe Langzeitstabilität und Genauigkeit bei geringen Driften sichern das Kalibrieren. Rampen, Delta-Funktion und Speicherung von Sollwerten erleichtern dem Benutzer die Bedienung des Gerätes, das über eine RS232- oder IEEE-Schnittstelle gesteuert werden kann.

Die Anwendung umfassen das Kalibrieren von mess- und regeltechnischen Produkten im Prüffeld, Kalibrierstellen und Forschungseinrichtungen, die Referenz für Labors bis hin zu Prüfaufgaben in der Halbleitertechnik.

burster GmbH
Talstr. 4, 76593 Gernsbach
Tel: 0 72 24 / 645 - 0, Fax: 0 72 24 / 645 - 88

Codierer für alle Materialien



Besonders interessant für Pharma und Kosmetik: Der neue Lasercodierer LiteMarque von Bluhm, mit dem Produkte und Verpackungen berührungslos, schnell und präzise codiert werden können. Haltbarkeitsdaten, Batch- und Los-Codierungen sowie Logos sind ohne Farben und Lösungsmittel im Nu auf beschichtetem Metall, Kunststoff, Folie, Papier und anderen Materialien aufgebracht. Nach dem Punkt-Matrix-System, das keine Masken benötigt, können bis zu sechs Zeilen Information selbst auf unregelmäßig geformten oder empfindlichen Oberflächen codiert werden. Schriftzeichen, Barcodes und Logos sind von ein bis zehn Millimeter Höhe möglich. Es werden Beschriftungsgeschwindigkeiten bis 220 Meter pro Minute erreicht.

Bluhm Systeme
Honnefer Straße 41, 53572 Unkel
Tel: 0 22 24 / 770 80, Fax: 0 22 24 / 770 820

Ammonium, Nitrat und Orthophosphat im Abwasser

Unter der Serienbezeichnung EVITA INSITU hat Danfoss Analytical ein neues Sensorprogramm auf den Markt gebracht, das für die Erfassung der Konzentration von Ammonium, Nitrat und Orthophosphat im Abwasser konzipiert ist. Die drei Sensoren haben identisches Aussehen und benutzen das gleiche, international anerkannte kolorimetrische Messprinzip. Die Ionenkonzentration im Sensor entspricht immer der Ionenkonzentration des Abwassers. Die hohe Wirtschaftlichkeit des EVITA INSITU Sensors in Abwasserkläranlagen basiert auf Energieeinsparungen von bis zu 30 Prozent, verbesserten Verfahrensabläufen bei wechselnden Belastungen und der Senkung des Chemikalienzusatzes.

Danfoss Analytical
Carl-Legien-Straße 8, 63073 Offenbach/M
Tel.: 0 69 / 89 02 284, Fax: 0 69 / 89 02 475

Heizhaube für Container



In vielen Chemiebetrieben stehen IBC-Container im Freien. In kalter Jahreszeit kann es zu Ausflockungen, Kristallisationsprozessen oder einfach einer höheren Viskosität kommen. Abhilfe schafft eine mobile elektrische Heizhaube von Will & Hahnenstein. Die Haube kann mit Container zusammen transportiert werden und schützt in dieser Zeit mit ihrer Isolation vor Wärmeverlusten. Das Temperaturniveau ist zwischen 30 und 90° C einstellbar und kann so in manchen Fällen sogar teurere Wärmeschranken ersetzen. Ausführungen in Edelstahl und mit Elektro-Ex-Heizungen sind lieferbar.

Will & Hahnenstein GmbH
Amsbacher Weg 5-9, 57072 Siegen
Tel: 02 71 / 37 59 10, Fax: 02 71 / 37 59 125

Dosieren dokumentieren

Die Dokumentierung qualitätsrelevanter Dosierungen ist nicht nur eine Forderung der ISO 9000, sondern erleichtert auch Nachweise, wie sie beispielsweise die AbwV (Abwasserverordnung in der Fassung vom 9.2.1999) zum Inhalt hat. Aus dem Programm von Laaser stehen Messgerätefamilien zur Verfügung, die geeignet sind, den mengenmäßigen Nachweis einer erfolgten Dosierung zu erbringen, so eine bypassgeregelte Zahnradpumpe, EARL Typ 42afv, für die volumetrische Messung auch kleinster Mengen. Eine andere Reihe ist die kalorimetrisch messende Gerätefamilie, EARL Typ 590, 589; 587, für die Massenmessung von Flüssigkeiten und Gasen (ab 0,1 kg/h Flüssigkeit).

Laaser & Co. GmbH
Feurigstraße 59, 10827 Berlin
e-mail: LaaserBerlin@t-online.de

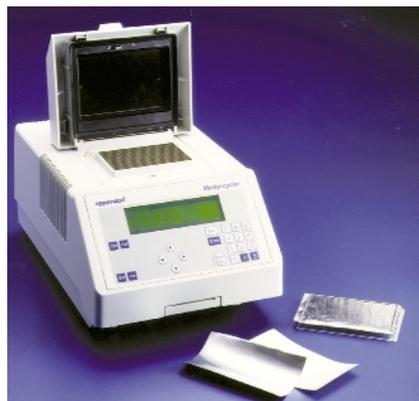
Umfüllstation für Chemikalien



Sehr häufig müssen Chemikalien, beispielsweise in Laboratorien, in Handling gerechte Gebinde umgefüllt werden. Diese Vorgänge bergen große Gefahren für die Gesundheit der Mitarbeiter, durch direkte Berührung oder durch das Einatmen flüchtiger Chemikalien. Dieses Problem hat WALDNER mit der Umfüllstation ChemChange gelöst. In der Umfüllstation ChemChange werden Chemikalien von großen Gebinden (z.B. 200-ltr.-Fässer) in kleinere, handliche Gebinde (Flaschen von 250 bis 2500 ml) problemlos umgefüllt. Andererseits können die gebrauchten Chemikalien aus kleinen Gebinden bis 10 ltr. in große Sammelbehälter bis 1000 ltr. entsorgt werden. Die Kammer ähnliche Anlage aus Edelstahl oder PP besteht aus einem begehbaren Teil und einem Funktionsteil. Im begehbaren Teil, in dem die Umfüllvorgänge durchgeführt werden, wird die Luft ständig abgesaugt. Die Steuerung und Fördereinheiten sind im Funktionsteil untergebracht. Die Umfüllvorgänge werden im begehbaren Teil durchgeführt. Er kann mit maximal sechs Ver- bzw. Entsorgungseinheiten ausgeführt werden. Nach den Abzugsrichtlinien wird hier ständig abgesaugt. Der Absaugvorgang wird mit den Airflow-Controllern von WALDNER oder einer FAZ ständig überwacht. Alle Umfüllvorgänge werden durch eine SPS-Einheit gesteuert. Vor dem Starten der Abfüllvorgänge verlässt der Bediener den Bereich der Umfüllstation. Das Starten des Umfüllprozesses erfolgt außerhalb des Gefahrenbereichs.

Waldner Laboreinrichtungen GmbH & Co. KG
Haidösch 1, 88239 Wangen/Allgäu
Tel.: 07 522 / 9 86 4 80, Fax: 07 522 / 9 86 4 8

Gradienten-PCR in 384 Wells



Das neue Mitglied der Eppendorf Thermocycler Familie – der Mastercycler 384 – wurde für den Einsatz im modernen High Throughput Labor optimiert und ist autorisiert und lizenziert für die PCR. Hohe Probenkapazität wird durch den neuen Thermoblock 384 erreicht. Er ist für 384er Mikrotiterplatten ausgelegt: Seine der Gefäßform angepaßte Geometrie stellt sicher, daß die Wandungen aller 384 Gefäße eng an seinen Metallwänden anliegen. Das beschleunigt nicht nur den Temperaturübergang in die Probe, sondern steigert auch die Homogenität und Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Optimiertes Probenhandling wird durch eine besondere Deckelkonstruktion erzielt: Der Spezialdeckel 384 wird beheizt und unterbindet dadurch wirksam die Kondensation in den oberen Gefäßbereichen. Seinen Andruck regelt eine ausgeklügelte Mechanik. Sie löst das lästige Verdunstungsproblem.

Eine definierte Verschlusskraft sorgt dafür, daß die Mikrotiterplatte während der PCR stets sicher verschlossen bleibt. Gesteigerte Effizienz im Bereich hoher Probenkapazität wird mit dem Mastercycler 384 beim Einsatz seiner Option für die Gradienten-PCR erreicht. Die SteadySlope™-Technologie sichert die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Optimierungslauf in den „normalen“ Lauf mit uniformer Temperaturverteilung. Eine optimierte, präzise Temperaturkontrolle aller Gradientenprofile erlaubt die zusätzliche Heiz- und Kühlzone der Triple-Circuit Technologie.

Eppendorf AG
22331 Hamburg
Tel.: 040 / 5 38 01-0, Fax: 040 / 5 38 01-556
e-mail: eppendorf@eppendorf.com

Biothermostate

Die VLM GmbH als Spezialist für Metallblockthermostate hat ihre Produktpalette um neue Biothermostate erweitert. Die kompakten Geräte mit einer Kapazität für bis zu vier Mikrotiterplatten oder 2 x 96 Reaktionsgefäße 2,0 ml passen in übliche Sicherheitswerkbänke. Die massiven Heizwanne, bzw. Heizblöcke, wodurch ein optimaler Wärmeübergang auf die Proben sichergestellt ist. Die Bio-Thermostate sind mit Eurotherm Mikroprozessorreglern ausgestattet, die eine sehr genaue Temperatursteuerung sowie schnelle Aufheizzeiten ohne Überspringen der Block-Temperatur erlauben. Die Heizwannen sind Flüssigkeitsdicht und gegen das Edelstahlgehäuse mit einer Silikonschicht abgedichtet. Sie lassen sich deshalb mit Desinfektionsmitteln bequem reinigen, ohne das Flüssigkeiten in die Geräte eindringen können.

VLM GmbH
Industriestr. 36-38
33818 Leopoldshöhe
Tel: 05202/91993-0
Fax: 05202/91993-9

Probenkennzeichnung

Für den sensiblen Bereich der sicheren Kennzeichnung und Identifizierung von Probenbehältern bietet die Firma UST Software das System Tasis an. Es ist eine technische Lösung, die den Prozess der Probenahme, Identifizierung und der entsprechenden Datenerfassung rationalisiert. Die Kennzeichnung von Probengefäßen oder beprobten Objekten erfolgt durch Transponder. Die Datenerfassung erfolgt über Handheld-PCs, welche mit einer Transponderleseeinrichtung ausgestattet sind. Die anwendungsspezifische Programmierung über Eingabemenüs in Klartext ersetzt die manuelle Erstellung von Probennahmeprotokollen oder Begleitscheinen. Probenspezifische Datensätze können durch eine Schnittstelle in ein Laborinformationsmanagementsystem übertragen werden.

UST Gera
Otto-Schott-Straße 9
07552 Gera (Thür.)
Tel: 0365/ 43796-0
Fax: 0365 / 43796-10



Tensiometer als Multitalent

Mit dem Tensiometer K100 präsentiert die Firma KRÜSS ihre jüngste Neuentwicklung. Als Fortführung des Tensiometers K12 bietet das K100 die bekannte, äußerst breite Palette von Meßmethoden:

- Oberflächen- und Grenzflächen Spannungsmessung
- Kontaktwinkelmessungen (Fort schreit und Rückzugswinkel),
- CMC-Messung,
- Oberflächenenergiebestimmung, dynamische Adsorptionsmessungen,
- Dichtebestimmung und Sedimentationsmessungen.

Darüber hinaus ermöglicht Ihnen die Verbindung des K100 mit der neuen Windows-Software „LabDesk“ von KRÜSS ein Maximum an Flexibilität - durch eine in die Software integrierte Scriptsprache können Messabläufe leicht an Ihre speziellen Anwendungen angepasst werden. Die Weiterentwicklung des schon vom K11 bekannten, neuen Designs erlaubt durch den geräumigen, gut beleuchteten Probenraum einen schnellen und bequemen Probenwechsel. Der automatische Verriegelungsschutz des Wägesystems erleichtert zusätzlich den Austausch der Proben und schützt gleichzeitig das hochauflösende, wegfrei arbeitende Kraftmesssystem. Das K100 besitzt einen präzisen, hochdynamischen Antrieb für die Probenpositionierung mit Geschwindigkeiten von 0,099 bis 450 mm/min, der den Messablauf erheblich beschleunigt. Die Messgenauigkeit von 0,001 mN/m bei einer Wegauflösung von 0,1 mm ist sehr hoch.

KRÜSS GmbH
Wissenschaftliche Laborgeräte
Borsteler Chaussee 85-99a
D-22453 Hamburg
Tel.: +49 - 40 - 51 44 01 - 0
Fax: +49 - 40 - 511 60 49
E-mail: info@kruss.de

Risikomaterial in der Wurst

Das Nervengewebe in Hirn und Rückenmark gilt als Risikomaterial. Hier befinden sich bei BSE-infizierten Rindern mehr als 95 Prozent der Erreger. Deshalb dürfen Wurstwaren seit Oktober vergangenen Jahres weder Hirn noch Rückenmark von älteren Rindern oder Separatorenfleisch enthalten. Der von ScheBo Biotech patentierte Test geht auf den Leipziger Fleischhygieniker Professor Ernst Lücker zurück. In Zusammenarbeit mit ScheBo führt das Fresenius Institut in Taunusstein seit Ende Januar den Test in seinen Labors durch. Er kann auch bei vorher erhitztem Fleisch das verbotene Nervengewebe nachweisen. Mit diesem neuartigen Test erweitert das Institut sein Leistungsangebot in der Lebensmittelkontrolle.

ScheBo Biotech AG
Netanyastrasse 3 - 5
35394 Gießen
Tel: 0641/4996-0
Fax: 0641/4996-77

Fertiggele für die Proteinseparation

Eine neue Generation von Fertiggelelen aus dem Hause Gradipore beruht auf einer 30jährigen Erfahrung in der Proteinseparation. Die 10 x 10 cm Mini-Gele werden unter strengsten Qualitätskontrollen hergestellt. Geltypen in verschiedenen Acrylamidkonzentrationen von 8%, 10% ,12% und Gradienten von 4-12% bzw. 8-16% decken den gesamten Trennbereich zwischen 200 kDa bis 6.5 kDa ab. Die SDS-freien 10-sample well Gele passen in nahezu alle marktüblichen Mini-Vertikal-Kammern und sind über vier Monate lagerbar. Sie passen für Hofer Tall und Mighty Small/ Mighty Small II, EC-120-2cell und 4cell, OWL-Road Runner, OWL-Penguin und Single Sided, Novex X-cell 1 und X-cell sowie Mini-Protean. Die iGels wurden für schnellere Ergebnisse und einfachere Arbeitsabläufe in der Forschung konzipiert und sind bei ltf-Labortechnik erhältlich.

ltf Labortechnik GmbH & Co. KG
Obere Ebenholde 1
88142 Wasserburg
Tel.: 08382/98520
Fax: 08382/985232

Kompakte Tischzentrifugen

Für Anwendungen im Mikroliterbereich bietet Hettich mit der Mikro 22 zwei kleine, kompakte Tischzentrifugen (ungekühlt und gekühlt) an. Reaktionsgefäße mit einem Volumen von 0,2 bis 2,0 ml können eingesetzt werden. Maximal können 60 Mikrolitergefäße mit einem Volumen von 2 ml aufgenommen werden. Die automatische Rotorerkennung, ein Stahlgehäuse, die Unwuchtabstimmung, die Kurzlaufaste und ein leicht zu reinigender Schleuderraum aus rostfreiem Edelstahl sowie die Komfortsteuerung gewährleisten den sicheren Betrieb. Durch einfaches Herunterdrücken der Deckelleiste lassen sich die Mikro 22 und 22 R mit einer Hand bequem öffnen und schließen. Kurze Anlauf- und Auslaufzeiten sichern kleine Zentrifugierzeiten ohne das Sediment beim Bremsen aufzuwirbeln. Den gleichen Komfort bietet auch die gekühlte 22 R, deren leistungsfähige FCKW-freie Kühlung auch bei maximaler Drehzahl eine Probentemperatur von 4°C sicherstellt.

Hettich- Zentrifugen
Gartenstr. 100
78532 Tuttlingen
Tel: 07461/705-0
Fax: 07461/705125
E-mail: info@hettich-zentrifugen.de

Abzüge ohne rückwärtige Luftleitwand

Eine neue Abzugsgeneration hat Köttermann entwickelt, die ohne die rückwärtige Luftleitwand auskommt und damit Sauberkeit und Hygiene gewährleistet. Die Verweilzeit von Schadgasen und -stoffen ist bei diesen Abzügen deutlich verringert, wodurch Energie eingespart wird. Dabei sichert eine neu entwickelte prozessorgesteuerte Luftstromüberwachung die exakte, digitale Kontrolle der Einströmgeschwindigkeit oder des Volumensstroms. Die nach DIN zertifizierte Bauart bietet einen Innenraum der mit einer großzügigen Tiefe von 800 mm mehr Platz für Versuchsaufbauten lässt.

Köttermann GmbH & Co KG
Industriestr. 2-10
31311 Uetze
Tel.: 05147/ 976-0
Fax: 05147/ 976-844
E-mail: info@koettermann.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

Chemolab AG, Laboratorium für
chem.-analyt. Untersuchungen
Hauserstraße 53
CH-5210 Windisch
Tel. (05 64 41) 77 88
Fax (05 64 42) 41 21

Aräometer

Amarell GmbH & Co KG
97889 Kreuzwertheim
Postfach 1280
Tel. (09342) 92 83-0
Fax (09342) 398 60



Leo Kübler GmbH
Stephaniestr. 42/44, 76133 Karlsruhe
Tel. (07 21) 22491, Fax (07 21) 279 03

Arbeitsschutzartikel



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 560 60

Bimssteingranulate und -mehle



Joseph Raab
GmbH & Cie. KG
Postfach 22 61
56512 Neuwied
Tel. (0 26 31) 913-178
Fax (0 26 31) 913-170

BSB-Bestimmung

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

Chemikalien



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 560 60

Chemiesoftware für Personal Computer

Umschau Software
UMSCHAU ZEITSCHRIFTEN-
VERLAG
Breidenstein GmbH
Stuttgarter Straße 18-24
60329 Frankfurt/M.
Tel. (069) 2600-680

Deuteriumlampen



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



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

Dewar-Gefäße aus Glas und Metall



Karlsruher Glastechnisches Werk
Gablonzerstraße 6, 76185 Karlsruhe
Tel. (07 21) 958 97-0, Fax 958 97-77

Dichtungsscheiben aus Gummi mit aufvulkanisierter PTFE-Folie

GUMMI-WÖHLEKE GmbH
Siemensstr. 25, 31135 Hildesheim
Teletex: 5 121 845 GUMWOE
Tel. (051 21) 78 25-0

Dilutoren/Dispensoren

Zinsser Analytic GmbH
60489 Frankfurt, Eschborner Landstr. 135

Dosierpumpen

LEWA Herbert Ott GmbH + Co.
Postfach 15 63, D-71226 Leonberg
Tel. (0 71 52) 14-0
Fax (0 71 52) 14-1303
E-mail: lewa@lewa.de,
http://www.lewa.de

Extruder für Labor und Produktion

LIHOTZKY

Emil Lihotzky Maschinenfabrik
GmbH & Co KG
(Pressen - Walzen - Trockner)
POB 1165 D-94441 Plattling,
Tel. (09931) 2951, Fax 1271
http://www.lihotzky.de

Flüssigkeitschromato- graphie/HPLC

Dr. Knauer GmbH,
HPLC · SMB · CombiChrom · Osmometer
Tel. (030) 8 09 72 70
Fax (030) 8 01 50 10
Internet: www.knauer.net
e-Mail: info@knauer.net

FTIR-Spektrometer- Zubehör



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



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

Gefahrgutberatung

Dr. Reinschmidt-Gefahrgutberatung
Sachkundelehrgänge nach § 5 ChemVerbotsV
Tel.: 07244/706439, Fax: 706440
http://www.online.de/home/reinschmidt

Gefriertrockner

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

Gefriertrocknungsanlagen



Martin Christ GmbH
Postfach 17 13
37507 Osterode/Harz
Tel. (05522) 5007-0
Telefax (05522) 5007 12



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

Hochdruckautoklaven

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

Hochdruck- Extraktionsanlagen

Müller Extract Company GmbH
Postfach 25 44, 96414 Coburg
Tel. (09561) 62905
Fax (09561) 53393

Hohlkathodenlampen



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

HPLC-Lösungsmittel

Zinsser Analytic GmbH
60489 Frankfurt, Eschborner Landstr. 135

Klimakammern

-thermotest -
Telefon 0221/508667
Fax 0221/505834

Kühlgeräte

MTW, 97078 Würzburg, (0931) 29903-47

Kühl- + Tiefkühlgeräte



Gartenstraße 100
D-78532 Tuttlingen
Telefon (0 74 61) 705-0, Fax 705-125
www.hettich-zentrifugen.de
info@hettich-zentrifugen.de

Küvetten

HELLMA GMBH & CO. KG
Postfach 11 63
79371 Müllheim
Tel. (0 76 31) 1 82-0
Fax (0 76 31) 1 35 46
www.hellma-worldwide.com
aus Glas, Spezialgläser, Quarzgläser

STARNA GmbH, Postfach 1206
64311 Pfungstadt, Tel. 06157/ 28 13
Fax 85564, Internet: www.starna.de

Laboratoriumsmühlen

Pallmann Maschinenfabrik
Postfach 16 52, 66466 Zweibrücken
Tel. (0 63 32) 8 02-0
Fax (0 63 32) 8 02-106

Laborchemikalien



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 560 60

Laboreinrichtungen

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

PRUTSCHER
Laboratoriumseinrichtungen GmbH
Badstraße 2, 81379 München
Tel. (089) 74 21 35-0, Fax 74 21 35-10
http://www.pruitscher.at

WALDNER Laboreinrichtungen
GmbH & Co.
Postfach 13 62, 88229 Wangen,
Tel. (0 75 22) 986-0, Fax 986-418

Wesemann GmbH & Co.
Postfach 1461, D-28848 Syke
Tel.: (04242) 549-0, Fax: 594-39
http://www.wesemann.com

wrt Laborbau GmbH & Co KG
Postfach 15 55
48696 Stadthoorn
Tel. 02563/919-0, Fax 919-100

Laborhilfsmittel



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 560 60

Laboröfen

Nabertherm, Bahnhofstraße 20
28865 Lilienthal/Bremen
Tel. (04298) 922-0, Fax (04298) 922-129

LABOR-Schläuche und -Stopfen aus Gummi

GUMMI-WÖHLEKE GmbH
Postfach 100541, 31105 Hildesheim
Teletex: 5 121 845 GUMWOE
Tel. (051 21) 5 6046

Laborzentrifugen, Kühlzentrifugen



Gartenstraße 100
D-78532 Tuttlingen
Telefon (0 74 61) 705-0, Fax 705-125
www.hettich-zentrifugen.de
info@hettich-zentrifugen.de



Sigma Laborzentrifugen GmbH
Postfach 17 13
37507 Osterode/Harz
Tel. (055 22) 5007-0
Fax (055 22) 5007 12

Leitfähigkeits-Meßgeräte



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

Knick, 14163 Berlin
Tel. (030) 8001-0, FS 18 45 29

Leitfähigkeitsmessung

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

Mahlanlagen

Pallmann Maschinenfabrik
Postfach 1652, 66466 Zweibrücken
Tel. (0 63 32) 8 02-0
Fax (0 63 32) 8 02-106

Mikrophotographie

OLYMPUS OPTICAL CO.
(EUROPA) GMBH, Postf. 10 49 08
D-20034 Hamburg

Mikroskope



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

Helmut Hund GmbH
Postfach 21 01 63 · 35550 Wetzlar
Telefon: (0 64 41) 20 04-0
Telefax: (0 64 41) 20 04-44

OLYMPUS OPTICAL CO.
(EUROPA) GMBH, Postf. 10 49 08
D-20034 Hamburg

Osmometer

GONOTEC GMBH
Eisenacher Str. 56, 10823 Berlin
Tel. (030) 7846027, Fax (030) 788 1201
contact@gonotec.com / www.gonotec.com

Partikelanalyse

LECO INSTRUMENTE GMBH
Marie-Bernays-Ring 31,
41199 Mönchengladbach
Tel. +49-(0)2166-687-0,
Fax +49-(0)2166-687-100
E-Mail: analytik.sales@leco.de
Internet: www.leco.com



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

pH/Redox-ISE-Messung

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

pH-Messgeräte



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

Photometer

MERCK
Merck KGaA, 64271 Darmstadt
Tel. (061 51) 72-30 00, Fax 72 33 33

Photometr. Wasseranalyse Geräte und Testsätze

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

Polarimeter

Leo Kübler GmbH
Stephanienstr. 42/44, 76133 Karlsruhe
Tel. (07 21) 224 91, Fax (07 21) 279 03



SCHMIDT + HAENSCH GmbH&Co
Waldstraße 80/81; 13403 Berlin
Tel.: 030/41 70 72-0; Fax: -99



Telefon 08105/7792-0
Fax 7792-77
Info@soliton-gmbh.de

Probenfläschchen aus Glas und Kunststoff

Zinsser Analytic GmbH
60489 Frankfurt, Eschborner Landstr. 135

Reagenzien

MERCK
Merck KGaA, 64271 Darmstadt
Tel. (061 51) 72-30 00, Fax 72 33 33

Reflektometrie

MERCK
Merck KGaA, 64271 Darmstadt
Tel. (061 51) 72-30 00, Fax 72 33 33

Refraktometer

Leo Kübler GmbH
Stephanienstr. 42/44, 76133 Karlsruhe
Tel. (07 21) 224 91, Fax (07 21) 279 03



SCHMIDT + HAENSCH GmbH&Co
Waldstraße 80/81; 13403 Berlin
Tel.: 030/41 70 72-0; Fax: -99

Reinigungsmittel für Laborglas



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 5 60 60

Sauerstoff-Meßgeräte



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

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

Spektralphotometer, UV-VIS



Telefon 08105/7792-0
Fax 7792-77
Info@soliton-gmbh.de

Sterilisatoren

Zirbus technology
37539 Bad Grund
Telefon (053 27) 8380-0, Fax -80
Internet: http://www.zirbus.de

Scintillatoren

Zinsser Analytic GmbH
60489 Frankfurt, Eschborner Landstr. 135

Temperatur-Meßgeräte

Amarell GmbH & Co KG
97889 Kreuzwertheim
Postfach 12 80
Tel. (093 42) 92 83-0
Fax (093 42) 3 98 60



Knick, 14163 Berlin
Tel. (030) 8001-0, FS 18 45 29



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

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

Thermometer

Amarell GmbH & Co KG
97889 Kreuzwertheim
Postfach 12 80
Tel. (093 42) 92 83-0
Fax (093 42) 3 98 60

Tiefsttemperaturmessung

Cryophysics GmbH
Dolivostraße 9, 64293 Darmstadt
Tel. (061 51) 81 57-0, Fax 81 57-99
E-Mail: cryophysics_de@compuserve.com

Trifluoressigsäure und Derivate

Solvay Fluor
und Derivate GmbH
Postfach 220
30002 Hannover
Tel. (05 11) 8 57-0
Fax (05 11) 2821 26

Trockner für Labor und Betrieb



Emil Lihotzky Maschinenfabrik
GmbH & Co KG
(Pressen - Walzen - Trockner)
POB 1165 D-94441 Plattling,
Tel. (099 31) 29 51, Fax 12 71
http://www.lihotzky.de

Umweltanalytik/Wasser

MERCK
Merck KGaA, 64271 Darmstadt
Tel. (061 51) 72-30 00, Fax 72 33 33

Vakuumkonzentratoren



Gartenstraße 100
D-78532 Tuttlingen
Telefon (0 74 61) 705-0, Fax 705-125
www.hettich-zentrifugen.de
info@hettich-zentrifugen.de

Zirbus technology
37539 Bad Grund
Telefon (053 27) 8380-0, Fax -80
Internet: http://www.zirbus.de

Wasserdestillierapparate

Ges. f. Labortechnik mbH
Postfach 11 52
30927 Burgwedel
Tel. (051 39) 99 58-0
Fax (051 39) 99 58-21
Info@GFL.de
www.GFL.de

Zentrifugen

Kendro Laboratory Products GmbH
Heraeusstr. 12-14
63450 Hanau
Tel.: (0 61 81) 35 57 62

Rubikon

Agentur und Verlag
für technische und
wissenschaftliche Fachinformation

- Zeitschriften
- Broschüren
- Korrespondenzen

verständlich über
technische und wissenschaftliche
Themen im Zusammenspiel mit
Wirtschaft, Umwelt
und Gesellschaft

in Eigenproduktion
und Auftragsarbeit

www.rubikon.de



Wir helfen
bei Ihrer
Kommunikations-
aufgabe



Leserbefragung Die Gewinner

Liebe Leser,

aufgrund der vielen, oft mit Liebe zum Detail ausgefüllten oder mit Wünschen und Vorschlägen zurück gesandten Befragungsbögen hätten wir gerne jedem Teilnehmer einen Hauptpreis geschickt. Die vorhandenen drei Fluorite gehen an:



- Frau Dr. **Maren Bulmahn**, Hessisch Oldendorf,
- Herrn **Heinz Machtlinger**, Pasching, Österreich,
- Herrn **Ullrich Müller**, Wettin.

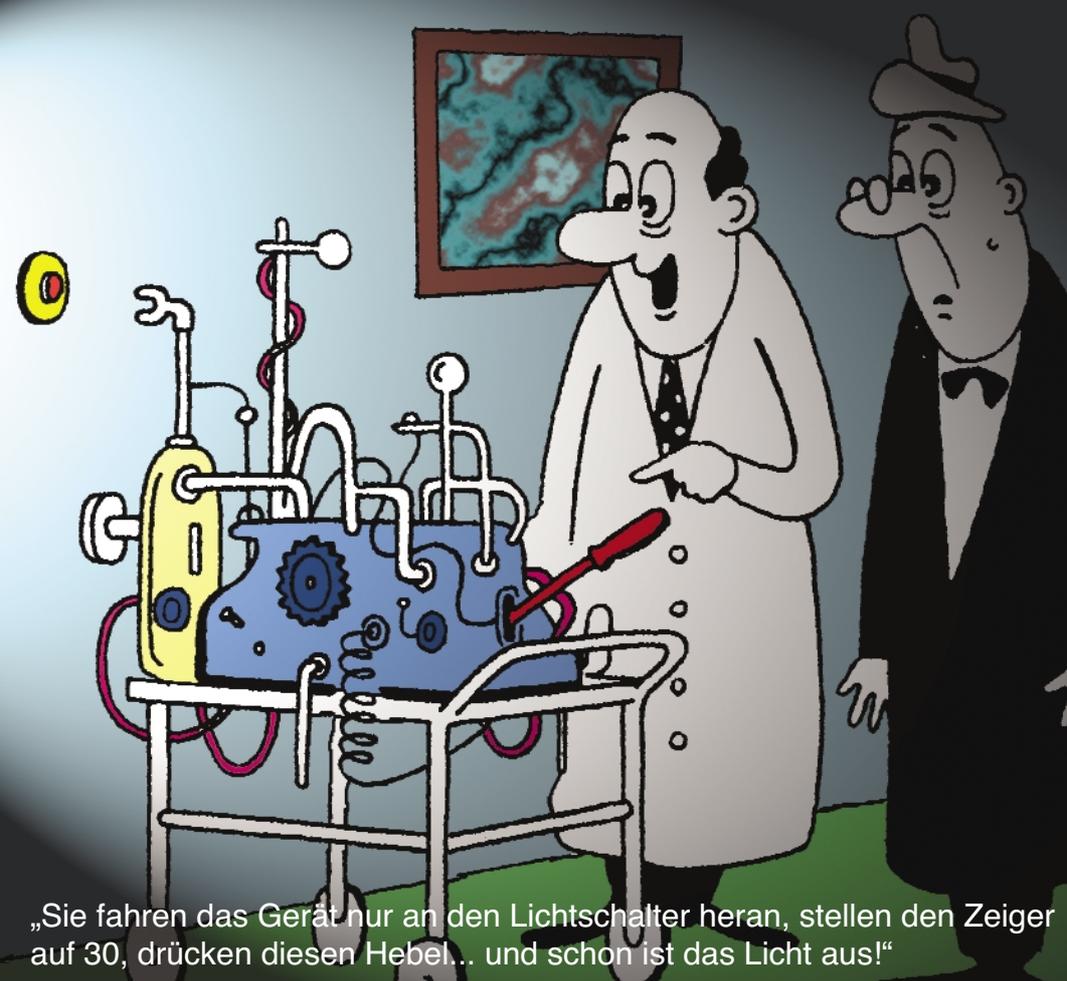
Herzlichen Glückwunsch!

Zudem haben wir uns entschlossen, der Gruppe der jungen Abonnenten und der Gruppe der langjährigen Stammleser je einen Sonderpreis zuzusprechen. Aus erst genannter Gruppe erhält Frau **Marianne Specht**, Königsbrunn, einen besonders schönen Baryt aus dem Erzgebirge, und unser Stammleser Herr **Dieter Plöger**, Fredersdorf, kann sich über einen grün schimmernden Turmalin in Quarz aus Brasilien freuen.

Die Mühe aller anderen Teilnehmer wollen wir aber auch belohnen. Jeder Teilnehmer kann uns benachrichtigen, wenn er einen Bekannten hat, dem er die CLB empfehlen würde. Wir senden der genannten Person dann **ein Jahr lang kostenlos** jeden Monat die CLB druckfrisch nach Hause.

Wir bedanken uns für die rege Beteiligung an der Leserbefragung und wünschen uns auch in Zukunft eine aktive Leserschaft!

Ihre Redaktion



So geht es auch, aber wenn Sie praxisgerecht und effizient arbeiten wollen, dann lesen Sie die

CLB

Für nur DM 138,- pro Jahr (incl. 7 % MWSt., zzgl. Versandkosten) erhalten Sie regelmäßig 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!

FAX-Hotline: 06223-9707-41

CLB

ABO-BESTELLCOUPON

JA, ich möchte die CLB abonnieren. Ich erhalte die CLB zunächst für ein Jahr (=12 Ausgaben) zum Preis von DM 138,- zzgl. Versandkosten (Inland: DM 22,80, Ausland: DM 41,40). Das Abonnement verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn es nicht bis acht Wochen vor Ende des Bezugsjahres gekündigt wird.

X
Datum / 1. Unterschrift

Widerrufsrecht: Diese Vereinbarung kann ich innerhalb von 20 Tagen beim Agentur und Verlag Rubikon Rolf Kickuth, Bammentaler 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.

X
Datum / 2. Unterschrift

Name/Vorname

Straße/Postfach

Land/PLZ/Ort

Telefon