

CLB

Chemie in Labor und Biotechnik

Analytik

Biotechnik

Optimierte Prozesse

Komplexe Materialien

Maßgeschneiderte Moleküle

Menschen und Chemie

Abschluß und Weiterbildung

L
e
f
t

- Radiopharmaka, NMR und PET
- Noroviren und Legionellen
- Reprogrammierung von Zellen
- Warnung vor Hirndoping-Substanzen

Kaltes Leuchten

Von D. Moegling, Heidelberg

Wer heute bunte Plakate betrachtet, bemerkt, daß manche Farben besonders stark hervortreten, und zwar meist das Rot oder das Gelb. Wahrscheinlich wird man bald auch allen anderen Farben diese Leuchtkraft geben können. Was sind das für Farbstoffe, die diese besondere Leuchtkraft besitzen?

Man hat sogenannte Tagesleuchtfarben verwendet, die bei Rot vor allem das Rhodamin und bei den gelben Farbtönen das Auramin als Grundlage haben und ihre Leuchtkraft bestimmten Verbindungen, wie z. B. den Abkömmlingen der Diamino-stilbendisulfonsäure, verdanken. Farben, die nachts leuchten, kennen wir insbesondere aus den Verdunkelungszeiten des Krieges, weiße Bordschwellen, Leuchtplaketten usw.

Solche Leuchterscheinungen kennen wir aber nicht nur bei Kunstprodukten, wir finden ähnliches in der Natur: so senden Leuchtkäfer und Glühwürmchen bei Nacht ein gelblich-grünes Licht aus. So tut es der Hallimaschpilz. Faulendes Holz leuchtet nachts, hier sind es Bakterien, die diese Erscheinungen hervorrufen. Auch das Meeresleuchten wird durch Mikroorganismen (Protozoen) verursacht. Quallen und Manteltiere leuchten, wenn sie mit Mikroorganismen in Symbiose leben. Das Reiben oder Zerbrechen von Zuckerstücken im Dunkeln hat uns als Kinder Vergnügen gemacht, weil wir dabei ein schwaches Leuchten beobachten konnten. Auch beim Auskristallisieren stark übersättigter Lösungen nimmt man ein Leuchten wahr, und beim Auskristallisieren von Natriumhydroxyd aus der Schmelze treten sogar manchmal helle Blitze auf. Lumineszenz oder „Kaltes Leuchten“ nennt man alle diese Erscheinungen, weil die Strahlung nicht wie gewöhnlich dadurch entsteht, daß Substanzen auf so hohe Temperaturen erhitzt werden, daß sie zu glühen und damit zu leuchten beginnen.

Was geht nun bei der Lumineszenz vor? Um diese Frage beantworten zu können, müssen wir bis an die Atome und zu ihrem Aufbau zurückgehen.

Ein Atom besteht aus einem Kern, um den auf Bahnen verschiedener Abstände so viele Elektronen kreisen, wie der Ordnungszahl des Elements im Perioden-System entspricht. Wir nehmen an, ein Atom befinde sich in seinem stabilsten Zustand, in welchem es also ein Minimum an potentieller Energie besitzt. Wird diesem Atom nun Energie in irgendeiner

Form angeboten, so kann es sie nur dann aufnehmen, wenn sie gerade ausreicht, um ein Elektron seiner äußersten Schale auf eine höhere, noch unbesetzte Bahn zu heben. Selbstverständlich wird das Atom dadurch energiereicher, es wird „angeregt“. Dieser Zustand ist aber auf die Dauer nicht stabil, und das Atom ist bestrebt, die aufgenommene Energie wieder abzugeben. Meist wird es seinen Energieüberschuß beim Zusammenstoß mit einem Nachbaratom auf jenes als Bewegungsenergie übertragen, so wie eine Billardkugel ihre Energie auf die gestoßene überträgt. Aber auch ohne einen solchen Zusammenstoß kann das Atom seine Energie abgeben, doch dann nur in Form von ausgestrahltem Licht. Diese Ausstrahlung ist es, die wir beim sogenannten „Kalten Leuchten“ beobachten.

Je nach der Art der Erregung, also der zugeführten Energie, und je nachdem, wann die Strahlung erlischt, unterscheidet man verschiedene Lumineszenzvorgänge.

Fluoreszenz

Beginnt ein Stoff zu leuchten, wenn man ihn mit Licht anstrahlt und hört dieses Leuchten nach Entfernen der Lichtquelle sofort wieder auf, so spricht man von Fluoreszenz. Der Name kommt von Fluorit oder Flußspat (CaF_2), bei dem man diese Erscheinung zuerst beobachtete. Meist ist dabei das ausgestrahlte Licht längerwellig als das eingestrahlte. Die fluoreszierenden Substanzen wandeln also kurzwelliges (blaues) Licht in längerwelliges (rotes) um. Man kann daher mit diesen Substanzen auch das für das Auge nicht wahrnehmbare ultraviolette Licht sichtbar machen.

Dieser Effekt wird heute bei den Tagesleuchtfarben und den modernen Waschmitteln ausgenutzt. Diesen gibt man sogenannte optische Faktoren zu, das sind fluoreszierende Substanzen, die den ultravioletten Anteil des Tageslichts in sichtbares Licht verwandeln, wodurch die Farben eine größere Leuchtkraft erhalten (Suwaweiß, Uhuline). Eine weitere wichtige Anwendung der Fluoreszenz ist die Sichtbarmachung der Röntgenstrahlen auf einem Leuchtschirm, der z. B. mit Barium-platin-(II)-cyanid beschichten ist¹⁾.

Fluoreszenz zeigen alle einatomigen und mehratomigen Gase und Dämpfe bei großer Verdünnung, da sie dann ihre aufgenommene Energie nicht durch Zusammenstoß mit den Nachbaratomen verlieren

¹⁾ Heute wird fast ausschließlich ein mit Silber aktivierter ZnCdS -Phosphor verwendet, bei dem durch Nickel-Zusatz das Nachleuchten fast vollständig gelöscht wird.

Ein Schwerpunkt dieser CLB befasst sich mit bildgebenden Verfahren in der Medizin. Eng verknüpft damit ist die Detektion verschiedenartiger Strahlung, die teilweise unmittelbar zu Lichterscheinungen führt. Die Grundlagen dessen, was man im Jahre 1953 über „kaltes Leuchten“ wusste, stand in der September-Ausgabe der CLB und wird hier und auf Umschlagseite 3 nochmals wiedergegeben.

können. Bei den Molekeln werden infolge der aufgenommenen Energie nicht nur Elektronen auf höhere Bahnen gehoben, sondern die einzelnen Atome können auch gegeneinander schwingen, da sie nicht starr miteinander verbunden sind. Das bei der Rückkehr in den Grundzustand ausgestrahlte Licht ist für jede Substanz so charakteristisch, daß es direkt zum Nachweis in der Analyse dienen kann. Jedoch ist das von den Molekeln ausgesandte Licht weniger einheitlich in bezug auf seine Wellenlänge als bei den Atomen.

Auch manche Flüssigkeiten und feste Stoffe zeigen Fluoreszenz. So vor allem die Salze der Seltenen Erden, die Uranyl-salze und einige organische Verbindungen, z. B. Morin, das zum Nachweis von Aluminium in der qualitativen Analyse benutzt wird. Bei den Salzen der Seltenen Erden und wahrscheinlich auch bei den Uranylsalzen ist die Fluoreszenzfähigkeit durch den Einbau der Leuchtelektronen in eine tiefer liegende, noch nicht völlig besetzte Elektronenschale bedingt. Bei den organischen Verbindungen sind an dem Leuchtvorgang wahrscheinlich nur beschränkte Molekelbezirke beteiligt, die gegen äußere Störungen abgeschirmt sind. Dabei spielt der Einfluß der Nachbaratome eine wesentliche Rolle, denn durch Wahl eines anderen Lösungsmittels oder durch Fremdstoffzusatz sowie durch höhere Konzentration kann die Fluoreszenz gelöscht werden.

Phosphoreszenz

Phosphoreszenz unterscheidet sich von der Fluoreszenz nur dadurch, daß nach der Entfernung der Lichtquelle die Substanz noch nachleuchtet, z. B. Nachleuchtfarben, Zifferblätter von Uhren und Leuchtplaketten.

Dieser scheinbar nur qualitative Unterschied des Nachleuchtens hat aber eine tiefere Ursache. Während die Fluoreszenz eine Eigenschaft der einzelnen Atome und Molekeln ist, kommt die Phosphoreszenz erst durch den Kristallbau zustande. Löst man z. B. einen solchen Leuchtstoff auf, so zeigt er diese Eigenschaft nicht mehr. Diese Leuchtstoffe (Phosphore) bestehen aus Sulfiden oder Oxyden der Erdalkalien, des Zinks oder Cadmiums und aus einer Spur von Schwermetalloxyden, die als Aktivatoren wirken. (Zum Beispiel Sidotsche-Blende: Zinksulfid, das durch Spuren von Kupfer aktiviert ist; oder ein kompliziertes Beispiel eines Lenard-Phosphors: 20 g reiner gebrannter Kalk, 6 g pulverisierter Schwefel, 2 g Stärke, 0,5 g Calciumsulfat, 0,5 g Natriumsulfat werden mit 2 cm³ einer Lösung von 0,5 g Wismutnitrat in 100 cm³ Brennspritus,

Fortsetzung auf Umschlagseite 3

Liebe CLB-Leserin, lieber CLB-Leser,

in dieser CLB erfahren Sie viel über die Kernspinresonanz-Technologie. Sowohl in der Spektroskopie chemischer Verbindungen wie auch in der Medizin eroberte sie sich einen wichtigen Stammplatz in Analytik und Diagnostik, erschließt immer neue Möglichkeiten.



Zumindest in der medizinischen Diagnostik soll die Anwendung nun eingeschränkt werden, geht es nach dem Willen von Europa-Politikern. Eine Arbeitsschutzrichtlinie der Europäischen Union, die bis zum Jahre 2012 in nationales Recht einfließen soll, droht, den Einsatz der Magnetresonanztomografie zu begrenzen (Details unter www.iop.org/activity/policy/Publications/file_32151.pdf). Die grundsätzliche Absicht der geplanten EU-Richtlinie ist durchaus lobenswert. Personen, die berufsbedingt starken elektromagnetischen Feldern ausgesetzt sind, sollen vor Elektromog geschützt werden, Hochspannungstechniker beispielsweise – aber eben auch Ärzte und medizinisches Personal bei MRT-Untersuchungen. Die Richtlinie gilt damit weder für Patienten, noch ist sie speziell auf die MRT zugeschnitten. Die EU-Richtlinie sieht nun Grenzwerte vor, die bei derlei Untersuchungen routinemäßig überschritten werden. Dabei werden Ärzte und Personal nicht immer solchen Belastungen ausgesetzt; meist befinden sie sich in abgeschirmten Kontrollräumen. Bei Untersuchungen von hilfsbedürftigen Personen, von Kleinkindern oder bei Operationen unter MRT-Kontrolle sieht das jedoch anders aus.

Die geplante Gesetzgebung würde in solchen Fällen MRT-Untersuchungen praktisch verbieten – ungeachtet der Tatsache, dass die MRT seit vielen Jahren ohne Anzeichen für gesundheitliche Schäden verwendet wird. Offenbar wurden diese Konsequenzen von der EU nicht bedacht. Die daraus folgende Kontroverse hat bereits dazu geführt, dass das Inkrafttreten der Verordnung von der EU von 2008 auf 2012 verschoben wurde. Nach Meinung der Deutschen Physikalischen Gesellschaft sollten sich Grenzwerte grundsätzlich am Forschungsstand orientieren. Für

die von der EU geplanten Grenzwerte sieht die DPG jedoch keine wissenschaftliche Basis. Sie gibt zudem zu bedenken, dass ein Wegfall solcher MRT-Untersuchungen wohl zu vermehrten Röntgen-Computertomografie-Untersuchungen führen würde. Deren Gefahrenpotential durch die Strahlenbelastung ist erwiesen und statistisch genau erfasst. MRT-Untersuchungen gab es seit Anfang der 80er Jahre übrigens etwa eine halbe Milliarde. Weltweit gibt es 20 000 MRT-Geräte, zehn Prozent davon in Deutschland.

DFG-Präsident Gerd Litfin fordert daher, die deutsche Bundesregierung müsse sich dafür einsetzen, dass „dieser Irrweg“ nicht weiter verfolgt werde. Zu fordern wäre eigentlich noch etwas ganz anderes: Mehr Naturwissenschaftler und Ingenieure unter den Politikern – traditionell gibt es eine beherrschende Übermacht von Juristen oder Lehrern in den Parlamenten.

Diese erscheinen mir zunehmend mit einer sachgerechten Beurteilung heutiger Entwicklungen überfordert, Beispiel Gentechnik: Genmais nein, genveränderte Kartoffel, die industriell verwertbare Inhaltsstoffe erzeugen soll, vielleicht ein bisschen... In dieser CLB zeigt gerade wieder einmal das Thema Stammzellenforschung (ab Seite 176, Reprogrammierung von Zellen), wie schnell der Erkenntnisfortschritt in der Wissenschaft heute gehen kann.

Die Fortschritte in Naturwissenschaft, Technik und Medizin zwingen dazu, ganz erheblich schneller und flexibler auch im politischen und gesetzgeberischen Bereich zu handeln. Statt darüber zu streiten, ob Religion wieder ein Wahlpflichtfach in Schulen werden sollte – ich dachte, wir streben in Deutschland eine Trennung von Staat und Kirche an – gilt es vielmehr, die MINT-Kompetenzen unseres Nachwuchses zu fördern. Alles andere ist ein Schritt zurück in Richtung Mittelalter.

Ihr

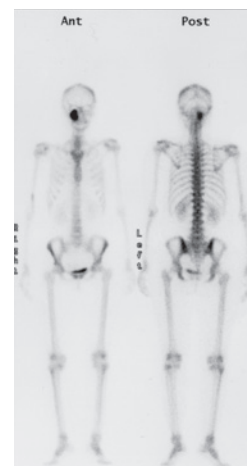
INHALT

Aufsätze

| | |
|---|-----|
| Viren und Bakterien Noroviren, Legionellen und Co | 168 |
| Umwandlung von Körperzellen zu heilenden pluripotenten Zellen Zurück zu den Anfängen | 176 |
| Missbrauch von Pharmazeutika Hirndoping als Unterrichtsthema | 183 |
| Zu Besuch in Hamburgs Speicherstadt Kaffee, Gewürze & Consorten | 186 |

Rubriken

| | |
|---|------------|
| Editorial | 161 |
| Impressum | 163 |
| F & E im Bild | 163 |
| Unternehmen | 164 |
| Personalien | 166 |
| Förderungen / Preise | 167 |
| Umschau | 190 |
| Roundtable-Gespräch in Leipzig zur Versorgung mit Radiopharmaka: Alte Technik und neue Gesetze erzwingen Handeln | |
| Umschau | 194 |
| 9,4 Tesla MRT-PET-Kombigerät am Forschungszentrum Jülich eingeweiht: Weltweit einzigartige Gehirnforschung | |
| Literatur | 197 |
| Neue Produkte | 198 |
| Bezugsquellenverzeichnis | 199 |



Zum Titelbild:
Das Titelbild ist ein – rein aus grafischen Gründen – farbverfälschtes Szintigramm. Nebenstehend ist das Original abgebildet. Die Gammastrahlen-Aufnahme ist ein Ganzkörper-Szintigramm einer 30-jährigen Patientin mit einer Schädigung im Schädel.

CLB-Memory

| | |
|--|-----|
| DKFZ mit neuer Studie zu heterogenen Aromaten beim Essen Warnung vor zu starkem Grillen | M25 |
| Das Prinzip der Kernresonanz Von der Spektroskopie zu Bildern aus dem Körper | M26 |
| Kernresonanzspektroskopie (NMR) Mehrere richtige Antworten sind möglich | M32 |

Ein Gen-Netz für Borstenhaare



Jetzt wurden die Funktionen von nicht weniger als 2600 der etwa 13 000 bekannten Gene im Fruchtfliegen-genom sowie deren Vernetzungen zueinander beschrieben. Wissenschaftlern am Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien (IMBA) gelang dies durch eine neuartige Methode, die es ermöglicht, komplexe biologische Vorgänge genomweit, d.h. über alle Gene der Fruchtfliege hinweg gleichzeitig zu analysieren. Kern des Projekts war der Notch-Delta-Signalweg. Diese Signalkette ist beim Menschen am Tumorwachstum sowie an zahlreichen Erbkrankheiten beteiligt. In der Fliege hingegen kontrolliert derselbe Weg die Anzahl der Rückenhaare. Findet man also veränderte Borsten, weiß man, dass man ein Gen gefunden hat, welches diesen Signalweg beeinflusst. Diese außergewöhnlich umfangreiche Gen-Analyse wurde nur möglich durch die Nutzung der vom Neurobiologen Barry Dickson generierten Fliegenbibliothek des IMP-IMBA. Diese Datenbank enthält 20 000 Fliegenstämme, in denen jeweils genau ein einziges Gen abgeschaltet ist. Mit Hilfe von Borstenwachstums- und weiteren Indikatoren filterten die Forscher aus den riesigen Datenmengen die für den untersuchten Signalweg relevanten Gene heraus. Die netzartigen Beziehungen dieser Gene zueinander wurden auf einer Art Landkarte dargestellt, die hier abgebildet ist (Abb.: IMBA/Mummyer/Graphics Dept).

Impressum

CLB
Chemie in Labor und Biotechnik

Verlag:
Agentur & Verlag Rubikon
für technische und wissenschaftliche
Fachinformation – Rolf Kickuth
Anschrift:
CLB, Agentur & Verlag Rubikon
Bammentaler Straße 6–8
69251 Gaiberg bei Heidelberg
Deutschland
E-Mail: redaktion@clb.de

Gründungsherausgeber:
Dr. Dr. h.c. Wilhelm Foerst (†)
Prof. Dr. Wilhelm Fresenius (†)

Herausgeber:
Prof. Dr. Dr. U. Fitzner, Ratingen
Prof. Dr. K. Kleinermanns, Düsseldorf
Prof. Dr. Heinz-Martin Kuß, Duisburg,
Prof. Dr. J. Schram, Krefeld
Prof. Dr. Georg Schwedt, Bonn
Dr. Wolfgang Schulz, Stuttgart
Prof. Dr. G. Werner, Leipzig.

Redaktion:
Rolf Kickuth (RK, verantwortlich;
E-Mail: kickuth@clb.de),
Dr. Christiane Soigné-Stark
(CS, E-Mail: stark@clb.de).

Ständige Mitarbeiter:
Dr. Maren Bulmann, Bensheim;
Ans de Bruin (Grafik), Heidelberg;
Prof. Dr. Wolfgang Hasenpusch, Hanau;
Dr. Mechthild Kässer, Diekholzen;
PD Dr. Rösbe Wünschiers, Quedlinburg.

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

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

Abonnentenbetreuung:
Natalia Bajramovic
E-Mail: service@clb.de

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

CLB erscheint monatlich.
© 2009 Agentur und Verlag Rubikon
Rolf Kickuth

Bezugspreise:
CLB Chemie in Labor und Biotechnik
mit der Beilage „CLB-MEMORY“. Einzelheft – außerhalb des Abonnements – 11,00 Euro, im persönlichen Abonnement jährlich 100,00 Euro zuzüglich Versandkosten; ermäßigter Preis für Schüler, Studenten und Auszubildende (nur gegen Vorlage der Bescheinigung) jährlich 76,45 Euro zuzüglich Versandkosten, inkl. 7% MWSt. Ausland sowie Firmen- bzw. Bibliothekenabonnements 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 VBTA, des VCÖ sowie des VDC erhalten die CLB zu Sonderkonditionen.

Anzeigenpreisliste:
Nr. 46 vom 01. 12. 2006.

Bei Nichterscheinen durch Streiks oder Störung durch höhere Gewalt besteht kein Anspruch auf Lieferung.
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar.
Für die Rückgabe unverlangt eingesandter Buchbesprechungs-exemplare kann keinerlei Gewähr übernommen werden.

ISSN 0943-6677



NACHRICHTEN & NOTIZEN

Die **Sartorius AG** und die Schweizer Laborhandelsorganisation Donau Lab AG haben eine Kooperation über den Vertrieb von Sartorius-Laborprodukten in Osteuropa, Russland und den GUS-Staaten vereinbart. Die Donau Lab AG wird zusätzlich den Vertrieb von Laborgeräten der Konzernsparte Mechatronik (Sartorius Mechatronics) übernehmen, in Zusammenarbeit mit den bereits in den Ländern vorhandenen Sartorius-Vertriebsgesellschaften und Stützpunkten.

Die **Bayer MaterialScience AG** will 20 Millionen Euro in eine neue Produktionsanlage für aromatische und aliphatische Polyisocyanate in Indien investieren. Ziel ist es, das Geschäft in Indien weiter auszubauen und die Marktführerposition bei der Lieferung von Polyurethanrohstoffen zu festigen. Die Inbetriebnahme der im nordwestlichen Bundesstaat Gujarat gelegenen neuen Anlage in Ankleshwar ist für 2011 geplant.

Die **Merck KGaA**, Darmstadt, und die Yissum Research Development Company Ltd., das Technologietransferunternehmen der Hebräischen Universität von Jerusalem, Israel, haben eine Forschungs- und Entwicklungsvereinbarung zwischen Merck und QLight Nanotech Ltd., einem Spin-Off-Unternehmen von Yissum, zur gemeinsamen Entwicklung einer neuen Halbleiter-Nanopartikeltechnologie für eine neue Displayapplikation bekannt gegeben.

Underwriters Laboratories Inc. (UL), eines der führenden Unternehmen für Produktsicherheitstests und Zertifizierungsdienstleistungen mit Stammsitz in Northbrook, Illinois/USA und mit deutschen Niederlassungen in Neu-Isenburg und München, wird die Anlagen des Thermoplastics Testing Center (TTC) der Bayer MaterialScience AG erwerben. Das TTC mit 65 Mitarbeitern führt Prüfungen für alle bedeutenden Kunststoff-Anwendungen durch, von Polyethylen bis Thermoplastspritzgüsse.

InProcess Instruments, Bremen, wählte die Anfang 2009 gegründete Henniker Scientific Ltd., Warrington, UK, zum neuen Vertriebspartner in UK. Henniker Scientific bietet umfangreiche technische Lösungen und Dienstleistungen im Bereich der Gasanalytik sowie für die Vakuum- und Oberflächentechnologie an.

Die **BASF** wird ihren Standort zur Herstellung von Prozesskatalysatoren in Nanjing/China an die Süd-Chemie AG verkaufen, ein führendes Spezialchemieunternehmen für Katalysatoren und Adsorbentien mit Sitz in München. Der übernommene Standort ist unabhängig vom BASF-Verbundstandort Nanjing. Es werden dort mehr als 30 verschiedene Syngas-Katalysatoren hergestellt.

Die **Bayer CropScience AG** will ihre Pflanzenbiotechnik-Forschung am Innovationszentrum Gent in Belgien konzentrieren und die Schwerpunkte Stresstoleranz und Ertragssteigerung weiter ausbauen. Die Arbeiten im Bereich Nahrungsmittelzusatzstoffe am Standort Potsdam werden in Zukunft nicht weiter verfolgt.

Stahlmarkt

Leichte Erholung 2010

Die Rohstahlerzeugung in Deutschland ist im vergangenen Jahr um 5,6 % auf 45,8 Millionen Tonnen zurückgegangen. 2010 soll es leicht aufwärts gehen. Diese Aussichten gibt das Rheinisch-Westfälisches Institut für Wirtschaftsforschung.

Das RWI erwartet, dass die Stahlproduktion 2009 um gut 30% weiter sinken und 2010 um 4,2% zunehmen wird. Die Auslastung der Stahlwerke dürfte mit 60 beziehungsweise 65% äußerst schwach ausfallen. Die Zahl der Beschäftigten in der Eisen- und Stahlindustrie wird voraussichtlich um 7000 in diesem und weitere 3500 im nächsten Jahr sinken. Die Weltstahlproduktion wird 2009 wohl

um 15 bis 20% zurückgehen und auch 2010 leicht rückläufig sein.

Auch die Preise für Stahl und die zu seiner Herstellung benötigten Rohstoffe sind deutlich gesunken. Die Notierungen für Eisenerz und Schrott verbilligten sich seit August 2008 um etwa 25%, die für Kohle sogar um über 60%. Sie dürften weiter sinken, weil die Rohstoffproduzenten derzeit Überkapazitäten aufweisen und die Stahlerzeuger offenbar über große Lagerbestände verfügen.

Die Preise für Stahlprodukte sind ebenfalls stark gesunken: Warmbreitband kostete zuletzt – gemessen am Exportpreis europäischen Stahls – weniger als halb so viel wie im Sommer vergangenen Jahres.

Mehr Kundenservice über europäische Joint Ventures

BÜFA und DSM bündeln Kräfte

BÜFA und DSM Composite Resins haben zwei Joint Ventures vereinbart, um kleinen und mittleren Kunden besseren Service zu bieten.

Die BÜFA Gruppe, ein mittelständisches Familienunternehmen mit 600 Arbeitnehmern, ist ein Anbieter von System-Lösungen. Die strategische Holding Büsing & Fasch GmbH & Co. KG in Oldenburg bildet den Kern des 1883 gegründeten Unternehmens und umfasst vier selbstständige Tochtergesellschaften: BÜFA Glas, BÜFA Chemikalien, BÜFA Reinigungssysteme und BÜFA Reaktionsharze.

DSM Composite Resins ist ein Teil von DSM Resins, einer Gruppe innerhalb des Leistungs-Werkstoff-Clusters von DSM, und größter Hersteller von Bauharzen in Europa sowie Technologieführer bei Harzwerkstoffen für die Bootsbauindustrie. DSM hat weltweit etwa 23 500 Mitarbeiter, die Firmenzentrale liegt in den Niederlanden.

Mit dem Unternehmen „Euroresins“ aus dem ersten Joint Venture entsteht das erste europaweite Distributionsnetzwerk für die Verbundwerkstoffindustrie. Das zweite Joint Venture ist das Unternehmen BÜFA „Gelcoat +“, Entwickler und Produzent von Gelcoats, Brandschutzsystemen, Klebharzen und Pigmentpasten. DSM hält die Mehrheit bei „Euroresins“ und BÜFA die Führung bei BÜFA „Gelcoat +“.

Kleine und mittlere Kunden erhalten über „Euroresins“ Zugang zum Know-how und der Produktpalette von DSM und BÜFA und zu weiteren industriellen Anbietern. Das heißt, kleinere Firmen können Technologien verwenden, die bisher nur größeren Produzenten zur Verfügung standen.

Während BÜFA und DSM an Entwicklungen und Produktionsverbesserungen auf ihren Gebieten arbeiten, wird „Euroresins“ den Großteil der direkten Kontakte mit den Kunden managen.

Chemische Industrie entdeckt nachwachsende Rohstoffe

Mehr Nachhaltigkeit durch Zusammenarbeit

Statt auf nicht erneuerbare Rohstoffe setzt die chemische Industrie immer häufiger auf nachwachsende Ausgangsstoffe. Damit reagiert sie nicht nur auf steigende Rohstoffpreise, sondern stärkt zugleich ihr Profil als nachhaltig wirtschaftende Branche.

Nach einer neuen Analyse der Unternehmensberatung Frost & Sullivan wurden im Jahr 2008 auf dem Weltmarkt für Chemikalien aus nachwachsenden Rohstoffen Umsätze von 1,63 Mrd. US-Dollar erzielt; bis 2015 wird ein Anstieg des Marktwerts auf 5,01 Mrd. US-Dollar erwartet. Untersucht wurden in der Studie die Anwendungen für Milchsäure, Bernsteinsäure, Glycerin und 1,3-Propandiol in Biokunststoffen, Bioverbundstoffen und im Bereich der „grünen“ Chemikalien.

Die wichtigsten Argumente für den Einsatz nachwachsender Rohstoffe sind, so die Analysten von Frost & Sullivan, die Stabilität und Planbarkeit der Preise sowie die einfache Verfügbarkeit. So sind beispielsweise die Rohölpreise zwischen 2004 und Mitte 2008 von

30 US-Dollar auf 145 US-Dollar pro Barrel und damit um 350 Prozent gestiegen. Gegenwärtig kostet das Barrel wieder 43 US-Dollar. Vergleichbare Schwankungen gibt es bei nachwachsenden Rohstoffen wie etwa bei Weizen oder Zucker nicht. Weiterhin lässt sich durch bestimmte Mikroorganismen eine höhere Produktivität für die gewünschten Chemikalien erreichen.

Schließlich lassen sich die Unternehmen auch von den ökologischen Vorzügen nachwachsender Rohstoffe leiten. So ermöglicht ihr Einsatz unter anderem eine Reduzierung des Emissionsniveaus. Beim Herstellungsprozess des Biokunststoffs Sorona aus nachwachsenden Rohstoffen werden beispielsweise bis zu 50 Prozent weniger Treibhausgase freigesetzt als bei der Herstellung von Nylon 6 aus nicht erneuerbaren Ausgangsstoffen.

Was dem Markt für Chemikalien aus nachwachsenden Rohstoffen noch fehlt, ist eine gute Integration von Unternehmen zu Unternehmen, wie sie etwa in der gesättigten petrochemischen Industrie vorhan-

den ist. Für ein positives Ergebnis müssen die Lieferketten der Lebensmittel- und der chemischen Industrie miteinander verknüpft werden. Die Lebensmittelindustrie ist für die Produktion der Chemikalie durch Fermentierung oder andere Prozesse aus biologischen Ausgangsstoffen verantwortlich; die chemische Industrie bedient den Anwendungsmarkt.

Das Bewusstsein für die Vorteile der Zusammenarbeit nimmt zu. Die Unternehmen, die sich mit den ersten Schritten der Herstellung von Chemikalien aus nachwachsenden Rohstoffen befassen, sind eher zur Zusammenarbeit bereit als zum Wettbewerb.

Der Markt für Chemikalien aus nachwachsenden Rohstoffen bietet der Lebensmittelindustrie eine Chance, im Chemikalienmarkt Fuß zu fassen, der vergleichsweise höhere Gewinnmargen verspricht. Andererseits kann die chemische Industrie in den Markt der nachwachsenden Rohstoffe einsteigen und Teil einer anderen Lieferkette werden. Das kann zu größerer Nachhaltigkeit in der chemischen Industrie führen.

Springer eröffnet www.stemcellgateway.net

Fokus auf die Stammzellenforschung

Einen Fokus auf die Stammzellenforschung legt die neue Website www.stemcellgateway.net. Sie wurde von Springer Science+Business Media eingerichtet.

Die Website bietet bereits veröffentlichte, wissenschaftlich begutachtete Artikel aus dem Stammzellenprogramm von Springer. Dazu gehören auch das Magazin „Stem Cell Reviews and Reports“ (SCRR) und die Buchreihe „Stem Cell Biology and Regenerative Medicine“.

StemCellGateway fokussiert für Forscher, Wissenschaftler und Studenten insbesondere Themen aus der Stammzellenforschung. Besucher der neuen Website erfahren Neuigkeiten und können auf Forschungs- und Lern-Tools zugreifen, die helfen sollen Möglichkeiten im Bereich der Stammzellenforschung zu erkunden. Sie können ihre Nutzerkonten personalisieren, so dass sie vor allem die Inhalte erhalten, die für sie von besonderem Interesse sind. Die Seite bietet

Nutzern außerdem Zusammenfassungen wissenschaftlicher Artikel (Abstracts) und ausgewählte Artikel der Informationsplattform www.SpringerLink.com; Abonnenten der Zeitschriften können von dort wie gewohnt auf ihre Volltexte zugreifen.

Zudem gibt es einen Konferenzkalender und ein Nachrichtenteil. Diese Nachrichten stammen aus Quellen wie etwa „Cell Therapy News“, „Biology News Net“ und „Medical News Today“.

DGG Prof. Dr. Ugur Yaramanci ist für die kommenden zwei Jahre Präsident der Deutschen Geophysikalischen Gesellschaft (DGG). Yaramanci, Direktor des Leibniz-Instituts für Angewandte Geophysik (LIAG) in Hannover, übernimmt das Amt von Prof. Dr. Hans-Joachim Kämpel, Präsident der Bundesanstalt für Geowissenschaften und Rohstoffe (BGR). Kämpel wird turnusgemäß dem Vorstand der DGG bis 2011 als Vizepräsident angehören. Neuer designierter Präsident, der in zwei Jahren das Amt von Yaramanci übernehmen wird, wird Prof. Dr. Eiko Räkers, Geschäftsführer der Explorationsfirma DMT GmbH & Co. KG in Essen. Als weitere Vorstandsmitglieder wurden Herr Diplom-Geophysiker Birger Lühr (Deutsches GeoForschungszentrum GFZ, Potsdam) als neuer Geschäftsführer sowie Dr. Ulrike Werban (Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung UFZ, Leipzig), Dr. Udo Barckhausen (BGR Hannover) und Diplom-Geophysiker Michael Grinat (LIAG) als Beisitzer gewählt.

DGK Die größte medizinische Fachgesellschaft Deutschlands, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) mit über 7000 Mitgliedern, hat **Prof. Dr. Michael Böhm** (Homburg/Saar; Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin, Kardiologie und Angiologie) für die nächsten zwei Jahre zum neuen Präsidenten gewählt. Er löst Prof. Dr. Dr. h.c. Gerd Heusch (Universitätsklinikum Essen, Zentrum Innere Medizin) ab.

VAAM Der Jenaer Mikrobiologe **Prof. Dr. Axel Brakhage** (50) ist neuer Präsident der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM). Brakhage, Inhaber des Lehrstuhls für Mikrobiologie und Molekularbiologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und Leiter des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, steht damit der mitgliederstärksten mikrobiologischen Fachgesellschaft Deutschlands vor.



Yaramanci



Müller-Hermelink



Marquardt



Brakhage



Fassbender



Jochem



Parak



Geim



Bassi

WERMA Matthias Marquardt, bisher Gesellschafter und Beiratsmitglied von Werma Signaltechnik in Rietheim, übernahm die Alleingeschäftsführung von Günter Kirn, der in den Ruhestand geht. Als Sohn des früheren Geschäftsführers und Inhabers Erich Marquardt und Neffe des Firmengründers Werner Marquardt ist das Unternehmen mit 220 Mitarbeitern damit wieder inhabergeführt.

EHRUNGEN

Der kürzlich in Berlin verliehene **Deutsche Krebspreis** ist dreigeteilt und wurde folgenden Wissenschaftlern überreicht: **Prof. Hans Konrad Müller-Hermelink** (66), Leiter des Instituts für Pathologie der Universität Würzburg, bekam für seine Arbeiten über bösartige Krebserkrankungen des Lymphsystems den translationalen Anteil des Preises. Der Teil für experimentelle Forschung ging an **Prof. Nancy Hynes** (Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel), den klinischen Teil erhielt **Prof. Günter Henze** (Kinderklinik mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie an der Berliner Charité). Die jährlich vergebenen, mit jeweils 7500 Euro dotierten Auszeichnungen werden von den Firmen Sanofi-Aventis, Amgen und Pfizer Oncology gestiftet.

Die Körber-Stiftung überreichte in Hamburg den mit 750 000 Euro dotierten **Körber-Preis für die Europäische Wissenschaft 2009** an den niederländischen Physiker **Andre Geim**. Andre Geim, seit 2001 Physikprofessor an der University of Manchester, entwickelte die weltweit ersten zweidimensionalen Kristalle aus Kohlenstoff-Atomen, das Graphen. Graphene versprechen nicht nur, die Halbleiter-, Sensor- und Display-Technologie zu revolutionieren, auch Durchbrüche in der Grundlagenforschung zur Quantenphysik werden erwartet.

Die Deutsche Vakuum-Gesellschaft überreichte **Dr. Jürgen Fassbender** vom Forschungszentrum Dresden-Rossendorf (FZD) für seine Arbeiten zur Ionenstrahl-Modifikation von ultradünnen magnetischen Schichten und Schichtsystemen den mit 7000 Euro dotierten **Gaede-Preis 2009**. Dr. Jürgen Fassbender, Abteilungsleiter im Institut für Ionenstrahlphysik und Materialforschung des FZD, nutzt Ionenstrahlen, um die magnetischen Eigenschaften von Festkörpern gezielt zu verändern. Relevanz für die Industrie könnte der Einsatz von nanomagnetischen Schichten oder magnetischen Nanostrukturen für die Datenspeicherung und den breiten Bereich der Sensorik erhalten.

Der Energieeffizienz-Forscher **Prof. em. Dr.-Ing. Eberhard Jochem** (67) erhielt in Berlin den erstmals vergebenen und mit 50 000 Euro dotierten „**Bayer Climate Award**“. Die Bayer Science and Education Foundation würdigt damit seine Beiträge zum Klimaschutz. Jochem, seit mehr als 35 Jahren am Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung ISI tätig, hat nachgewiesen, dass es in fünf bis sechs Dekaden möglich ist, durch bessere Verfahren die Effizienz der Energieumwandlung und Energienutzung um mehr als 80 Prozent zu steigern. Der finanzielle Teil des Preises wird Teil einer Stiftung sein, die er für dieses Forschungsgebiet derzeit gründet.

Der Marburger Experimentalphysiker **Prof. Dr. Wolfgang Parak** erhielt den „**Senior Nanowissenschaftspreis 2008**“ für seine Leistungen auf dem Gebiet biologisch motivierter Anwendungen kolloidaler Nanopartikel: Er entwickelte ein Verfahren, das den Transfer von hydrophoben kolloidalen Nanopartikeln in wässrige Lösungen ermöglicht. Der mit 10 000 Euro dotierte Nanowissenschaftspreis wurde in den Kategorien Junior- und Seniorwissenschaftler von der Arbeitsgemeinschaft der Nanokompetenzzentren ausgelobt.

Prof. Roberto Bassi, Pflanzenphysiologe und Biochemiker von der Universität Verona/Italien, erhielt in Bamberg den mit 60 000 Euro dotierten **Helmholtz-Humboldt-Preis** für seine Forschung an Pflanzen, die er zu Bioreaktoren weiterentwickelt hat. Zu dem Preis gehört ein Forschungsaufenthalt an einem Helmholtz-Zentrum, den der Wissenschaftler im Forschungszentrum Jülich verbringen wird.

Ein Frequenzkamm übersetzt hohe Frequenzen in niedrige und kann diese zugleich extrem genau messen. Für die Entwicklung eines optischen Frequenzkamms auf einem Chip erhalten **Dr. Tobias J. Kippenberg** und seine Kollegen **Dr. Ronald Holzwarth** und **Pascal Del Hays** vom Max-Planck-Institut für Quantenoptik in Garching im Juni in Berlin den mit 20 000 Euro dotierten **Helmholtz-Preis 2009**.

Der diesjährige **Paul-Martini-Preis** geht an die Mediziner **Dr. Christoph Engel** von der Universität Leipzig und **Prof. Frank Martin Brunkhorst** vom Universitätsklinikum Jena. Sie wiesen in einer klinischen Studie nach, dass zwei gebräuchliche Behandlungsmaßnahmen bei Patienten mit Sepsis nicht nur unwirksam sind, sondern zusätzliche Komplikationen verursachen können. Der Preis wird jährlich von der Paul-Martini-Stiftung, Berlin, verliehen und ist mit insgesamt 25 000 Euro dotiert.

ATP ruft bei Allergikern in den Atemwegen eine entzündliche Reaktion hervor. Für diese Erkenntnisse und den sich daraus ableitenden vielversprechenden Ansatz für neue Therapien zeichnet die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin **Dr. Marco Idzko**, Freiburg mit dem **Theodor-Frerichs-Preis 2009** aus. Idzko und Kollegen zeigten auch, dass ein gesenkter ATP-Spiegel in der Lunge die entzündliche asthmatische Reaktion hemmt. Der Preis ist nach dem Präsidenten des ersten Deutschen Kongresses für Innere Medizin benannt und mit 20 000 Euro dotiert.

Bioregionen in Deutschland suchen anwendungsorientierte Ideen der Life Sciences

Der Arbeitskreis der BioRegionen in Deutschland lobt zum dritten Mal den „Innovationspreis der BioRegionen in Deutschland“ aus. Ausgezeichnet werden anwendungsorientierte Ideen aus der Life Science-Forschung.

Aufgabe des Wettbewerbs ist es, der Öffentlichkeit nicht nur die hervorragende Forschung in Deutschland, sondern auch die praktische Nutzung der Biotechnologie näher zu bringen. Nicht zuletzt sollen die mit insgesamt 6000 Euro dotierten Preise den Transfer von Wissen, neuen Technologien und Erfindungen aus der Forschung in die unternehmerische Verwertung fördern. Dr. Klaus Eichenberg, Geschäftsführer der in diesem Jahr den Wettbewerb koordinierenden BioRegion STERN: „Der Preis unterstreicht und würdigt die Nachhaltigkeit der ausgezeichneten Ideen sowie die Bedeutung des Technologietransfers für die moderne Biotechnologie. Er soll Wissenschaftlern Mut machen, ihre Ideen in konkrete Projekte und Produkte umzusetzen.“

Der Wettbewerb richtet sich an Inhaber oder Anwärter von Patenten aus universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, wobei die Patente in den Bereich der modernen Biotechnologie passen müssen. Die Preisverleihung wird im Rahmen der BioTechnica 2009 zwischen dem 6. und dem 8. Oktober in Hannover stattfinden. Als Einsendeschluss für Wettbewerbsbeiträge wurde der **30. Juni 2009** festgelegt. Interessenten können ihre Bewerbungen an jede regionale BioRegion-Initiative richten oder an die zentrale E-Mail-Adresse: info@ak-bioregio.org senden. Die erforderlichen Bewerbungsunterlagen sowie die Teilnahmebedingungen stehen auf den Internetseiten der BioRegionen und der BIO Deutschland zum Download bereit.

Eine Jury aus Mitgliedern des Arbeitskreises sowie einem Mitglied der High-Tech Gründerfonds Management GmbH wählt die Preisträger aus, denen der Arbeitskreis in Zusammenarbeit mit der Deutschen Messe AG die Innovationspreise verleiht. Gesponsort werden die diesjährigen Preise vom Fachjournal BIOSpektrum, CMS Hasche Sigle, GRUND Intellectual Property und der High-Tech Gründerfonds Management GmbH.

Der Arbeitskreis der BioRegionen in Deutschland (AK BioRegio) ist ein Zusammenschluss lokaler Organisationen aller Bundesländer, die im Bereich Biotechnologie aktiv sind und die innovative Branche in den jeweiligen Regionen fördern. Seit der Gründung im Jahr 2004 konnten mittlerweile 30 Mitglieder gewonnen werden. Ziel des Arbeitskreises ist es, die regionalen Aktivitäten der einzelnen Organisationen im Interesse der deutschen Biotechnologie zu optimieren und zu koordinieren. Neben den klassischen Themen wie Finanzierung, Gründung und Ausbildung befasst sich der AK BioRegio mit dem Technologietransfer und der Öffentlichkeitsarbeit. Seit Januar 2009 ist der AK BioRegio Mitglied der BIO Deutschland e.V. und hat seine Geschäftsstelle dort.

Sprecher des AK BioRegio ist Dr. Kai Bindseil (BioTOP Berlin-Brandenburg), die stellvertretenden Sprecher sind Dr. Thomas Diefenthal (BioPark Regensburg) und Dr. Klaus Eichenberg (BioRegio STERN Management GmbH).

Die Wettbewerbsfähigkeit eines Landes beginnt nicht in der Fabrikhalle oder im Forschungslabor. Sie beginnt im Klassenzimmer.

Henry Ford, 1863-1947

Noroviren, Legionellen und Co

Wolfgang Hasenpusch, Universität Siegen

Viren und Bakterien sind uns seit vielen Jahrhunderten bekannt. Einige Arten unterstützen unser Leben, andere wirken auf uns lebensgefährlich ein. Da sie aber mit unseren Sinnen nicht direkt wahrnehmbar sind, stoßen wir besonders dann bewusst auf sie, wenn sie uns krank machen. In letzter Zeit erzeugen besonders Noroviren und Legionellen Schlagzeilen. Sie treten besonders dort auf, wo die Hygiene beim Zusammenkommen vieler Menschen Defizite aufweist. Das kann sich besonders im Zusammenhang mit einer verstärkten Spar-Euphorie in Gemeinden und Unternehmen verhängnisvoll auswirken.

Biostoffe

Viren und Bakterien zählen neben den Schadpilzen und dem Ungeziefer zu den „Biostoffen“. Ihre Handhabung, Gefährdungsbeurteilung und Schutzmaßnahmen in Industrie, Schulen und Behörden regelt die Biostoff-Verordnung [1].

Zudem ist der direkte oder indirekte Nachweis akuter Infektionen mit Viren oder Bakterien am Menschen nach §7 des Infektionsschutzgesetzes durch das diagnostizierende Labor meldepflichtig.

Außerhalb von biotechnischen Einrichtungen sind es vor allem die nichtzielgerichteten Kontakte mit diesen Mikroorganismen. Sie können sich bei unzureichender Hygiene rasant vermehren und zu krankmachenden Populationen führen. Daher stehen hygienische Maßnahmen, das rechtzeitige Wechseln von Handschuhen und sorgfältige Desinfektionen an erster Stelle der vorbeugenden Maßnahmen (Abbildung 1). Klassische Risikobereiche sind Sa-



Abbildung 1: Das gründliche Händewaschen ist eine der wichtigsten hygienischen Maßnahmen.

nitäre Anlagen, selten benutzte Duschen, Abfälle, Abwasseraufbereitung, Großküchen, Tierhaltungen und Bodenaufbereitungen, aber auch winterliche Erkältungswellen und Aufenthalte in entlegenen Gegenden dieser Welt, wie sie bei Dienstreisen mitunter unvermeidbar sind. Dabei fordert uns die Nano-Dimension der Viren besonders heraus.

Viren

Es bedurfte der Entdeckung und Entwicklung des Elektronenmikroskops 1938 durch die Physiker Ernst Ruska (1906 - 1988), Bodo von Borries (1905 - 1956) und Baron Manfred von Ardenne (1907 - 1997), um erste Aufnahmen von Viren machen zu können. Dabei erkannten bereits Naturwissenschaftler von Hamurabi von Babylon (1792

Der Autor

Prof. Dr. Wolfgang Hasenpusch, beschäftigt in der Chemischen Industrie als Referent für Sicherheit und Umwelt, hält darüber hinaus eine Honorar-Professur an der Universität Siegen in Industrieller Anorganischer Chemie mit den Schwerpunkten Innovationsmanagement, Recycling und Bionik. Das weite Spektrum an bearbeiteten Themen resultiert aus der vielfachen Dozenten-Tätigkeit am Deutschen Institut für Betriebswirtschaft, den Schulen der Berufsgenossenschaft Chemie sowie Universitäten.



- 1750 v. Chr.) bis Hippokrates (460 - 370 v. Chr.) die von Viren bedingten Krankheiten Tollwut, Pocken und Masern.

Heute zählt man allein in Europa über 500 Virenarten, die Menschen, Tiere und Pflanzen befallen. Die finanziellen Schäden, die sie verursachen, belaufen sich auf unvorstellbar hohe Summen. Die Größe der Viren, die kristallisieren und zum Teil nur Teile eines Desoxyribonukleinsäure-Stranges darstellen, liegt im Nanometer-Bereich (10^{-9} m). Sie sind daher mit dem bloßen Auge oder unter dem Lichtmikroskop nicht erkennbar und sie durchlaufen gängige Filtermaterialien. Auf Nährböden sind sie nicht zum Wachsen zu bringen. Sie sind als „genetische Parasiten“ aufzufassen, die gegen jegliche Antibiotika immun sind. Sie benötigen lebende Wirtszellen zum Überleben.

Übertragen werden können sie von allem, was mit menschlichen oder tierischen Ausscheidungen in Berührung kam. Die Aufnahme erfolgt besonders leicht durch Körperöffnungen, wie Mund, Nase und Wunden.

Viren lassen sich durch Desinfektion, Sterilisation, Impfung und Chemotherapie bekämpfen und in Schacht halten. Desinfektionsmittel, die auf alle Virenarten gleich vernichtend wirken, gibt es nicht. Relativ breite Wirkung haben Formaldehyd, $H_2C=O$, Peressigsäure $CH_3-COOH \cdot H_2O_2$, und Wasserstoffperoxid, H_2O_2 . Temperaturen über $60^\circ C$ vernichten sie in kürzester Zeit. Aber auch Sonnenlicht, besonders im UV-Bereich unterhalb von 300 nm, tötet Viren ab.

Als wichtigste Schutzmaßnahme gegen Viren bleibt die Vorbeugung durch:

- Körper-Hygiene
- gesundheitsfördernde Lebensweise
- Ungeziefer-Bekämpfung
- Isolierung infizierter Patienten
- Trinkwasser-Aufbereitung mit Chlor
- Vorsicht bei rohen Seetieren
- Impfungen.

So gelang es durch den Insektizid-Einsatz gegen Mücken, das Gelbfieber zu bekämpfen, und die Pocken-Erreger sind durch Impfungen seit 1977 auf der ganzen Welt nicht mehr anzutreffen.

Sorgen bereiten uns noch die Herpes-Viren. Fast alle Wirbelbewesen besitzen ihre eigenen Herpes-Viren in der winzigen Größenordnung von 120 bis 200 nm. Sie verbleiben lebenslang in den Wirtsorganismen. 90% der Menschen tragen die latente Herpes-Infektion in sich. Verschiedene Reize, wie Sonnenlicht oder emotionaler Stress, können sie jederzeit aktivieren.

Die Übertragung der Viren geschieht durch Tröpfchen beim Husten oder Niesen.

Auch die weniger ansteckende Gürtelrose und Windpocken werden von Herpes simplex-Viren verursacht [2].

Besonders in den Wintermonaten kennen wir die grippalen Infekte, die durch Viren der Influenza-Gattung ausgelöst werden. Jährlich sind nach Schätzungen der World Health Organization, WHO, 10 bis 20% der Weltbevölkerung betroffen. In der Regel dauern die Symptome mit Schwächegefühl und Appetitlosigkeit ein bis zwei Wochen an. Obwohl es sich bei der „Grippe“, wie es im Volksmund heißt, um eine relativ harmlose Vireninfektion handelt, starben im Winter 2003/4 laut Angaben des Robert-Koch-Instituts in Deutschland von fünf Millionen Infizierten 16 000 bis 20 000 Menschen [3].

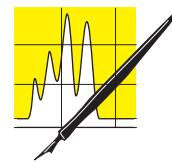
Eine nähere Betrachtung bedürfen die erst vor wenigen Jahrzehnten entdeckten Noroviren.

Noroviren

Unter dem Elektronenmikroskop weisen sie einen unscharfen runden bis ikosaedrischen Habitus auf (Abbildung 2). Ihr Durchmesser schwankt von 35 bis 39 nm. Sie wurden erst 1972 nach einer Epidemie in Norwalk, Ohio, aus menschlichem Stuhl-Ultrafiltrat charakterisiert. 2004 erhielten sie ihren offiziellen Namen nach der Stadt Norwalk. Noroviren haben die Struktur unverhüllter Ribonukleinsäure-Stränge. Sie verursachen, wie auch viele andere Viren, beim Menschen eine Magen-Darm-Grippe mit Brechreiz und Durchfall. Der Nachweis ist in Deutschland nach § 7 des Infektionsschutzgesetzes namentlich meldepflichtig.

Nach § 42 dürfen erkrankte Personen nicht im Lebensmittelgewerbe tätig sein, und erkrankte Kinder unter sechs Jahren dürfen keine Gemeinschaftseinrichtungen besuchen, wie Kindergärten, kirchliche Veranstaltungen, Spielplätze u. ä.

Noroviren sind auf der ganzen Welt zu finden. Gegenüber Umwelteinflüssen weisen sie eine



AUFsätze

Abbildung 2:
Noroviren.

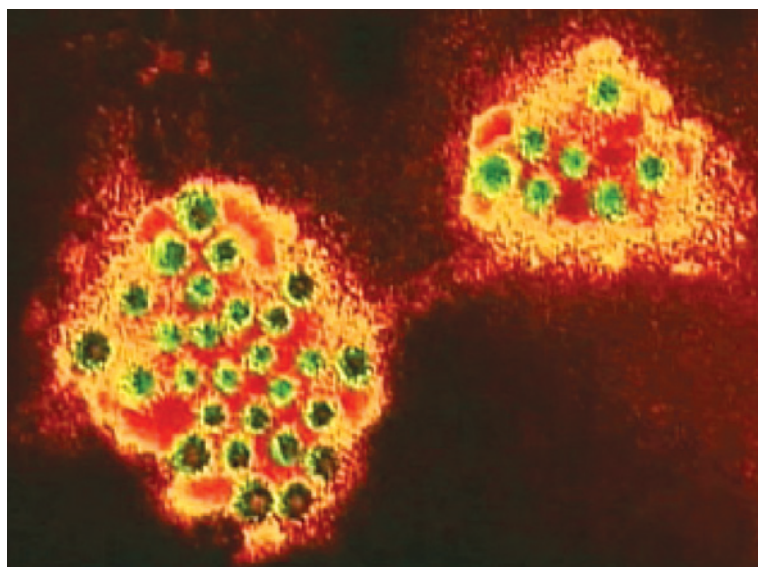




Abbildung 3: Noroviren in Schulen.

große Resistenz auf. Sie überleben auf Teppichfasern mehrere Wochen und überstehen auch Temperaturen bis zu 60°C. Für die humanen Noroviren dient nur der Mensch als Wirtswesen.

Gehäufte Virus-Infektionen traten in Krankenhäusern sowie in Alters- und Pflegeheimen und Kindergärten auf: dem Robert-Koch-Institut übermittelten Ärzte 2007 in Deutschland fast 200 000 Infektionen mit 1370 Häufungen von mehr als fünf infizierten Personen. 14% davon stammten aus Kindergärten und Kindertagesstätten.

2008 verdoppelten sich die Meldezahlen. In der Schweiz rechnen die Gesundheitsbehörden mit 400 000 bis 600 000 Noroviren-Infektionen [4].

Die Übertragung erfolgt bereits bei einer Dosis von 10 bis 100 Viruspartikeln über Schmier- und Aerosol-Infektion.

Besonders gefährdet sind Bewohner und Personal von Gemeinschaftseinrichtungen jeglicher Art.

Tabelle 1: Desinfektionsmittel.

| Wirkstoff | Bakterien | Sporen | Pilze | Viren | Anwendung |
|---|---|-------------------|---------------|--------------------|---|
| A. Oxidationsmittel | | | | | |
| Peressigsäure | bakterizid | sporoizid | fungizid | viruzid | Oberflächen, Instrumente |
| Chlordioxid | bakterizid | schnell sporoizid | fungizid | viruzid | Oberflächen, Instrumente, Wasser |
| Wasserstoffperoxid* | bakterizid | langsam sporoizid | fungizid | viruzid | Oberflächen, Instrumente, Wasser, Haut, Schleimhaut |
| Natriumhypochlorit | bakterizid | sporoizid | fungizid | viruzid | Oberflächen, Instrumente, Wasser |
| Chlor; Ozon | bakterizid | langsam sporoizid | fungizid | viruzid | Wasser, Instrumente; Ozon: Fahrzeuge |
| Chloramin T | bakterizid | sporoizid | fungizid | viruzid | Oberflächen, Wasser, Instrumente, Haut, Schleimhaut |
| Iod | bakterizid | langsam sporoizid | fungizid | viruzid | Haut, Schleimhaut |
| B. Weitere Wirkstoffe | | | | | |
| Aldehyde | bakterizid | sporoizid | fungizid | viruzid | Oberflächen, Instrumente |
| Ethylenoxid | bakterizid | wirkungslos | fungizid | viruzid | Oberflächen, Instrumente, thermolabile [1] Arzneimittel, Lebensmittel |
| Alkohole | bakterizid | wirkungslos | fungizid | teilweise viruzid | Haut, Schleimhaut, Oberflächen, Instrumente |
| Phenole | bakterizid / bakterio-statisch | wirkungslos | fungizid | viruzid (variabel) | Haut, Schleimhaut, Oberflächen, Instrumente |
| Stickstoffverbindungen (z. B. quartäres Ammonium) | bakterizid (eingeschränkt bei Gram-negativen) | wirkungslos | fungistatisch | viruzid | Haut, Schleimhaut |
| Weitere Detergenzien | bakterizid (variabel) | wirkungslos | fungistatisch | wirkungslos | Haut, Schleimhaut |
| Chlorhexidin | bakterio-statisch | wirkungslos | fungistatisch | virustatisch | Haut, Schleimhaut |

* Wasserstoffperoxid ist als 3-prozentige wässrige Lösung zur Desinfektion von Haut/Schleimhaut geeignet, weil es nur Organismen an der Oberfläche tötet, im Gewebe hingegen durch Katalase/Peroxidase zersetzt wird. In höheren Konzentrationen (z. B. 30 %, 35 %) wird es in Medizin, Pharmazie und Lebensmittelherstellung zur Sterilisation von Instrumenten und Behältern eingesetzt.

Dabei waren in letzter Zeit auch Kreuzfahrtschiffe betroffen.

Nach einer kurzen Inkubationszeit von 10 bis 50 Stunden treten Durchfall und Erbrechen auf, die auch zu erheblichem Flüssigkeitsverlust führen. Weitere ausgeprägte Beschwerden sind Bauchschmerzen, Übelkeit sowie Kopf- und Gliederschmerzen.

Daher sind Kinder und ältere Menschen besonders gefährdet. Die Krankheit verläuft kurz und heftig und klingt nach ein bis drei Tagen wieder ab.

Erkrankte Personen können noch zwei Tage nach Abklingen der Symptome die Viren ausscheiden und übertragen. Darüber hinaus sind auch symptomfreie Menschen mit dauerhaften Noroviren-Emissionen bekannt.

2005 starben in Deutschland an den Noroviren über 50 Menschen. Rund 80 % der betroffenen waren über 80 Jahre alt. In den beiden Folgejahren wurden 19 und 18 Todesfälle aufgrund einer Noroviren-Infektion gemeldet.

Durch die Infektion waren 2006 rund 7000 Menschen betroffen, 2008 stieg diese Zahl bereits auf 17000. 20% der Fälle musste in Krankenhäusern stationär behandelt werden. Auch im Januar 2009 musste eine Schule in Kaufbeuren für zwei Tage geschlossen werden (Abbildung 3): 100 Schüler und elf Lehrer hatten sich krank gemeldet [5].

Da vorbeugende Impfungen bisher nicht möglich sind, verbleibt die erhöhte Sorgfalt bei der Körper-Hygiene sowie intensive Reinigung der Gemeinschaftseinrichtungen mit wirkungsvollen Desinfektionsmitteln. Das Hygiene-Management erfordert bei infizierten Mitmenschen erhöhte Anstrengungen:

Waschen mit handelsüblichen Seifen und alkoholischen Desinfektionsmitteln sind unwirksam. Eine hygienische Handdesinfektion mit virenabtötenden (viruziden) Einreibepreparaten wird notwendig: zweimal mit einminütiger Einwirkzeit.

Die beim Erbrechen entstehenden Aerosole kontaminieren Personen in der Nähe, aber auch Toiletten, Waschbecken, Arbeitsoberflächen und Kleidung.

Daher dürfen keine Handtücher und Seifen von erkrankten Personen genutzt werden. Eine Desinfektion hat nach jedem Toilettengang zu erfolgen. Kleidung und Bettwäsche muss bei mindestens 60 °C gewaschen werden. Zudem sollte auf das Händeschütteln und Austeilen von Begrüßungsküsschen verzichtet werden [6].

Tabelle 1 stellt eine Reihe bekannter Desinfektionsmittel mit ihrer Wirkung gegen Bakterien, Sporen, Pilze und Viren gegenüber. An diesen Arbeitsplätzen, die Tätigkeiten mit den aufgelisteten Gefahrstoffen erfordern, sind sowohl die Betriebsanweisungen nach der Gefahrstoffverordnung (Abbildung 4) an den entsprechenden

Arbeitsplätzen auszuhängen, als auch aufgrund der krankmachenden Mikroorganismen die Betriebsanweisungen nach der Biostoffverordnung (Abbildung 5).

Bakterien


Die Entdeckungen und Erforschungen von Mikroorganismen konzentrierte sich in den vergangenen 200 Jahren mit großem Erfolg auf die Bakterien. Der Professor für Biologie und Chemie Louis Pasteur (1822 - 1895) erkannte durch seine Experimente 1862 die Bedeutung dieser Kleinstlebewesen bei der Milch-, Butter- und Essigsäure-Gärung. Er legte den wesentlichen Grundstein für die neue praktische Wissenschaft der Mikrobiologie. Ihm gelang auch die Herstellung für Impferen gegen Milzbrand (1880) und Tollwut (1885).

Der Arzt und Mikrobiologe Robert Koch (1843 - 1910), der als Vater der modernen Bakteriologie



AUFsätze

Abbildung 4: Beachtung der GefStoffV vor Einsatz von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln: Gefahrstoff-Verzeichnis, Sicherheitsdatenblatt, Gefährdungsbeurteilung, Schutzmaßnahmen, Betriebsanweisung und Unterweisung der Beschäftigten.

| | | |
|--|--|---|
| Name des Betriebs: | Betriebsanweisung gemäß § 14 GefStoffV | Stand: 06/2008 |
| Arbeitsbereich: | Tätigkeit: | |
| GEFAHRSTOFFBEZEICHNUNG | | |
| Giftige Reinigungs- und Desinfektionsmittel | | |
| GEFAHREN FÜR MENSCH UND UMWELT | | |
|  | <ul style="list-style-type: none"> • Giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut Zusätzliche Gefährdungen z. B.: • Irreversibler Schaden sowie Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich. • Reizt die Augen und die Atmungsorgane. • Kann Verätzungen verursachen. | |
| SCHUTZMASSNAHMEN UND VERHALTENSREGELN | | |
|  | Atemschutz: Halb- oder Vollmaske, Filtertyp A2B2P3 |  |
|  | Handschutz: geeignete chemikalienbeständige Schutzhandschuhe | |
|  | Augenschutz: Schutz durch Vollmaske gegeben, bei Halbmaske zusätzlich Säureschutzbrille | |
|  | Körperschutz: Gummischürze, Gummistiefel, bei Bedarf Chemikalienschutzanzug | |
|  | Verhaltensregeln: Unter Verschluss aufbewahren. Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen. Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten. Beschmutzte Kleidung sofort wechseln. Berührung mit Augen und Haut vermeiden. Bei der Arbeit nicht essen, trinken, rauchen. | |
| VERHALTEN IM GEFAHRFALL – Notruf 112 | | |
| Auslaufen: Verschüttetes Gut mit saugfähigem Material (z.B. Chemikalienbinde) aufnehmen und in verschließbare Behälter füllen. | | |
| Sonstiges: Unbeteiligt warnen! Vorgesetzten informieren! Unfalltelefon: 112 | | |
| ERSTE HILFE – Notruf 112 | | |
|  | Augenkontakt: Gründlich mind. 10 Min. mit Wasser spülen, Augenarzt aufsuchen. | |
| | Hautkontakt: Gründlich mit Wasser spülen. | |
| | Allg. Hinweise: Bei Symptomen, die auf Einwirkung des Mittels zurückzuführen sind, Arzt aufsuchen. Etikett dem Arzt vorlegen. | |
| | Ersthelfer: Herr/Frau | |
| SACHGERECHTE ENTSORGUNG | | |
|  | Nicht in die Kanalisation gelangen lassen. Fußboden und verunreinigte Gegenstände vorsichtigsäubern. Leere und unbrauchbare Verpackungen, Präparatreste sowie verschüttete aufgenommene Stoffe in gekennzeichneten Gefäßensammeln und der zuständigen Entsorgungsstelle übergeben. | |

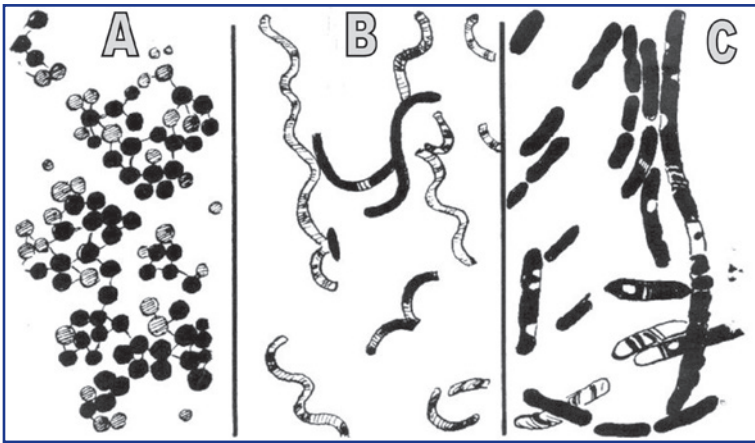


Abbildung 6: praktische Unterteilung der Bakterien nach ihrer Form: Kokken (A) - Spirillen (B) - Bazillen (C).

Abbildung 5: Betriebsanweisung nach §12 der BioStoffV Für eine Fahrzeugwaschanlage.

| BETRIEBSANWEISUNG | | gemäß § 12 BioStoffV | |
|--|--|----------------------|--|
| Firma: | | Datum: | |
| Abteilung / Arbeitsplatz: Fahrzeugwaschanlage, Waschwäsche | | Unterschrift: | |
| Tätigkeit: | | | |
| VORWÄSCHE | | | |
| GEFAHREN FÜR MENSCH UND UMWELT | | | |
| <p>Verschmutzungen an Fahrzeugen enthalten Mikroorganismen/Keime (Pilze, Bakterien, Viren), die bei der Wäsche gelöst werden und in das Waschwasser gelangen. Diese können als Aerosole über die Atemluft in die Lunge gelangen. Ebenfalls ist die Aufnahme von Krankheitserregern über Mund – Magen – Darm oder durch die Haut (z. B. bei Schnitt- oder Schürfwunden an den Händen) möglich. Eine besondere Gefährdung liegt bei Arbeiten mit aufbereitetem Brauchwasser vor, da innerhalb des Brauchwassersystems eine Keimvermehrung möglich ist.</p> <p>Zusätzliche Gefahren: Fahrzeugbewegung Motorabgase, insbesondere von Dieselfahrzeugen (krebserzeugende Dieselmotoremissionen – DME) Reinigungsmittel: Haut- und Atemwegsreaktionen</p> | | | |
| SCHUTZMASSNAHMEN UND VERHALTENSREGELN | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Aufenthalt im Vorwaschbereich in Arbeitskleidung und nur, wenn unbedingt erforderlich. Schutzschuhe tragen. Keine Straßenkleidung! • Für guten Raumlüftung sorgen. • Unnötiges Fahren/Rangieren von Fahrzeugen vermeiden, Vorwäsche bei abgestelltem Motor. • Reinigung der Halle nach Reinigungsplan. • Handschutz: ggf. Schutzhandschuhe (wasserfest und möglichst schnittfest) • Hautschutz: Vor und nach der Arbeit Schutzcreme (siehe Hautschutzplan) • In der Waschwäsche nicht essen, trinken, rauchen, schnupfen; keine Nahrungsmittel und Genussmittel aufbewahren. • Vor dem Betreten von Pausenräumen Arbeitskleidung im Umkleieraum ablegen, Hände, Arme, Gesicht gründlich waschen. Nach Arbeitsende duschen. Arbeits- und Privatkleidung getrennt aufbewahren. Arbeitskleidung spätestens wöchentlich wechseln. Schutzkleidung bedarfsgerecht pflegen und ersetzen. | | | |
| VERHALTEN IM GEFAHRFALL | | | |
| Notruf: | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Bei Störungen, die möglicherweise eine Gefährdung darstellen, Arbeitsbereich verlassen, Fahrzeug wenn möglich aus dem Bereich herausfahren. Vorgesetzten informieren, Anweisungen abwarten. • Beschädigte Schutzausrüstung sofort ersetzen. • Bei Verletzung (auch geringfügiger Art) sofort Erstversorgung, dann Unfallmeldung an Vorgesetzten. • Feuer: Alarm geben, Entstehungsbrände umgehend bekämpfen (Feuerlöscher), Halle verlassen. | | | |
| ERSTE HILFE (Ersthelfer: siehe Aushang) | | | |
| Notruf: | | | |
| <p>Sofortmaßnahmen: Bei Riss-, Schürf- oder Schnittverletzungen, Blutung aus der Wunde anregen (1-2 Minuten), dann verbinden/abdecken; gegebenenfalls zum Arzt.</p> | | | |

gilt, entwickelte unter Einführung seiner festen Nährböden und Einfärbetechniken in Berlin das Tuberkulin, ein Impfstoff gegen den Tuberkulose-Erreger. Ihm ist auch die Entdeckung des Cholera-Erregers zu verdanken. 1905 erhielt er dafür den Nobelpreis für Medizin.

Eine Alternative zur Impfung stellt die chemische Bekämpfung der Krankheitserreger dar. Diese chemischen Methoden führten Paul Uhlenhuth (1870 - 1957), Paul Ehrlich (1854 - 1915) und Alexander Flemming (1881 - 1955) ein.

Bakterien sind um das tausendfache größer als die Viren. Da sie den Mikrometerbereich abdecken und ihre Länge mit der Dicke eines Haares vergleichbar ist, waren sie bereits mit den Lichtmikroskopen des 19. Jahrhunderts zu erkennen und zu beschreiben. Man erkannte bereits sehr früh unter dem Mikroskop, dass Bakterien in verschiedenen Formen vorkommen können (Abbildung 6).

Parallel zur medizinischen Mikrobiologie entwickelte sich die landwirtschaftliche Bakteriologie, nachdem Herrmann Hellriegel (1831 - 1895), Hermann Wilfarth (1853 - 1904) und Sergei Winogradsky (1856 - 1953) in den Jahren 1888 bis 1890 das Bindevormögen von atmosphärischem Stickstoff durch Knöllchenbakterien in den Wurzeln von Leguminosen (z.B. Lupinen) fanden.

Im Jahre 1978 ließen sich Mikrobiologen erstmals eine gentechnisch veränderte Bakterienart patentieren, die in der Lage ist, 60 % aller im Rohöl vorkommenden Verbindungen abzubauen.

Erst relativ spät wurden 1976 die Erreger der Legionärskrankheit (*Legionella pneumophila*) sowie auch die Zeckenborreliose-Bakterien (*Borrelia burgdorferi*) entdeckt.



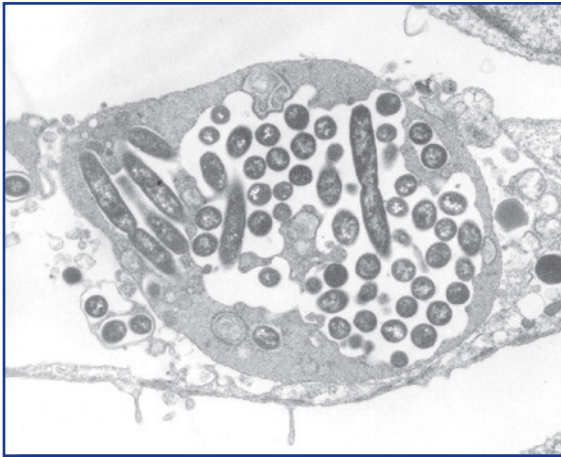


Abbildung 9: Legionella pneumophila in einem Lungenfibroblasten.

Legionellen

Beim Kongress ehemaliger Soldaten der amerikanischen Legion mit 4400 Teilnehmern erkrankten in dem Tagungshotel in Philadelphia 180 Männer. 29 von Ihnen verstarben. Erst ein halbes Jahr später gelang es, aus dem Lungengewebe eines Verstorbenen das bis dahin unbekannte Bakterium zu isolieren (Abbildung 7).

Heute weiß man, dass sich Legionellen überall dort ausbreiten, wo ihnen erwärmtes Wasser optimale Bedingungen gewährt. Das ist an den folgenden Orten möglich:

- Warmwasserbereitung, -Verteilerstationen und „Totleitungen“
- Kaltwasserleitungen und -Tanks mit Wärmeeinwirkung
- wenig benutzte Feuerlösch-Leitungen mit Trinkwasseranbindung

Tabelle 2: Legionellen in Wohnhäusern und öffentlichen Gebäuden* .

| Herkunft der Proben | Legionellen-Untersuchung | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------|---------------|---------------|
| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
| Wohnhäuser | 188 (13,8%) | 222 (9,0 %) | 355 (14,9 %) | 479 (8,4 %) |
| Schulen | 686 (27,3 %) | 608 (21,9 %) | 423 (34,7 %) | 359 (27,6 %) |
| Kindergärten | 326 (11,0 %) | 79 (24,0 %) | 131 (16,0 %) | 225 (24,9 %) |
| Altenheime | 933 (30,1 %) | 648 (22,1 %) | 412 (20,4 %) | 579 (24,9 %) |
| Krankenhäuser | 1749 (22,5 %) | 871 (25,9 %) | 1194 (36,0 %) | 1054 (31,1 %) |
| Schwimmbadduschen | 550 (25,5 %) | 687 (19,2 %) | 653 (26,9 %) | 720 (20,6 %) |
| Sonstige Gemeinschaftseinrichtungen | 621 (20,8 %) | 840 (21,1 %) | 704 (27,1 %) | 488 (16,4 %) |
| Sonstige Diensgebäude | 398 (22,1 %) | 307 (19,5 %) | 131 (41,2 %) | 459 (34,9 %) |
| Hotels, Gaststätten | 180 (30,0 %) | 198 (25,8 %) | 473 (25,2 %) | 195 (13,3 %) |

* Gesamtzahl der untersuchten Proben und prozentualer Anteil der Zielwert-Überschreitungen von 100 KBE/100 ml.

- Schul-, Sporthallen- und Firmenduschen
- Whirlpools
- Wannen-, Stations- und Schwimmbäder
- Krankenstationen
- Klimaanlage und Luftbefeuchter
- Kühltürme, u.a.

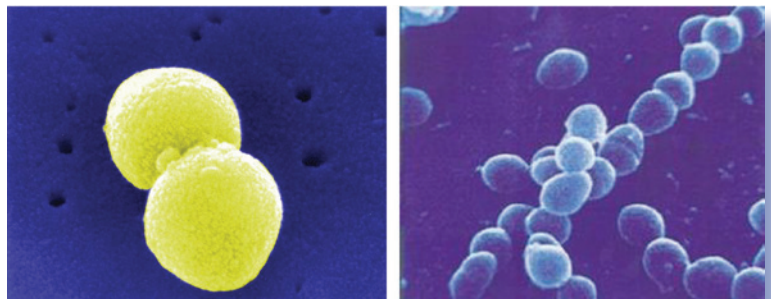


Aus einer Untersuchung des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit ergibt sich ein quantitatives Bild über das übliche Maß des Legionellen-Befalls in Wohnhäusern und öffentlichen Gebäuden (Tabelle 2).



Abbildung 7: Bakterien, die zur Legionärskrankheit führen können: Legionellen.

Abbildung 8: Aufnahmen von Pneumokokken (Streptokokken).



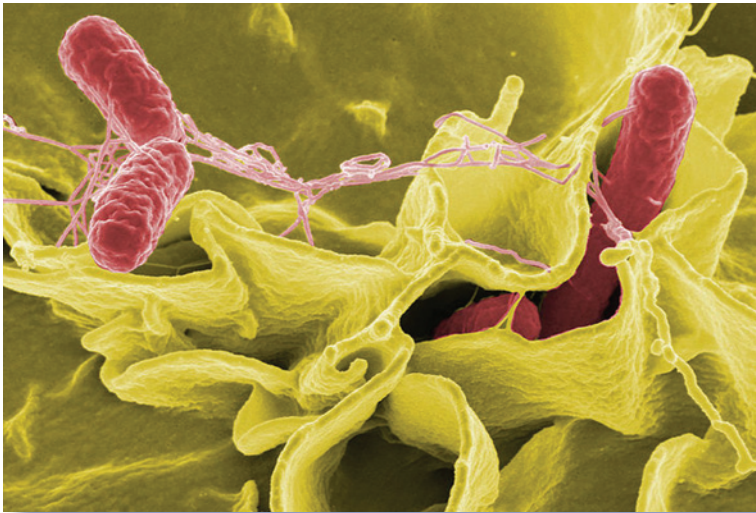


Abbildung 11: Sekundärelektronenmikroskopaufnahme von Salmonellen (rot eingefärbte Bakterien).

Experten gehen davon aus, dass derzeit allein in Deutschland jährlich über 5000 Menschen an der Legionärskrankheit sterben. Bei Lungenentzündung durch Pneumokokken (Abbildung 8) sind es ca. 75 000. Beide Krankheitsbilder sind aufgrund der Symptome leicht zu verwechseln.

Abbildung 9 zeigt die eingestieteten Legionellen in der Lunge.

Als eine wirksame Therapie der Legionärskrankheit wird beispielsweise Erythromycin (Abbildung 10) in Kombination mit anderen Stoffen eingesetzt. Erythromycin ist ein Breitband-Antibiotikum, das in seinem Wirkungsspektrum mit dem der Penicilline vergleichbar ist.

Die Übertragung von Legionellen ist prinzipiell möglich, wenn infiziertes Wasser als einatembares

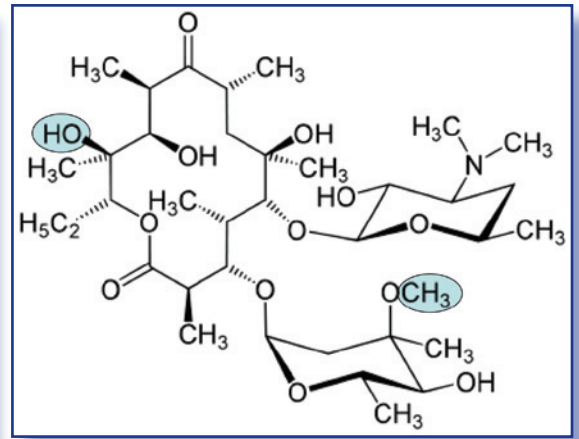


Abbildung 10: „Erythromycin A“ als Penicillin-Ersatzantibiotikum gegen Legionellen (markierte Positionen durch H für den B- und C-Typ ersetzt).

Aerosol in die tieferen Bereiche der Lungen gelangt. Die Inkubationszeit schwankt zwischen zwei und zehn Tagen.

Alle Anlagen und Einrichtungen, die ein Spray von Wassertröpfchen erzeugen, bedürfen besonders sorgfältiger Wartungs- und Desinfektionsarbeit.

Das Trinken von Wasser, das von Legionellen befallen ist, stellt für den immunstarken Körper keine Gefahr dar [7].

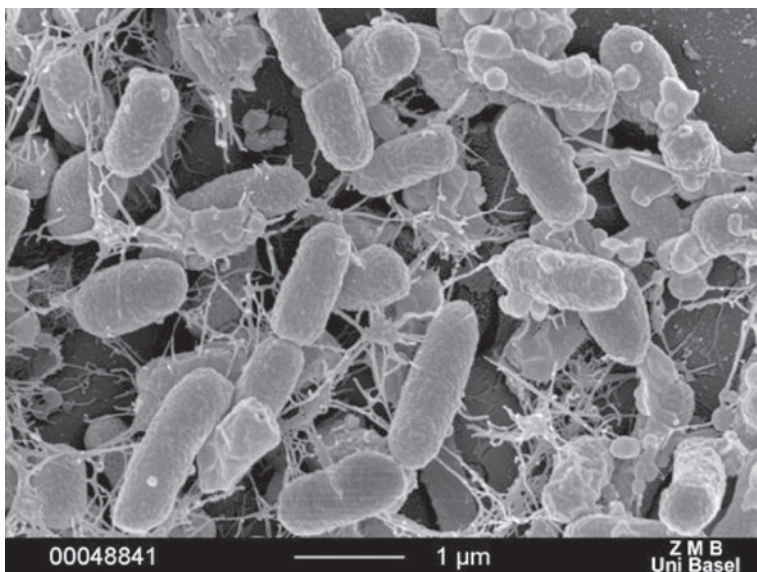
Zur Vermeidung des Legionellenwachstums dürfen die Temperaturen in Warmwasserkreisläufen an keiner Stelle 55°C unterschreiten [8]. „Extrem hohe Kontaminationen“ liegen bei über 10 000 aktiven Bakterien (KBE = Kolonien bildende Einheiten) auf 100 ml vor. In diesem Fall sind Desinfektion und Verhängen eines Duschverbots vorgeschrieben.

Vorbeugend wird eine wöchentliche Aufheizung der Warmwassernetze auf mindestens 70 °C für mindestens drei Minuten empfohlen. Der dabei verstärkt ausfallende Kalkstein kann allerdings zu örtlich variierenden Problemen führen.

Die einzige Alternative zu der thermischen Dekontaminierung bei 70°C ist die Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, wie es das Aachener Großklinikum seit 1987 betreibt. Der Vorteil dieses „Aachener Konzeptes“ liegt in dem Vermeiden schädlicher Wasserzusätze. Nachteilig dagegen wirkt sich die fehlende Depotwirkung aus.

Die chemische Desinfektion kann mit verschiedenen zugelassenen Mitteln geschehen. Dabei sind die Grenzwerte des Umweltbundesamtes, UBA, zu beachten [9]. Aber auch nicht gelistete Mittel, wie Wasserstoffperoxid ist zur „Stoßdesinfektion“ anwendbar. Als Dauerlösung haben sich Chemikalien zur Legionellen-Desinfektion allerdings nicht immer erfolgreich erwiesen.

Abbildung 12: Coli-Bakterien.



Ebenfalls zu den stäbchenförmigen, bis zu 5 Mikrometer langen Bakterien zählen die Salmonellen (Abbildung 11). Sie wurden schon 1880 als Erreger des Typhus von Karl Joseph Eberth (1835 - 1925) und Robert Koch (1843 - 1910) entdeckt. In Deutschland ist jeder fünfte Mensch Salmonellen-Träger. Erkrankungen gingen jedoch von 200 000 (1990) auf 55 000 (2005) zurück. Weltweit enden von 16 Mio. Erkrankten mehr als eine halbe Million tödlich. Salmonellen-Erkrankungen sind ebenfalls meldepflichtig. Ihre Vermehrung geschieht oft in unsauber gehaltenen Großküchen. Auch diese Bakterien entwickeln sich besonders in abgestandenem Wasser [10].

Nützliche und krankmachende Bakterien

Viele Forscher hat schon die Frage interessiert: „Wie machen Bakterien den Menschen krank?“ Wir kennen in der Biotechnologie eine ganze Reihe von Bakterien, die dem Menschen bei der Herstellung seiner täglichen Lebensmittel dienen.

Ein anderes Beispiel sind unsere Darmbakterien, die Coli-Bakterien (*Escherichia coli*) (Abbildung 12): Ohne diese Darmbakterien wären wir Menschen nicht lebensfähig.

Diese Bakterien treten aber auch in Varianten auf, die den Menschen etwa durch Blutvergiftung oder Harnwegsinfektionen stark schädigen können.

Oder sie sondern Giftstoffe aus und produzieren Eiweißverbindungen, mit denen sie sich besonders gut an die Zellen des Menschen anheften können.

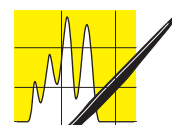
In der Darmflora teilen sich die Coli-Bakterien etwa alle 20 Minuten, so dass sich andere schädliche Keime nicht ausbreiten können. Außerhalb des Körpers allerdings kann *Escherichia coli* Infektionen hervorrufen.

Ein Forscher-Kollektiv aus Würzburg, Göttingen, Ungarn und Frankreich entdeckte kürzlich in *Escherichia coli*-Bakterien-Varianten einen neuen, zur Klasse der Polyketide zählenden Naturstoff. Er hat die Eigenschaft, die Desoxyribonukleinsäure (DNA) von höheren Lebewesen auseinanderbrechen zu lassen.

Das kann Vor- und Nachteile haben: diese Behinderung der Zellteilung kann zu einem höheren Krebsrisiko führen andererseits kann auf diese Weise auch die Aktivität von Zellen gebremst werden. So sichern wahrscheinlich die Darmbakterien ihr Überleben. Es scheint jedoch auch möglich zu sein, mit diesem Polyketid die Vermehrung von Krebszellen zu bremsen [11].

Polyketide sind wichtige Zwischenprodukte auf dem biochemischen Weg vieler Naturstoffe. Sie besitzen die allgemeine Formel: $H-[CH_2-CO]_n-OR$.

Diese Stoffe verwendet die Pharmazie zur Herstellung vieler Wirkstoffe, beispielsweise bei Infektionen und in der Krebstherapie. **CLB**



AUFsätze

Literatur:

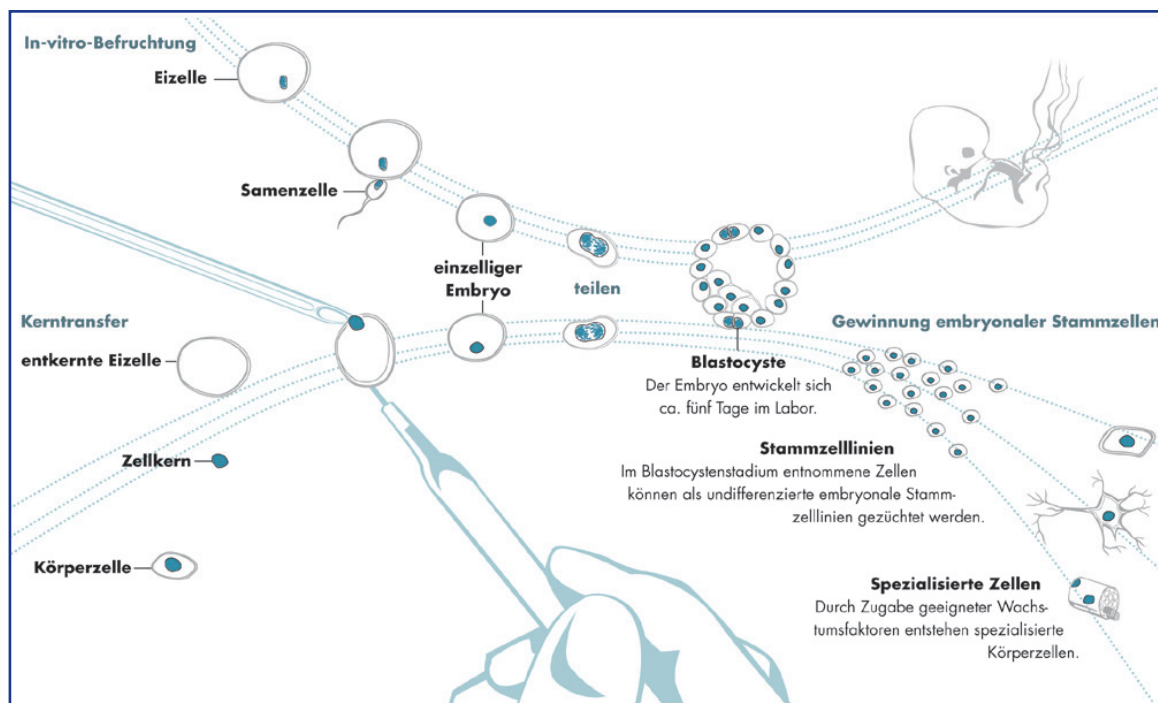
- [1] Biostoff-Verordnung, BioStoffV, (1999)
- [2] Lindner, K.E., „Viren, Bakterien“ in *Urania pflanzenreich: Viren, Bakterien, Algen, Pilze*, Urania Verl., Berlin (2000)
- [3] <http://de.wikipedia.org/wiki/Influenza>
- [4] http://de.wikipedia.org/wiki/Humane_Noroviren
- [5] <http://www.br-online.de/ratgeber/gesundheit/noroviren-DID1201012029321/index.xml>
- [6] <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/029-037.htm>
- [7] <http://de.wikipedia.org/wiki/Legionellen>
- [8] Arbeitsblatt W 551 des Deutschen Verbandes der Gas- und Wasserfachleute, DVGW: „Technische Maßnahmen zur Verringerung des Legionellenwachstums“, April, 2004
- [9] UBA-Liste zu §12 der Trinkwasserverordnung, Teil 1c
- [10] <http://de.wikipedia.org/wiki/Salmonellen>
- [11] Nougayréde, J.-P., S. Homburg, F. Taieb, M. Boury, E. Brzuszkiewicz, G. Gottschalk, C. Buchrieser, J. Hacker, U. Dobrindt, E. Oswald, „*Escherichia coli* includes DNA double strand breaks in eukaryotic cells“, *Science*, Vol. 313, Issue 5787 (11. August 2006: online); <http://www.zoo3.biozentrum.uni-wuerzburg.de/aktuelles/meldungen/single/artikel/erstmal-p/>

Zurück zu den Anfängen

Mechthild Käßer, Diekholzen

Das Klonschaf Dolly war 1997 der lebende Beweis dafür, dass die Umprogrammierung spezialisierter Körperzellen zurück in den embryonalen Zustand gelingt, sogar so vollständig, dass daraus ein neues Lebewesen entsteht. Interessanter als die Schaffung geklonter Lebewesen war dabei die Gewinnung von Stammzellen aus geklonten Embryonen. Denn in Stammzellen sehen Experten den Schlüssel zur Medizin der Zukunft. Stammzellen lassen sich in Kultur fast unbegrenzt vermehren und dazu bringen, sich in jeden beliebigen der verschiedenen Zelltypen, aus denen ein Organismus besteht, zu verwandeln. Wegen dieser Eigenschaft, die als Pluripotenz bezeichnet wird, sind Stammzellen das Material, das Ersatz für jede Art von krankhaftem oder zerstörtem Gewebe liefern kann und endlich Leiden wie Diabetes, Herzerkrankungen, Multiple Sklerose, Schlaganfall, Parkinson-Krankheit oder Querschnittslähmung heilen könnte.

Dass eine Reprogrammierung von Körperzellen möglich ist, war nicht unbedingt zu erwarten. Lange wussten Biologen nicht recht, wie sie sich die Entwicklung einer embryonalen zu einer spezialisierten Zelle vorstellen sollten. Eine ausgereifte Muskelzelle etwa zeichnet sich dadurch aus, dass ganz bestimmte Gene arbeiten und andere nicht. Es war also durchaus denkbar, dass in der herangereiften Zelle nicht gebrauchte Gene verloren gegangen und nur die aktiven erhalten geblieben sind. Klonexperimente an Amphibien widerlegten diese Vorstellung. Heute wissen wir, dass jede Zelle im Organismus das komplette Erbgut enthält. In embryonalen Zellen sind aber andere Gene aktiv als beispielsweise in Knorpel- oder Immunzellen. Welche das sind, wird auf der Steuerebene über den Genen geregelt. Der epigenetisch festgelegte Zustand aber ist umkehrbar. Ein erster Durchbruch



Die Autorin:

Die promovierte Lebensmittelchemikerin Dr. Mechthild Käßer begeistert sich für Themen der Biologie, Medizin, Biochemie und Gentechnik. Sie ist langjährige Korrespondentin der CLB.

Abbildung 2:
Gewinnung embryonaler pluripotenter Stammzellen (Stiftung Gen Suisse www.gensuisse.ch).

bei der Umkehrung oder Reprogrammierung von Körperzellen war das Klonen durch Kernübertragung.

Kern-Übertragung (therapeutisches Klonen)

Dolly entstand aus einer Euterzelle, deren Zellkern in eine entkernte Schaf-Eizelle gepflanzt wurde (Abbildungen 1 und 2). Eizellen enthalten offensichtlich alles was nötig ist, um den „erwachsenen“ Kern in den embryonalen Zustand zurück zu versetzen und das Leben neu zu starten. Dabei geht das typische Muster an- und abgeschalteter Gene, das etwa eine Euterzelle in Gestalt und Funktion zu einer Euterzelle macht, verloren. Die Eizelle prägt dem erwachsenen Kern wieder das Muster embryonaler Kerne auf. Dazu werden u. a. genblockierende Methylgruppen an der DNS entfernt oder umgesetzt, und wird das Histon-Eiweiß, das die DNS-Helix begleitet, verändert. Wie Eizellen dies erreichen und welche Moleküle sie dazu einsetzen, ist noch nicht aufgeklärt.

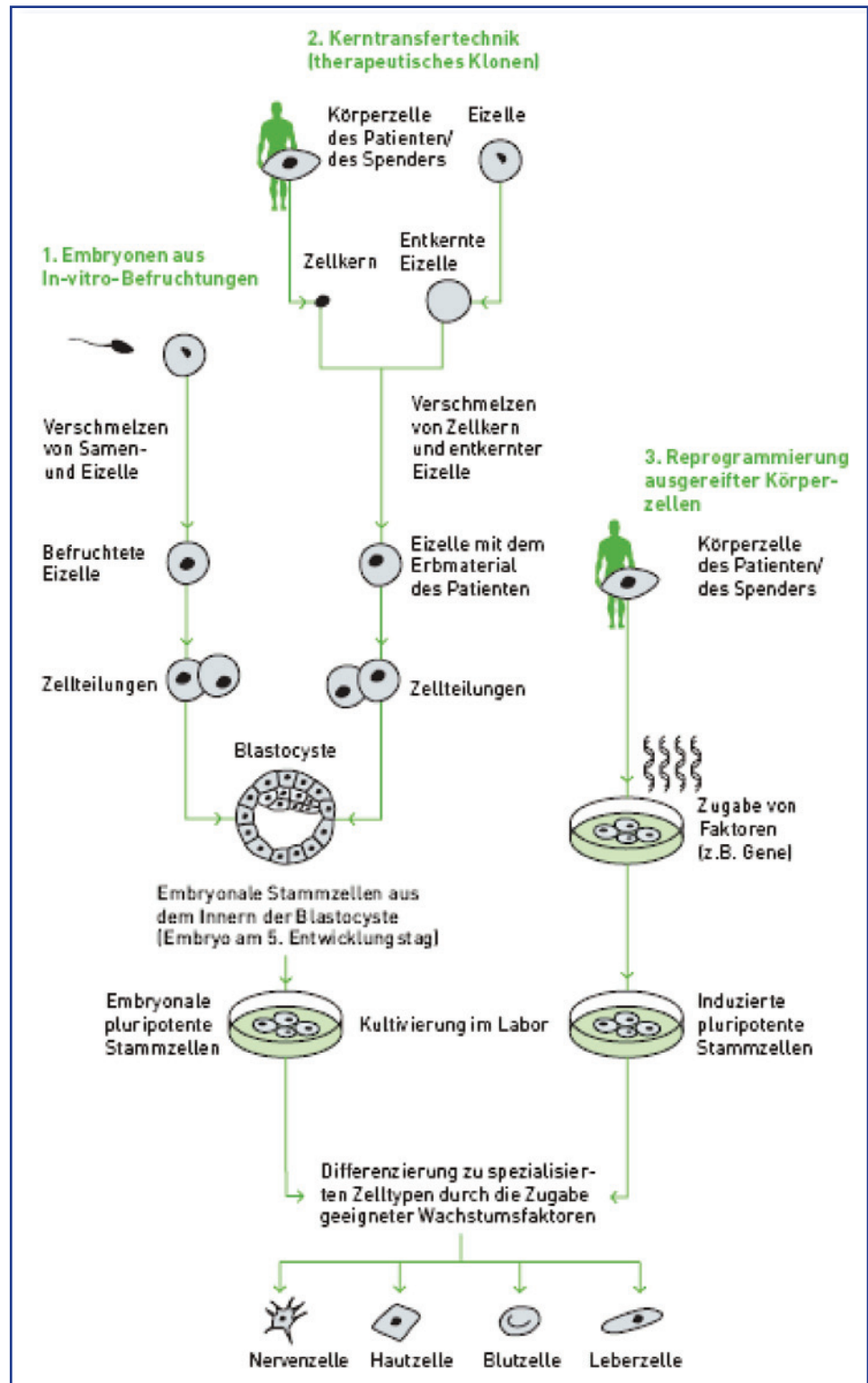
Um nach der Dolly-Methode pluripotente Zellen zur Behandlung von Krankheiten zu gewinnen, stellt man aus Zellen des Patienten einen Klon her und entnimmt ihm in einem sehr frühen Alter von 4-5 Tagen, wenn er sich zu einem Keimbläschen (Blastocyste) entwickelt hat, die begehrten Stammzellen. (Abbildung 2) Als es Thomson [1] 1998 erstmals gelang, embryonale Stammzellen des Menschen auf diese Weise herzustellen, war die Begeisterung riesig; bedeutete es doch, dass man aus einem Stückchen Haut des Patienten heilende Stammzellen und weiter alle benötigten Zellarten und Ersatzgewebe züchten konnte, die zudem vom Immunsystem als eigen angesehen und ohne Abstoßungsreaktionen angenommen werden. Die Nachteile der Methode aber waren er-

drückend: Für jeden Patienten musste der Tod menschlicher Embryonen in Kauf genommen und gesunde Spender-Eizellen organisiert werden. Massive ethische Bedenken, gefolgt von gesetzlichen Verboten, behinderten von Anfang an den Einsatz dieser Technik (Abbildung 3).



AUFsätze

Abbildung 1: Drei Wege zur Gewinnung pluripotenter Stammzellen (Stiftung Gen Suisse).



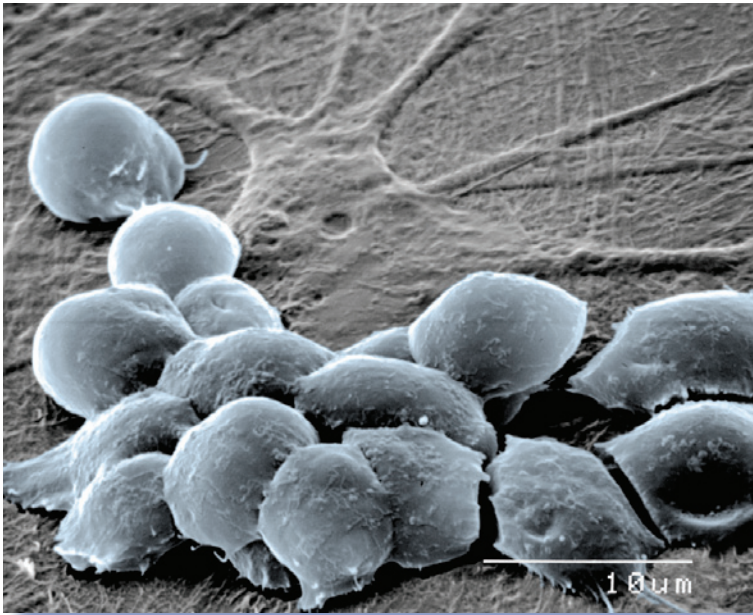


Abbildung 3: Rasterelektronen mikroskopische Aufnahme einer Kolonie von embryonalen Stammzellen der Maus auf einer Nährzelle (Fibroblast; Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin / Katherina Psathaki).

Adulte Stammzellen

Besonders in Ländern, in denen die Forschung an embryonalen Stammzellen stark eingeschränkt wurde wie in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz, wichen Wissenschaftler auf die Erforschung der Körperstammzellen aus. Diese auch adult genannten Stammzellen sitzen in erstaunlich vielen Geweben wie Knochenmark, Haut, Gehirn, Leber, Nabelschnurblut. Sie verharren in ihren Zellnischen in einer Art Dämmerzustand, bis sie bei Bedarf etwa durch Verletzungen aktiv werden, sich teilen und Ersatzzellen liefern, um den Schaden zu beheben.

Auch Körperstammzellen lassen sich in Kultur vermehren und durch bestimmte Zusätze in spezialisierte Zelltypen umwandeln. Jedoch sind sie weniger universell einsetzbar (nur multipotent) als embryonale Stammzellen. So entstehen aus Nerven-Stammzellen alle Zellarten des Nervengewebes, nicht aber Muskel- oder Leberzellen. Außerdem sind sie meist schwer zugänglich, ihre Zahl lässt zu wünschen übrig und ihre Selbsterneuerungsrate in Kultur liegt deutlich niedriger als bei den embryonalen Konkurrenten.

Für eine Zellersatztherapie ist jedoch eine große Anzahl dieser Zellen nötig, für die Anwendung nach einem Herzinfarkt z. B. mehr als 100 Millionen Zellen. Adulte Stammzellen haben aber auch Vorteile: Es sind weder Eizellen noch Embryonen nötig, um transplantierbare patienteneigene Zellen zu züchten, und die Gefahr, dass die eingepflanzten Zellen zu Krebs entarten, ist geringer als bei embryonalen Stammzellen.

ipSZellen

Spektakulären Auftrieb bekam die Stammzell-Technologie 2006, als es japanischen Wissenschaftlern um S. Yamanaka [2] von der Universität Kyoto überraschend gelang, kultivierte Hautzellen von Mäusen durch Einbau vier ausgewählter Gene in ihren embryonalen Zustand zurück zu versetzen. Sie nannten ihre Zellen „induzierte pluripotente Stammzellen“ oder kurz ipSZellen. Dass die Methode (Abbildung 1) funktionierte, bestätigten ein Jahr später weitere Forschergruppen. Auch ließen sich dann menschliche Hautzellen nach dem gleichen Rezept verjüngen.

Das Verfahren wirkt verblüffend einfach: Körperzellen werden in Kultur Retroviren ausgesetzt, die in sie vier verschiedene zusätzliche Gene einbauen und anschalten. Unter Einfluss dieser Gene – in den Zellen liegen die gleichen normalerweise abgeschaltet vor – wandeln sich einige der Zellen im Verlauf von etwa 1-3 Wochen in pluripotente Zellen um. Diese unterscheiden sich von embryonalen Stammzellen kaum bis gar nicht, was Gestalt, Oberflächenmarker, Vermehrungsrate, Genaktivität und Methylierungsmuster betrifft. Als Starter ausgewählt wurden Gene, die in Stammzellen typischerweise arbeiten, und zwar Oct3/4, Sox2, Klf4 und c-Myc bzw. Oct4, Sox2, Nanog und Lin28. Sie tragen den Bauplan für wichtige Transkriptionsfaktoren, die gemeinsam den embryonalen Zustand und die Pluripotenz der Zellen aufrechterhalten. Allgemein sind Transkriptionsfaktoren Proteine, die sich an die regulatorischen DNS-Bereiche (Promotoren) von Genen anlagern, um die Umschreibung von DNS in RNS, die Transkription, entweder zu aktivieren oder zu unterdrücken. Die Kombination der hier benötigten Faktoren herauszufinden, war keine leichte Aufgabe, allein Yamanakas Kreis soll 24 mögliche Kandidaten in allen erdenklichen Kombinationen getestet haben.

Das Verfahren in seiner ursprünglichen Form hatte allerdings viele Schwächen. Die Ausbeute war äußerst gering, nur 0,01 % der Zellen ließen sich umwandeln. Und was schwerer wog, Tiere, denen man ipSZellen eingepflanzt hatte, erkrankten nach wenigen Wochen an Krebs. Das lag zum Einen an c-Myc und Klf4, die beide als Krebsgene bekannt sind, zum Anderen an der Wahl der Genföhren. Retroviren haben die Eigenart, ihre Gene (eigene wie zusätzliche) mehrfach und eher zufällig und unkontrollierbar in das Genom einzustreuen, auch mitten in vorhandene Gene hinein, die dadurch in ihrer Funktion erheblich eingeschränkt werden. Dies kann sich in Entwicklungsstörungen und Krebs äußern. Zu Therapien sind solche Zellen unbrauchbar. Um aber Fehlbildungen durch ipSZellen auszuschließen, konnte man an vielen Schrauben drehen: die Zahl der verwendeten Viren senken oder überhaupt andere Genföhren benut-

zen; vielleicht kam man auch ohne Krebsgene ans Ziel. Tatsächlich ließen Verbesserungen nicht lange auf sich warten.

Zelltypen

Noch im selben Jahr meldeten japanische Zellbiologen, dass die Umwandlung auch ohne Krebs-Gen glückt, wenn statt Hautzellen Epithelzellen aus Magen und Leber verwendet werden, Zellen, die selbst schon ausreichende Mengen c-Myc-Produkte produzieren. [3]

Noch besser geeignet erwiesen sich Nervenvorläuferzellen, wie Forscher um Hans Schöler vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster und um Martin Zenke, Universität Aachen zeigen konnten. Sie hatten erkannt, dass in den aus dem Gehirn von Mäusen stammenden Zellen die Gene Sox2 und c-Myc von Natur aus aktiv sind, so dass sie bei der Herstellung von ipSZellen mit Oct4 und Klf4 auskamen. Damit kann der Einsatz von Viren halbiert werden, die Zeit, bis die Umwandlung mit zwei Faktoren abgeschlossen ist, verlängert sich zugleich auf etwa zwei Wochen. [4] Später zeigten die Zellbiologen, dass sich die Lebensuhr von Nervenvorläuferzellen allein mit Oct4 auf den Anfang zurückstellen lässt (Abbildung 4). Der Vorgang nimmt dann aber drei bis vier Wochen in Anspruch. Oct4 ist also das einzig unverzichtbare der vier Reprogrammierungsgene.

Schlüsselfaktor Oct4

Oct4 war keine Unbekannte. Schöler hatte das Gen Ende der 80er Jahre in Eizellen entdeckt und beschrieben. Während Oct4 in allen Körperzellen, auch in adulten Stammzellen stumm ist, spielt es in der Keimbahn offensichtlich eine wichtige Rolle. Es ist aktiv in Eizellen, in frühen Embryonen, embryonalen Stammzellen und in Keimzellen, also in allen Zellen, die potentiell unsterblich sind. Durch gezielte Experimente konnte Schöler nachweisen, dass das Oct4-Eiweiß in Stammzellen Gene hemmt, die eine Ausreifung antreiben, und für die Wiedergewinnung der Pluripotenz von Zellen unerlässlich ist. In embryonalen Stammzellen ist das Eiweiß wesentlich, wenn auch nicht ausreichend für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz. Es kommt hier vielmehr auf die genaue Einhaltung einer bestimmten Konzentration an.

Genkassette

Einen anderen Ansatz, mit nur einem Faktor ipSZellen zu gewinnen und dadurch die Krebsgefahr zu mindern, verfolgten Jänisch et al. vom Whitehead Institute für biomedizinische Forschung, Cambridge USA. Statt vier Genen zu benutzen – für jedes Gen eines – bauten sie einen Virus, den

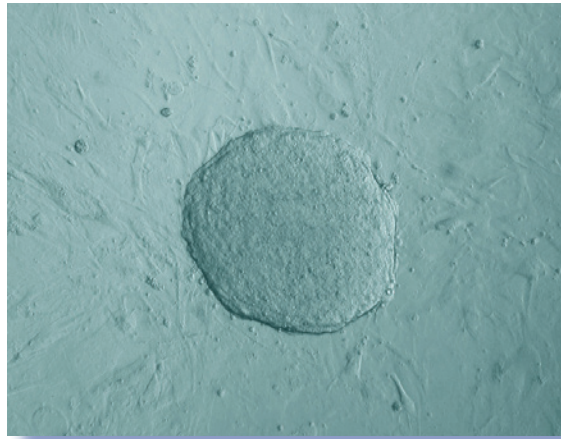


Abbildung 4: Lichtmikroskopische Aufnahme einer reprogrammierten Stammzelle. Diese Stammzelle ist mit nur einem Faktor (Oct4) aus neuralen Stammzellen (NSC) der Maus entstanden (Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin / Jeong Beom Kim).

sie mit den vier entscheidenden, zu einer Kasette verbundenen Genen (Oct4, Sox2, Klf4, und c-Myc) bestückten. Auf diese Weise erreichten sie bei embryonalen und ausgereiften Mauszellen sowie bei menschlichen Keratinocyten, den Horn bildenden Zellen der Haut, die Umwandlung in ipSZellen. [5]

Genfähren

Ein weiterer Entwicklungsstrang hin zu ipSZellen ohne Krebsrisiko konzentriert sich auf die Art der Genfähren. Wie sich schon bald herausstellte und was auch einleuchtet, ist es nicht notwendig, die verjüngenden Gene fest in das Genom einzubauen. Stadtfeld et al. haben statt Retroviren zur Reprogrammierung von erwachsenen Haut- und Leberzellen der Maus umgebaute Grippeviren, so genannte Adenoviren, für den Transport der vier Gene benutzt. Adenoviren dringen wie Retroviren in die Zelle ein und erzwingen dort den Bau der vier Transkriptionsfaktoren, sie wirken aber nur vorübergehend – was ausreicht – und werden nicht Teil des Wirtsgenoms. Das Genom bleibt unversehrt. In ersten Versuchen lösten die so gewonnenen ipSZellen in Mäusen keine Tumore aus. [6] Außer Adenoviren wurden auch Plasmide, kleine ringförmige DNS-Stücke [7], Episome und springende Gene, Transposone, als Genfähren mit Erfolg eingesetzt.

Reprogrammierung ohne Gentransfer

Gene in Körperzellen einzuschleusen, ist für Sheng Ding vom Scripps-Forschungs-Institut in La Jolla, Kalifornien nicht der Königsweg. Denn in welche Richtung sich eine Zelle im Organismus entwickelt



oder ob sie bleibt, was sie ist, wird von Botenstoffen der sie umgebenden Zellen gelenkt. Auch in Kultur schieben Wachstumsfaktoren oder andere, kleine organische Moleküle das Schicksal der Zellen in eine bestimmte Richtung. Ding strebt daher eine rein chemische Verjüngungskur an. Von ihr erwartet er, dass die bisher von Zufällen belastete Manipulation in der Kulturschale reproduzierbar, reversibel und beherrschbar wird und ohne Gentechnik zu zuverlässigen Zellen für Therapien führt. Mit nur zwei Genen und zwei chemischen Substanzen als Ersatz für die beiden übrigen ist ihm die Umprogrammierung von Hautzellen zu Stammzellen bereits gelungen. [8]

Auf der Suche nach tauglichen Verbindungen ließ er an die 50 000 Substanzen nach dem Zufallsprinzip auswählen und testen und wurde mehrfach fündig. Seine kleinen Moleküle sollen die gleiche Wirkung wie die bisher eingesetzten Verjüngungsgene erzielen, wie ist noch zu klären.

Neuesten Meldungen zufolge ist es den Wissenschaftlern am Scripps Research Institute jetzt gelungen, embryonale Maus-Fibroblasten, also Frühstadien von Hautzellen, im Reagenzglas mit einem Protein-Cocktail zu versorgen, der ein Umschalten verschiedener Gene in der Erbinformation der Hautzelle zur Folge hat. Diese Umschaltung bildet die Grundlage für die Reprogrammierung der Hautzellen, die sich dann zu Alleskönner-Zellen zurück verwandeln und wieder über universelle Fähigkeiten verfügen (Abbildung 5). [9]

Und Shen Ding und seine Forscherkollegen, zu denen auch das Team um Hans Schöler vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster gehört, blicken noch weiter in die Zukunft: Nicht nur in der Kulturschale, sogar im lebenden Patienten werden einmal chemisch-biologische Medikamente gezielt Zellen anregen, sich umzuwandeln, zu vermehren oder sich zu regenerieren, um so gegen Krankheiten, Verletzungen, Altern

Abbildung 5: Protein-induzierte pluripotente Stammzellen (piPS), die aus jungen Fibroblasten der Maus gewonnen wurde. Die Markierung erfolgte mit dem grün-fluoreszierenden Markergen Oct4 (Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin / Jin Young Joo).

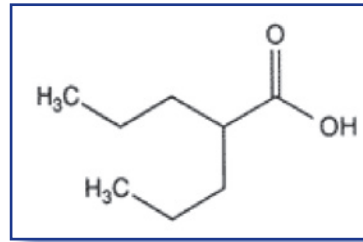
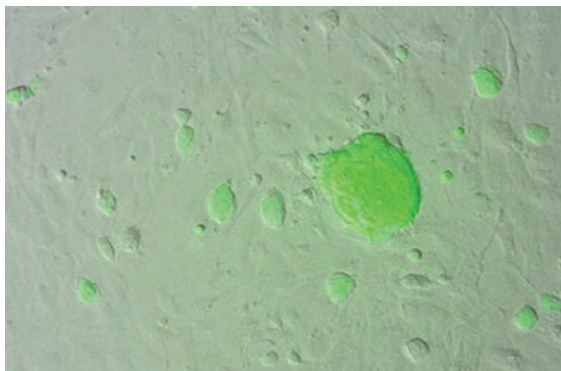


Abbildung 6: Valproinsäure (2-Propylpentansäure).

und Krebs anzukämpfen. Die Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts stellten ihren Kollegen in den USA übrigens zunächst die Maus-Fibroblasten zur Verfügung, um später die dort reprogrammierten Zellen auf ihre Alleskönner-Qualitäten zu testen. Die erzeugten Zellen wiesen tatsächlich die typischen Eigenschaften pluripotenter Stammzellen auf.

Die Versuche zeigten eindrucksvoll, dass die Integration von Genen mittels viraler Genfähren bei Mauszellen nicht zwingend notwendig ist. Die Gabe der entsprechenden Proteine in Kombination mit einem ‚small molecule‘ war ausreichend, um die Reprogrammierung zu initiieren. Dieses small molecule ist eine kleine chemische Substanz, die das Andocken der Proteine an die DNA erleichtert. Um die Proteine in die Mauszellen zu schleusen, nutzen die US-amerikanischen Forscher ein kurzes Verbindungsprotein (Peptid), das an die Proteine gebunden wird und den Transfer durch die Zellmembranen ermöglicht. Die Proteine haben im Plasma der Zelle eine nur kurze Überlebenszeit. Deshalb musste die Behandlung mit dem Protein-Cocktail über mehrere Tage wiederholt vorgenommen werden. Erst dann entstanden die gewünschten Stammzellkolonien.

Auf gleicher Linie liegen Ergebnisse einer anderen amerikanischen Forschergruppe in Cambridge, USA. Sie fand, dass sie beim Umprogrammieren auf c-Myc bzw. Klf4 verzichten kann, wenn sie Valproinsäure (Abbildung 6) einsetzt. Valproinsäure wirke als Histon-Deacetylase-Hemmer und ermögliche die Herstellung von ipSZellen mit nur zwei Faktoren, Oct4 und Sox2. [10]

Gen-Scheren

Aber auch die Gentechnik hat noch Möglichkeiten, iPSZ ohne verbleibende, störende „Arbeits“-Gene zu erzeugen. Das zeigten im März 2009 die vielbeachteten Veröffentlichungen britischer, kanadischer und USamerikanischer Zellforscher. Allen drei Gruppen gelang es, aus den umprogrammierten Hautzellen von Menschen bzw. Mäusen die eingeschleusten Gene wieder herauszuschneiden. Das Besondere bei der britischen Methode war es, dass Kaji und Kollegen die vier Verjüngungsgene Yamanakas zu einer DNS-Einheit zusammengefügt

CLB – Memory

Die CLB-Beilage für Ausbildung in Chemie, Labortechnik,
Chemietechnik, Biologie und Biotechnik

Mai 2009

DKFZ mit neuer Studie zu heterogenen Aromaten beim Essen

Warnung vor zu starkem Grillen

Das Deutsche Krebsforschungszentrum DKFZ warnt mit den Ergebnissen einer neuen Studie zum Start der Grillsaison vor scharf angebratenen Steaks und angekohlten Würstchen. Demnach steigern die beim Grillen oder Braten entstehenden heterozyklischen aromatischen Amine erheblich das Risiko, bestimmte Gewebeveränderungen im Dickdarm zu entwickeln. Diese als Adenome bezeichneten Polypen sind häufig Vorstufen für Dickdarmkrebs.

Heterozyklische aromatische Amine stehen schon lange im Verdacht, die Entstehung von Adenomen im Darm zu fördern. Die DKFZ-Studie von Dr. Sabine Rohrmann und Kollegen bestätigt dies jetzt. Die Wissenschaftler ermittelten für 4484 Studienteilnehmer die Menge des als „PhIP“ bezeichneten wichtigsten Vertreters (2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazol[4,5-b]pyridin, siehe Abbildung) dieser Substanzklasse in der Ernährung. Die Teilnehmer wurden anhand ihrer PhIP-Aufnahme in vier Gruppen eingeteilt. In der Gruppe mit der höchsten PhIP-Zufuhr beobachteten die Wissenschaftler etwa 50 Prozent mehr Dickdarmadenome als bei den Personen, deren Nahrung die geringste Menge dieser Substanz enthielt. Dies betraf vor allem Gewebeveränderungen

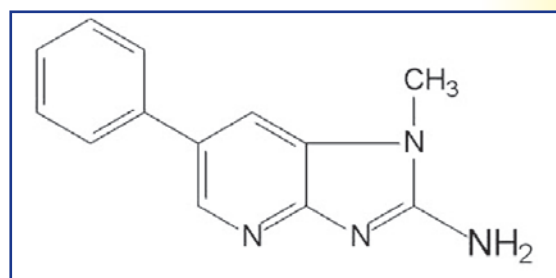
im untersten Darmabschnitt. Das um 50 Prozent höhere Risiko für Dickdarmadenome in der Gruppe mit der höchsten PhIP-Zufuhr ließ sich nach Meinung der Wissenschaftler nicht allein durch einen generell höheren Fleischkonsum erklären. Sie beobachteten vielmehr einen klaren Zusammenhang zwischen der Vorliebe für stark Gebratenes und der Häufigkeit von Adenomen, was die Rolle der heterozyklischen aromatischen Amine bei der Krebsentstehung bestätigte.

Die Untersuchung war Teil der europaweiten EPIC-Studie zu Ernährungsfaktoren und Krebs. EPIC-Teilnehmer hatten zu Beginn der Studie in einem detaillierten Fragebogen Auskünfte zu ihren Ernährungsgewohnheiten gegeben. Unter den Heidelberger Teilnehmern des DKFZ wurde anhand von Abbildungen zusätzlich der bevorzugte Bräunungsgrad von gegrilltem oder gebratenem Fleisch und Fisch ermittelt. Aus diesen Angaben berechneten die Forscher die Menge der mit der Nahrung aufgenommenen heterozyklischen aromatischen Amine. In die aktuelle Risikoanalyse wurden diejenigen 4482 Heidelberger EPIC-Teilnehmer einbezogen, in deren Darm entweder ein Adenom festgestellt worden war oder bei denen dagegen eine solche Gewebeveränderung durch eine Darmspiegelung sicher ausgeschlossen werden konnte.

Rund eine halbe Million Studienteilnehmer aus zehn europäischen Ländern geben seit 1992 im Rahmen von „EPIC“ (European Investigation into Cancer and Nutrition) Auskunft über ihre Ernährungsgewohnheiten und Lebensumstände. Diese Daten werden auf ihren Zusammenhang mit dem Auftreten neuer Krebsfälle bei den Teilnehmern untersucht. Die beiden EPIC-Studienzentren in Deutschland sind das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg sowie das Deutsche Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke.

Hinsichtlich der Grillgewohnheiten gaben die Heidelberger Wissenschaftler den Rat: Lieber Schmorgerichte oder andere Zubereitungsarten wählen, die mit geringerer Hitze auskommen. Gerade beim Grillen sei außerdem zu bedenken, dass heterozyklische aromatische Amine nur ein Teil des „Giftcocktails“ seien, der in Fleisch und Würstchen entstehen könne.

Strukturformel von 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazol[4,5-b]pyridin (PhIP).



Das Prinzip der Kernresonanz

Von der Spektroskopie zu Bildern aus dem Körper

Die heutigen Möglichkeiten der Kernspinresonanz- (NMR-) Computertomografie in der Medizin sind fantastisch, wie ein aktueller Bericht in dieser CLB zeigt. Abgesehen von der aufwändigen Verrechnung der Messdaten, die allen computertomografischen Methoden gemein ist, verschließt sich dem Laien bei der NMR-Tomografie schon die Erzeugung dieser Daten. Aufgrund der mit Licht vergleichbaren Absorptionvorgänge bei der Röntgen-Computertomografie ist die Datenentstehung dort wenigstens ungefähr nachzuvollziehen. Aber NMR ist kein Hexenwerk. Wir beschreiben in diesem CLB-Memory die grundlegenden Prinzipien der Kernresonanzspektroskopie und zeigen, wie sie sich für die Strukturaufklärung chemischer Verbindungen einsetzen lässt. Abschließend geben wir einen kurzen Blick auf das Prinzip der Ortskodierung von NMR-Signalen, die die Kernspintomografie ermöglicht.

Als ein Ursprung der Kernspinresonanzspektroskopie gilt der experimentelle Nachweis des Protonenspins durch Otto Stern im Jahr 1933 mit einem Molekularstrahlexperiment. 1946 veröffentlichten Felix Bloch und Edward Mills Purcell unabhängig voneinander erstmals erfolgreiche NMR-Experimente in flüssiger und fester Phase; sie erhielten dafür den Nobelpreis für Physik 1952. Mittlerweile wurden drei weitere Nobelpreise im Umfeld der Kernspinresonanz vergeben: 1991 für die Entwicklung der Fourier- und mehrdimensionalen Methoden, 2002 für die Strukturaufklärung großer Biomoleküle und 2003 für bildgebende Verfahren in der Medizin.

Magnetische Momente

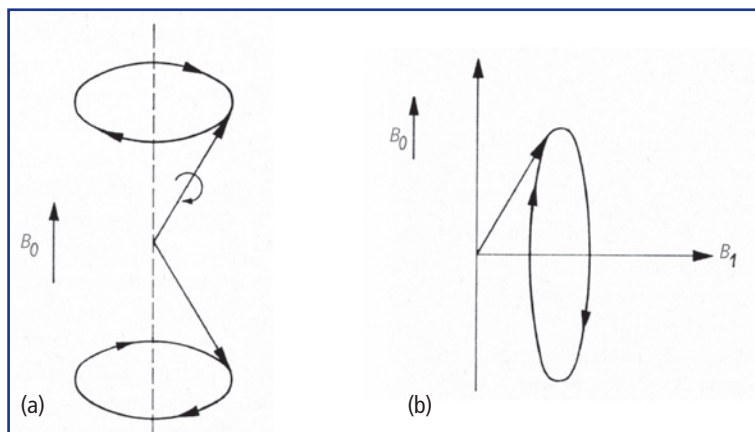
Wie schon der Name „kernmagnetische Resonanz“ sagt – abgekürzt als NMR (nuclear magnetic resonance) – befasst sich die Methode mit den Atomkernen und speziell mit ihren magnetischen Eigenschaften. Atomkerne mit einer ungeraden Protonen- und/oder Neutronen-Zahl besitzen einen

mechanischen Drehimpuls, d. h. sie verhalten sich so, als würden sie rotieren. Da die Atomkerne eine positive Ladung tragen und rotierende elektrische Ladungen ein Magnetfeld erzeugen, kann man auch sagen, dass einige Atomkerne die Eigenschaften winziger Elektromagnete haben. Mit derartigen Atomen kann man Kernresonanzexperimente durchführen.

Von der Vielzahl solcher Isotope werden typischerweise nur einige für Untersuchungen herangezogen. An erster Stelle steht dabei die Spektroskopie des Wasserstoffs ^1H (Protonenresonanz), zudem die der Isotope Fluor ^{19}F und Phosphor ^{31}P , Stickstoff ^{14}N , Bor ^{11}B , Natrium ^{23}Na und Kalium ^{39}K . Die Isotope Kohlenstoff ^{12}C und Sauerstoff ^{16}O besitzen kein magnetisches Moment und sind kernresonanzinaktiv. Lediglich den kleinen Anteil (ca. 1%) von Kohlenstoff ^{13}C (Spin 1/2), der stets im Gemisch mit Kohlenstoff ^{14}C vorkommt, kann man für die Kernresonanzexperimente verwenden. Das gleiche gilt für den Anteil von ^{17}O (0,004%, Spin 5/2), der im natürlich vorkommenden Isotopengemisch des Sauerstoffs vorliegt, und auch für das Calcium-Isotop ^{43}Ca , das zu 0,15 Prozent im Calcium vorkommt.

Bringt man eine Substanz mit magnetischen Kernen in ein starkes Magnetfeld, so richten sich die winzigen Elektromagnete aus. Nach der Quantenmechanik sind nur bestimmte Einstellungen erlaubt, im einfachsten Fall, z. B. beim Wasserstoff, mit und gegen das Feld. Wieviele Kerne in der einen und wieviele in der anderen Richtung stehen, wird durch die Boltzmann-Verteilung bestimmt. Die Einstellung in Richtung der Feldlinien hat eine etwas tiefere

Abbildung 1: Sie zeigt die Präzessionsbewegung der magnetischen Momente von Wasserstoffkernen (Protonen) in einem starken Magnetfeld (a) sowie die Präzession um die Richtung des Zusatzfeldes B_1 (b).



Energie; daher findet man eine etwas größere Zahl von Kernen mit dieser Einstellung. Der Energieunterschied zwischen den beiden Einstellungsmöglichkeiten ist gering, und durch die Wärmebewegung der Moleküle wird die Ausrichtung in bezug auf die Feldlinien immer wieder aufgehoben, so dass im thermischen Gleichgewicht nur ein ganz geringer Überschuss (etwa 0,001%) an Kernen im unteren Energieniveau vorliegt. Durch Einstrahlen von Energie kann man Kerne vom tieferen in den höheren Energiezustand anheben. Bei Feldstärken von etwa einem Tesla liegen die absorbierten Frequenzen im Bereich der Radiowellen, etwa für Wasserstoff bei 42,6 MHz (das nennt man auch Protonenresonanzfrequenz oder Larmor-Frequenz) und für Deuterium bei 6,5 MHz. Die Protonenresonanzfrequenz wird auch als Leistungsangabe für NMR-Geräte angesehen. Mit einem Magneten der Stärke 2,3487 Tesla erzielt man eine Protonenresonanzfrequenz von 100 MHz; moderne 900-MHz-Geräte benötigen einen Magneten der Stärke 21,1 Tesla.

Bei einem Wasserstoffatom versucht das äußere Feld, das magnetische Moment in Richtung der Feldlinien zu kippen. Wird aber auf die Rotationsachse eines sich drehenden Körpers eine Kraft ausgeübt, so weicht diese durch eine Präzessionsbewegung aus. Der gleiche Vorgang tritt bei den Atomkernen auf (Abbildung 1 a): Unter dem Einfluss des äußeren Magnetfeldes beginnen die magnetischen Momente um die Feldrichtung zu präzedieren. Die Geschwindigkeit dieser Präzessionsbewegung ist um so größer, je stärker das B_0 -Feld ist, und es spielt dabei keine Rolle, ob das Kernmoment parallel oder antiparallel zum äußeren Feld steht. Der quantitative Zusammenhang wird durch die

Larmor-Beziehung

$$\omega_0 = 2\pi\nu = \gamma B_0$$

gegeben wobei ω_0 die Kreisfrequenz, γ die gyromagnetische Konstante und B_0 die Stärke des Magnetfeldes ist (genau genommen die Stärke der magnetischen Flussdichte, Einheit Tesla. Die magnetische Feldstärke H hat die Einheit A/m. Beide Feldgrößen sind über die Permeabilität miteinander verknüpft). ω_0 wird auch die Larmor-Frequenz genannt.

Bei der Energieaufnahme müssen die magnetischen Momente der Kerne umklappen. Dies lässt sich durch ein zusätzliches Magnetfeld B_1 , das senkrecht zum B_0 -Feld steht, erreichen. Dieses Zusatzfeld wirkt auf die Kernmomente in der gleichen Weise wie das B_0 -Feld. Es versucht, die Momente in seine Richtung zu kippen, und diese weichen wieder durch eine Präzessionsbewegung aus. In Abbildung 1 b erkennt man, wie durch die Präzession um die Richtung des B_1 -Feldes die magnetischen Momente vom unteren auf das obere Niveau (in bezug auf das B_0 -Feld) gelangen. Das B_1 -Feld ist sehr viel schwächer als das B_0 -Feld, und dementsprechend ist auch die Präzessionsbewegung um die B_1 -Richtung sehr viel langsamer als um die B_0 -Richtung. Damit nun das B_1 -Feld nicht nur bei jedem Durchgang einmal kurzzeitig einwirkt, sondern ständig wirksam ist, bedient man sich eines Kunstgriffes: man lässt das Zusatzfeld mit der gleichen Geschwindigkeit um die Richtung des B_0 -Feldes kreisen, mit der auch die Kerne präzedieren, d. h. also mit der Larmor-Frequenz ω_0 .

Relaxation

Durch das rotierende B_1 -Feld werden so lange Kerne vom tieferen zum oberen Energieniveau angehoben, bis beide Niveaus gleich besetzt sind.

Die Energieabsorption wäre schon nach sehr kurzer Zeit zu Ende (wegen der Gleichbesetzung), wenn es nicht Vorgänge gäbe, durch die die Kerne auf das untere Niveau zurückfallen können.

Diese Vorgänge bezeichnet man als Relaxation, und man kann sie sich in folgender Weise vorstellen: Die Nachbarmoleküle des betrachteten Atomkernes führen eine lebhaftere Wärmebewegung aus und erzeugen durch ihre Bindungs- und Moleküldipole zeitlich veränderliche Magnetfelder. Man kann sich diese Felder aus verschiedenen feststehenden und rotierenden Komponenten zusammengesetzt denken. Bei den rotierenden Komponenten können auch solche auftreten, die genau mit der Larmor-Frequenz um die Richtung des B_0 -Feldes kreisen und die dann in genau der gleichen Weise wie das B_1 -Feld Übergänge zwischen den beiden Niveaus hervorrufen können.

Bei dieser Art der Relaxation spricht man von transversaler oder Spin-Spin-Relaxation, auch von T2-Relaxation. Da dabei ein angeregter Spinzustand seine Energie an einen anderen Spin im Grundzustand abgibt, bleibt das Verhältnis von angeregten Spinzuständen zu solchen im Grundzustand erhalten.

Es gibt noch eine andere Art der Relaxation, die longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxation (T1-Relaxation). Hierbei wird Energie als Wärme an das Gitter des atomaren Umfeldes abgegeben. In der Kernspintomografie wertet man beide Relaxationszeiten aus (siehe unter Zwischentitel „Kernspintomografie“ Seite M21).

NMR-Spektrometer

Bis in die siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts nutzten die NMR-Spektrometer das Continuous-Wave-Verfahren (CW), um das Spektrum einer Verbindung aufzunehmen. Da-

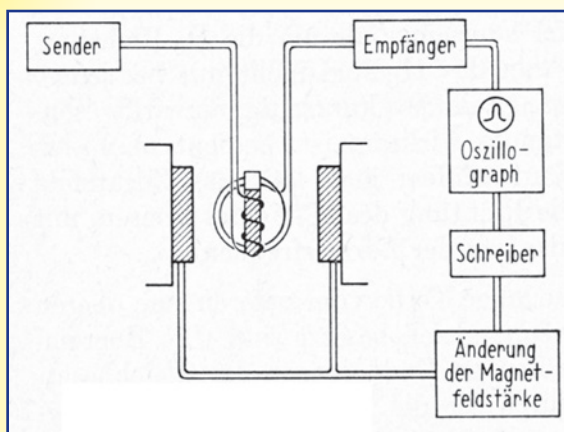


Abbildung 2:
Prinzip eines
CW-NMR-Gerätes
der 1960er und
-70er Jahre.

zu brachte man die Probe in ein starkes Magnetfeld. Durch einen Hochfrequenzsender und eine Spule, die um das Röhrchen mit der Untersuchungssubstanz gewickelt ist, wurde das rotierende Magnetfeld erzeugt (Abbildung 2). Die Energieabsorption registrierte eine Empfängerspule, die senkrecht sowohl zu den Feldlinien als auch zur Sendespule stand. Wegen der rechtwinkligen Anordnung von Sende- und Empfängerspule bekommt man nur dann ein Signal, wenn Energie absorbiert wird, d. h. wenn Kerne vom unteren auf das obere Niveau angehoben werden und andere durch Relaxation zurückfallen. Damit Resonanz auftritt, müssen Magnetfeldstärke und Sendefrequenz genau aufeinander abgestimmt werden (siehe Larmor-Beziehung vorige Seite). Dazu konnte man entweder die Magnetfeldstärke – was zunächst apparativ einfacher war und in den CW-Geräten verwirklicht wurde – oder die Frequenz ändern. Dabei wurde die magnetische Feldstärke konstant gehalten und die Frequenz des eingestrahlten Wechselfeldes variiert (Continuous-Field-Methode (CF)).

Voraussetzung für die Funktion eines Spektrometers ist eine extreme Magnetfeld-Homogenität. Schon Feldstärkenunterschiede von 1/1 000 000 im Bereich der zu untersuchenden Substanz würden die Kernreso-

nanzspektroskopie unmöglich machen. Man erzielt derart homogene Felder durch Polschuhe mit sehr großem Durchmesser und einem möglichst kleinen Abstand. Zudem lassen sich durch Rotation des Probenröhrchens um seine vertikale Achse die Feldinhomogenitäten ausmitteln, die senkrecht zur Rotationsrichtung liegen.

Empfindlicher mit FT-NMR

Ein grundsätzliches Problem der NMR-Spektroskopie ist ihre vergleichsweise geringe Empfindlichkeit, ihr schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis. Ursache dafür sind die durch die Boltzmannverteilung festgelegten geringen Besetzungsdifferenzen der Energieniveaus. Gerade die CW- (und auch die CF-) Aufnahmetechnik litt – auch wegen der anfangs nur sehr niedrigen, verfügbaren Magnetfeldstärken der Elektromagnete – unter dieser geringen Empfindlichkeit und unter einem großen Zeitbedarf.

Ein einziger Durchgang (Sweep) durch das gesamte Verschiebungsfenster dauerte fünf bis zehn Minuten. Messungen anderer als ^1H -Kerne waren wegen der geringen Empfindlichkeit sehr schwierig. Auch die computerunterstützte Addition von einzelnen, abgespeicherten Durchgängen zu Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses war nicht praktikabel: Einerseits wies zu Einsatzzeiten dieser Geräte die vorhandene Computertechnik nur einen Bruchteil der heutzutage verfügbaren Leistung auf, andererseits verdoppelt sich das S/N-Verhältnis erst mit dem Quadrat der Zahl an Durchgängen.

Eine Abhilfe ersann Mitte der 1960er Jahre Richard R. Ernst. Er entwickelte bei der Firma Varian ein Puls-Fourier-Transformation-NMR-Spektrometer (FT-NMR), das eine wesentlich schnellere Aufnahme der Spektren ermöglichte. Anders gesehen: Bei gleicher

Messzeit wie mit CW-Spektrometern erreichte man durch Spektrenaddition eine erheblich höhere Empfindlichkeit. Dafür erhielt er 1991 den Nobelpreis für Chemie. Die ersten kommerziellen NMR-Impulsspektrometer wurden Mitte der 1960er Jahre von Bruker (gegründet von Prof. Günther Laukien, einem der NMR-Pioniere in Deutschland) in Karlsruhe gebaut. Pulse über zwei Zeitdomänen führten weiter zu zweidimensionalen Spektren. Die Erweiterung zu drei und mehr Dimensionen folgte. Kurt Wüthrich und viele andere bauten diese 2D- und Multi-Dimensions-NMR zu einer leistungsfähigen Analysetechnik der Biochemie aus. Wüthrich bekam für diese Arbeiten 2002 den Nobelpreis in Chemie (siehe auch CLB 08-2002, Seiten 288-293: Den Proteinen auf der Spur).

Das Prinzip der FT-NMR lässt sich an einem Glockenspiel mit mehreren daran befestigten Glocken erläutern. Statt analog der CW- oder CF-Technik diese Glocken einer kontinuierlich veränderten Schallfrequenz auszusetzen und dann deren Resonanzfrequenz zu bestimmen, versetzt man mit einem kurzen, lauten Knall all diese Glocken gleichzeitig in Schwingungen. Deren exponentiell abklingenden Schall (Relaxationszeit), der ja die Informationen über jeden einzelnen Glockenklang enthält, zeichnet man auf und rechnet daraus mittels der Fourier-Transformation den von jeder einzelnen Glocke ausgesandten Klang heraus.

Bei der FT-NMR entspricht dem Knall ein sehr kurzer Hochfrequenzpuls im Millisekunden-Bereich auf die Probe, dessen Frequenz genau in das spektroskopische Fenster des Bereiches der chemischen Verschiebungen des zu messenden NMR-Isotops trifft.

Es lässt sich zeigen, dass mit einem sehr kurzen, rechte-

ckig geformten Frequenzpuls nicht nur jener NMR-Übergang, welcher der Pulsfrequenz entspricht, in Resonanz tritt, sondern zusätzlich ein gewisser Frequenzbereich um diese Einzelfrequenz herum angeregt wird. Entsprechend der Größenordnung der chemischen Verschiebung muss ja nur ein sehr kleines Frequenzfenster von wenigen tausend Hertz angeregt werden. Das FID-Signal (free induction decay) nach einer Pulssequenz wird als Funktion der Zeit registriert. Durch Fourier-Transformation wird das Zeitsignal im Computer in das Frequenzspektrum transformiert (Abbildung 3). Heutzutage arbeiten alle modernen NMR-Spektrometer mit der Puls-Technik.

Was die Magnetfeldstärke angeht: Kommerzielle NMR-Spektrometer für die chemische Strukturaufklärung arbeiten üblicherweise bei Feldstärken zwischen 7 und 21 Tesla. Für ^1H entsprechen die Resonanzfrequenzen (Larmor-Frequenzen oder Protonenresonanzfrequenzen) dann zwischen 300 und 900 MHz. Da ^1H der wichtigste NMR-Kern ist, wird die Feldstärke von Spektrometern gewöhnlich in dessen Larmor-Frequenz ausgedrückt. Bei ^1H beträgt die Aufspaltung der Spektren infolge unterschiedlicher chemischer Verschiebungen ca. 10 ppm. Dies entspricht also einer maximalen Bandbreite von ca. 3 kHz bei einer NMR-Frequenz von 300 MHz.

Die Frequenzbandbreite der NMR-Spektren infolge der chemischen Verschiebung wächst proportional zum Magnetfeld an. Die chemische Verschiebung selbst ist als Verhältnis der Differenz der Resonanzfrequenz des Kerns in einer bestimmten chemischen Umgebung und der Resonanzfrequenz in einer Referenzverbindung zur Resonanzfrequenz selbst definiert. Dies erlaubt einen einfachen

Vergleich zwischen NMR-Spektren, die bei verschiedenen Feldern gemessen wurden. Für Wasserstoff und Kohlenstoff wird Tetramethylsilan (TMS) als Referenzsubstanz genommen.

Kernresonanzspektren

Das Aussehen der Spektren wird durch zwei Effekte bedingt, nämlich durch die chemische Verschiebung und durch die Spin-Spin-Kopplung. Damit Energieabsorption (Resonanz) eintritt, muss die Bedingung $2\pi\hbar = \hbar B_0$ erfüllt werden.

Nun ist aber die Feldstärke an den Atomkernen geringer als die des äußeren Magnetfeldes, weil durch die Elektronenhülle die Kerne abgeschirmt werden. Das am Kern tatsächlich auftretende Feld ist $B_{\text{eff}} = B_0(1 - \sigma)$, wobei σ eine Abschirmungskonstante ist. Je mehr Elektronen einen Kern umkreisen, desto größer ist die Abschirmung. Der Wert von σ hängt von einer Reihe von Faktoren, im wesentlichen aber von der chemischen Konstitution ab. Sind in der Nähe eines bestimmten Atoms elektronensaugende Gruppen, so wird σ verkleinert, liegen Nachbargruppen vor, die die Elektronendichte erhöhen, so wird σ vergrößert. Für jede Gruppe im Molekül kann ein anderer σ -Wert auftreten. Verändert man bei gleichbleibender Sendefrequenz das Magnetfeld, so beobachtet man z.B. bei Essigsäure (CH_3COOH) bei zwei verschiedenen Feldstärken Energieabsorption (Abbildung 4). Da die Lage der Signale von der Bindungsart und den Nachbargruppen, d.h. also von der chemischen Umgebung eines Atoms abhängt, hat man für sie den Ausdruck „chemische Verschiebung“ gewählt.

Will man die Lage einer Bande angeben, so braucht man einen geeigneten Maßstab. Als Nullpunkt der Skala wählt man das Signal einer geeigneten Bezugsverbindung, die ein möglichst scharfes Signal gibt. Für

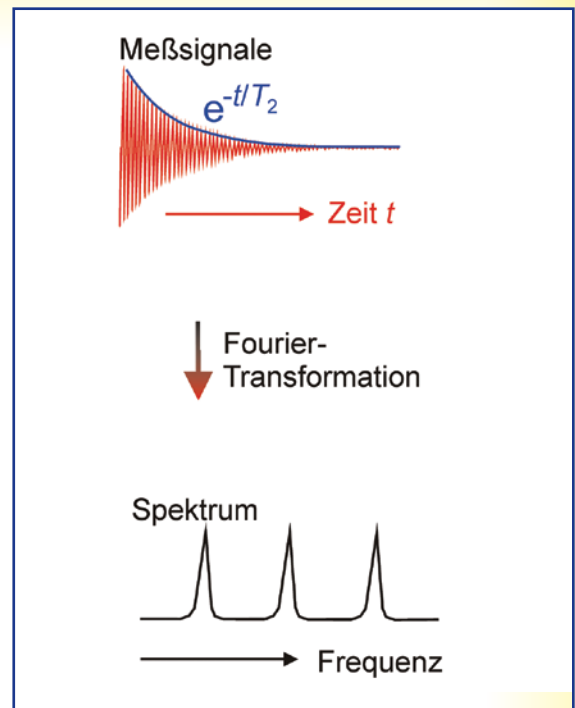
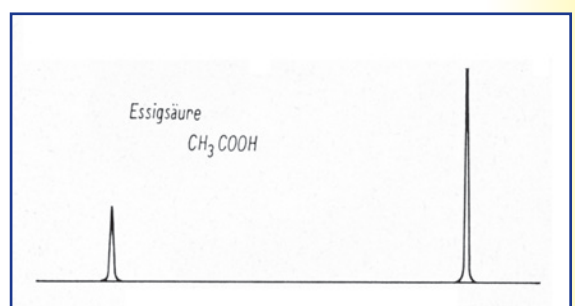


Abbildung 3: Ein kurzer Hochfrequenzimpuls regt alle Isotope an. Der exponentielle Abfall der Anregungen, das FID-Signal (oben; free induction decay) wird registriert und durch Fouriertransformation in ein Frequenzspektrum umgesetzt.

die Protonenresonanz verwendet man fast ausschließlich Tetramethylsilan $[(\text{CH}_3)_4\text{Si}]$. Man kann dann das Spektrum in Magnetfeldstärken eichen; zur Anfangszeit der NMR nahm man dazu die alte Einheit Gauß (1 Gauß = 10^{-4} Tesla) und eichte das Spektrum in Milligauß. Gemäß der Larmorbeziehung kann man es aber auch in Hertz eichen; tatsächlich macht man etwas anderes, denn: Die gefundenen Abstände hängen wie schon gesagt von der Feldstärke ab. Damit man beim Vergleich von Spektren, die bei verschiedenen Feldstärken aufgenommen wurden, nicht ständig umrechnen muss, gibt man die Bandenlage auf folgende Weise

Abbildung 4: ^1H -Spektrum von Essigsäure.



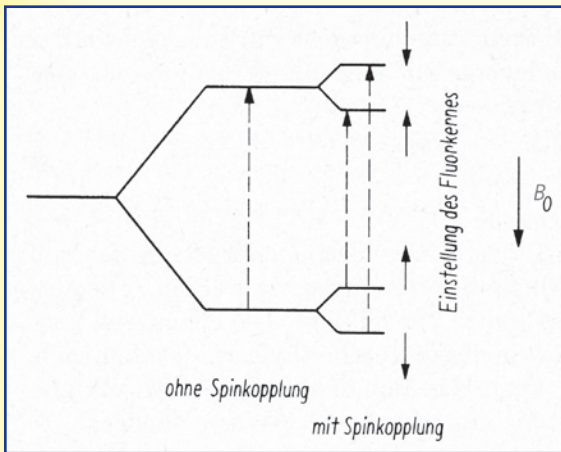


Abbildung 5: Termschema des Protons im Fluorwasserstoff.

in einer von der Feldstärke unabhängigen Größe δ an:

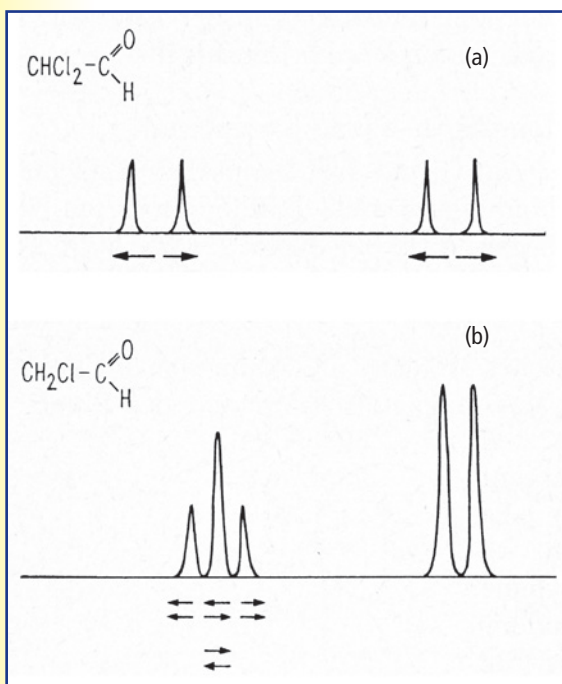
$$\delta = \frac{\nu_{\text{Substanz}} - \nu_{\text{Standard}}}{\nu_{\text{Betriebsfrequenz}}} \quad \begin{matrix} \text{in Hz} \\ \text{in MHz} \end{matrix}$$

Auf diese Weise erhält man die chemische Verschiebung δ in ppm (parts per million). Oft setzt man auch die Bande des Tetramethylsilans gleich 10 und gibt die chemische Verschiebung durch die δ -Werte wieder: δ (ppm) = 10 - δ .

Spin-Spin-Kopplung

Auf Grund der chemischen Verschiebung sollte man im Spektrum einer Verbindung so viele Banden erwarten, wie chemisch verschie-

Abbildung 6: ¹H-Spektrum von Dichloracetaldehyd (a) und Chloracetaldehyd (b).



dene Protonen vorliegen, d.h. ein Signal für Methyljodid oder Benzol, zwei Signale für Methanol oder Bernsteinsäure und drei für Ethanol. Bei den meisten Verbindungen findet man aber eine größere Anzahl von Linien, als man auf Grund dieser Überlegungen erwarten sollte, weil viele Signale durch Spin-Spin-Kopplung aufgespalten werden. Die Spinkopplung sei an einem zweiatomigen Molekül, etwa dem Fluorwasserstoff, veranschaulicht.

Fluor hat wie Wasserstoff ein magnetisches Moment und kann sich im Feld nur in zwei Richtungen einstellen. Steht das magnetische Moment des Fluors in Richtung der Feldlinien, so stellt sich das Elektron in seiner Nähe in der entgegengesetzten Richtung ein. Dies wieder polarisiert das Elektron am Wasserstoffkern, wodurch letztlich am Wasserstoffkern ein kleiner magnetischer Dipol erzeugt wird; mit anderen Worten, der Wasserstoffkern „sieht“ die Einstellung des Fluorkernes. Je nach Einstellung des Fluorkernes wird das Feld am Ort des Wasserstoffs entweder geschwächt oder verstärkt. Da beide Einstellungen annähernd gleich oft vorkommen, spaltet das Resonanzsignal des Protons in zwei gleich große Banden auf. Man kann sich das auch an dem Termschema des Wasserstoffs verdeutlichen (Abbildung 5). Ohne Spinkopplung gibt es nur einen Übergang (eine Linie). Bei der Kopplung rücken durch die eine Einstellung des Fluors die Energieniveaus zusammen, durch die andere wird ihr Abstand vergrößert, und statt des einen Überganges gibt es nunmehr zwei (die anderen Möglichkeiten wie 1–2, 1–3, 2–4 sind „verboten“).

Der Fluorkern ist auf die gleiche Weise mit dem Proton gekoppelt wie umgekehrt, und sein Signal wird ebenfalls in zwei gleich große Banden aufgespalten. Spin-Spin-Kopplungen finden nicht nur zwischen verschiedenen Isotopen statt, auch Protonen koppeln mit Protonen. So findet man im Spektrum des Dichloracetaldehyds CHCl2CHO zwei Signale, die je-

weils in zwei Linien (Dubletts) aufgespalten sind (Abbildung 6 a). Die Spin-Spin-Wechselwirkung geht selten über mehr als drei Bindungen hinweg und tritt nur zwischen Wasserstoffatomen mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung auf. Man findet also keine Aufspaltung beim CCl2H-CCl2-CHO (zu große Entfernung) oder beim CHCl2-CHCl2 (gleiche chemische Verschiebung). Hat ein Atom zwei gleichartige Nachbarn, so spaltet sein Signal wegen der verschiedenen Einstellmöglichkeiten der Nachbaratome in drei Linien (Triplet) mit den relativen Intensitäten 1:2:1 auf (Abbildung 6 b). Bei drei Nachbarn findet man eine Aufspaltung in vier Linien mit den relativen Intensitäten 1:3:3:1. Allgemein kann man sagen, dass ein Signal durch n Nachbaratome in n+1 Linien aufgespalten wird. Sind die Nachbaratome verschieden, so koppeln sie unabhängig voneinander. Bei n Nachbarn der einen und m der anderen Art findet man (n+1) • (m+1) Linien. So würde z.B. das Signal des mittleren Wasserstoffatoms in OHC-CHCl-CH3 (1+1) • (3+1) = 8 Linien geben. Die Größe der Spinkopplung, d.h. der Abstand zweier Banden in einem Multipllett ist unabhängig von der Feldstärke. Die Kopplungskonstante wird in Hertz angegeben und sie lässt sich unmittelbar dem Linienabstand entnehmen.

Die geschilderten einfachen Intensitätsverhältnisse (1:2:1, 1:3:3:1, usw.) treten nur dann auf, wenn der Unterschied in der chemischen Verschiebung der koppelnden Atome wesentlich größer ist als die Kopplungskonstante (etwa zehnmal größer oder mehr). Ist das nicht der Fall, so beobachtet man andere Intensitätsverhältnisse. Bei Systemen aus mehr als zwei Kernen werden solche Spektren recht kompliziert.

Neben der Bandenlage (chemische Verschiebung) und der Bandenaufspaltung (Spin-Spin-Kopplung) ist noch die Größe der Banden für die Beurteilung eines Spektrums von Bedeutung. Hier liegen die Verhältnisse sehr einfach. Die Signalgröße ist stets der Anzahl

der Atome proportional, d. h. also, die beiden Banden im Methanol verhalten sich genau wie 3:1, im Ethanol wie 3:2:1, wobei es ohne Bedeutung ist, ob die Banden als Einzellinien oder durch Spin-Spin-Kopplung als Multipletts erscheinen.

Es können einem Spektrum also drei Informationen entnommen werden. Die Lage der Banden gestattet Aussagen über die chemische Natur der verschiedenen Gruppen im Molekül, die Intensität gibt die Zahl der Atome in diesen Gruppen und die Spin-Spin-Kopplung zeigt, welche Gruppen einander benachbart sind. Die gleichen Phänomene und Gesetzmäßigkeiten, die hier an den Wasserstoffkernen besprochen wurden, findet man auch bei anderen Isotopen.

Kernspintomografie

Die Kernspintomografie (NMR-CT), auch Magnetresonanztomographie (MRT) oder Magnetic Resonance Imaging (MRI) genannt, ist praktisch eine FT-NMR mit Ortsinformation aus den untersuchten Objekten – Gegenständen, Tieren, Menschen.

Bleiben wir beim Menschen: Das Radiosignal kann außerhalb des Körpers gemessen werden. Es schwächt sich wie bekannt exponentiell mit der Zeit ab. Die Zeit, nach der 63 Prozent des Signals zerfallen sind, nennt man T2-Relaxationszeit (siehe auch unter Zwischentitel „Relaxation“ Seite M27). Diese Zeit hängt von der chemischen Umgebung des Wasserstoffs ab (Spin-Spin-Relaxation); sie ist für jede Gewebeart unterschiedlich. Tumorgewebe hat z. B. meist eine längere T2-Zeit als normales Muskelgewebe. Eine T2-gewichtete Messung stellt den Tumor darum heller als seine Umgebung dar.

Gibt man Impulse in abgestimmtem Rhythmus ein, sodass die Spins zum Zeitpunkt der Messung wieder genau in der gleichen Phase sind, dann hängt die Signalstärke nicht von der T2-Relaxationszeit ab, sondern von der Spin-Gitter-Relaxation (T1-Relaxationszeit, die Zeit, zu der die longitudinale Mag-

netisierung wieder 63 Prozent ihres Wertes vor der Anregung erreicht hat). Sie ist also ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der sich die ursprüngliche Längsausrichtung der Spins zum äußeren Magnetfeld wieder einstellt.

Die T1-Zeit ist ebenfalls gewebespezifisch, aber etwa 20 mal länger als die T2-Zeit. Die T1-Zeit von Wasser beträgt etwa 2,5 Sekunden. T1-gewichtete Messsequenzen erlauben wegen des stärkeren Signals eine bessere Ortsauflösung, aber einen geringeren Gewebekontrast als T2-gewichtete Bilder. Eine klinische MRT-Untersuchung umfasst im allgemeinen stets T1- und T2-gewichtete Bildserien in mindestens zwei räumliche Ebenen.

Ortskodierung

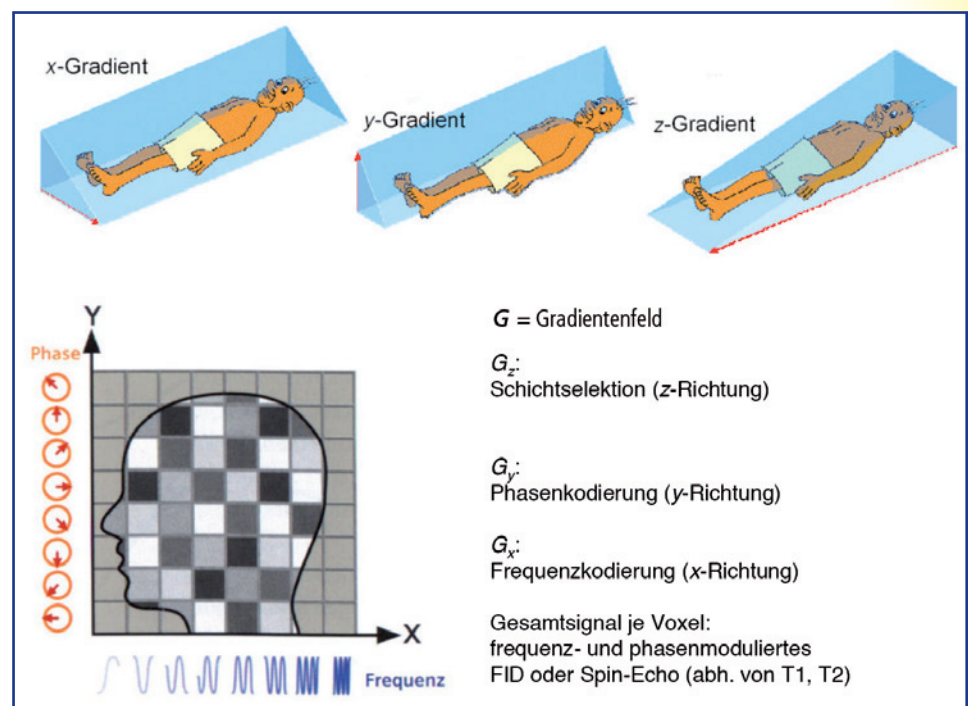
Um die Signale den einzelnen Volumenelementen (Voxel) des untersuchten Körpers zuzuordnen zu können, setzt man linear ortsabhängige Magnetfelder (Gradientenfelder) ein. Auf diese Weise erhält man eine Ortsabhängigkeit der Signale (Abbildung 7).

Bei der MRT verwendet man drei Gradientenfelder: Ein Gra-

dient liegt bei der Anregung an und stellt sicher, dass nur eine einzelne Schicht des Körpers die passende Larmor-Frequenz besitzt, also nur die Spins dieser Schicht ausgelenkt werden (Schichtselektionsgradient). Ein zweiter Gradient quer zum ersten wird nach der Anregung kurz eingeschaltet und bewirkt eine kontrollierte Dephasierung der Spins, sodass in jeder Bildzeile die Präzession der Spins eine andere Phasenlage hat (Phasenkodiergradient). Der dritte Gradient wird während der Messung rechtwinklig zu den beiden anderen geschaltet. Er sorgt dafür, dass die Spins jeder Bildspalte eine andere Präzessionsgeschwindigkeit haben, also eine andere Larmor-Frequenz senden (Auslesegradient, Frequenzkodiergradient).

Alle drei Gradienten zusammen bewirken also eine Kodierung des Signals in drei Raumebenen. Das empfangene Signal gehört zu einer bestimmten Schicht des Körpers und enthält eine Kombination aus Frequenz- und Phasenkodierung, die der Computer mit einer Fourier-Transformation in ein zweidimensionales Bild umrechnen kann. RK

Abbildung 7: Diese Grafik nach Prof. Klaus Lehnertz, Uni Bonn, zeigt oben, wie man Magnetfeld-Gradienten auf zu untersuchende Menschen im MRT anlegen kann. Unten ist die Art der Signalselektion skizziert.



Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Mehrere richtige Antworten pro Frage sind möglich.

- 1** Was lässt sich mit der NMR bestimmen?
A Zahl von Elektronen in einem Molekül.
B Zahl von Wasserstoffatomen in einem Molekül.
C Elektronendichte um einen Atomkern.
D Atomdichte in einem Molekül.
E Kohlenstoffbindungen in einem Molekül
- 2** Was ist zwingende Voraussetzung für die Aufnahme eines NMR-Spektrums?
A Das untersuchte Molekül enthält Atomkerne mit ungerader Protonenzahl.
B Das untersuchte Molekül enthält Kerne mit ungerader Nukleonenzahl.
C Sowohl die Protonenzahl als auch die Neutronenzahl mindestens eines Atoms im untersuchten Molekül ist ungerade.
D Die Protonenzahl oder die Neutronenzahl mindestens eines Atoms im untersuchten Molekül ist gerade.
E Alle Kerne im untersuchten Molekül haben eine gerade Ordnungszahl.
- 3** Welches Atom ist NMR-aktiv?
A ^1H .
B ^{12}C .
C ^{13}C .
D ^{16}O .
E ^{17}O .
- 4** Welche Aussage stimmt für ein Molekül in einem Magnetfeld?
A Das magnetische Moment eines Atomkerns ist gequantelt.
B In einem äußeren Magnetfeld sind die Spins eines Atomkerns willkürlich ausgerichtet.
C Die Spins eines Atomkerns ändern ihre Ausrichtung nicht.
D Zwischen Ausrichtungen von Kernspins in einem äußeren Magnetfeld besteht ein Energieunterschied.
E In einem stärkeren Magnetfeld
- ist die Energiedifferenz zwischen Ausrichtungen der Kernspins höher.
- 5** Wovon hängt die Resonanz von Wasserstoffatomen in einer organischen Verbindung ab?
A Vom äußeren Magnetfeld.
B Von der chemischen Umgebung.
C Von der eingestrahlten Energie.
D Von der Zahl der Kohlenstoffatome in der Verbindung.
E Von der Zahl der Wasserstoffatome in der Verbindung.
- 6** Warum gibt man zu organischen Proben für die NMR Tetramethylsilan (TMS)?
A TMS ist chemisch weitgehend inert.
B TMS ist ein hervorragendes Lösungsmittel für organische Verbindungen.
C TMS dient als interner Standard für die Resonanz.
D TMS hat Methylgruppen, in denen die Wasserstoffatome eine sehr geringe Elektronendichte haben.
E TMS hat eine chemische Verschiebung von 100.
- 7** Wie viele Signale hat ein ^1H -NMR-Spektrum von Essigsäure-n-propylester ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$)?
A Zehn.
B Eins.
C Vier.
D Fünf.
E Zwei.
- 8** Was sagt die Fläche unter einem NMR-Signal aus?
A Sie ändert sich mit der Temperatur.
B Sie liefert die Genauigkeit der Messung.
C Sie ändert sich mit der Zahl der Wasserstoffatome in der Verbindung.
D Sie liefert Größe der Atome, die dieses Signal erzeugten.
E Sie liefert die relative Zahl der
- für dieses Signal verantwortlichen Kerne.
- 9** Welche Kopplungen zeigt Essigsäure-n-propylester ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$) in der ^1H -NMR?
A Ein Singulett, zwei Triplets, ein Sextett.
B Zwei Triplets, zwei Dupletts.
C Fünf Quintetts.
D Ein Quartett, ein Singulett.
E Zehn Singulets.
- 10** Ein NMR-Spektrum zeigt zwei Singulett-Signale mit Integralen im Verhältnis von 1 : 9. Um welche Verbindung handelt es sich?
A Ethanol.
B 2-Methyl-2-propanol.
C 1-Butanol.
D 2-Methyl-1-propanol.
E Isobutanol.
- 11** Was lässt sich über Lösungsmittel in der NMR organischer Moleküle sagen?
A TMS ist das Standardlösungsmittel.
B Chloroform ist ein gutes Lösungsmittel für organische Substanzen in der NMR.
C Man sollte auf Lösungsmittel verzichten.
D Deuteriertes Chloroform wird häufig genutzt.
E Chloroformspuren in deuteriertem Chloroform können als Standard dienen.

Lösungen zu Seite M24 (CLB 4/2009):

1 A, E; 2 B, C, D; 3 A, B, C, D;
 4 B, D; 5 A, C; 6 E; 7 A, B, C;
 8 B, C, E; 9 C; 10 A, B, C, D;
 11 C; 12 B, D, E; 13 B, C, D;
 14 A, B, C, E; 15 A, B, D;.

(Lösungen zu den Fragen hier finden Sie in CLB 06/2009 sowie auf www.clb.de)

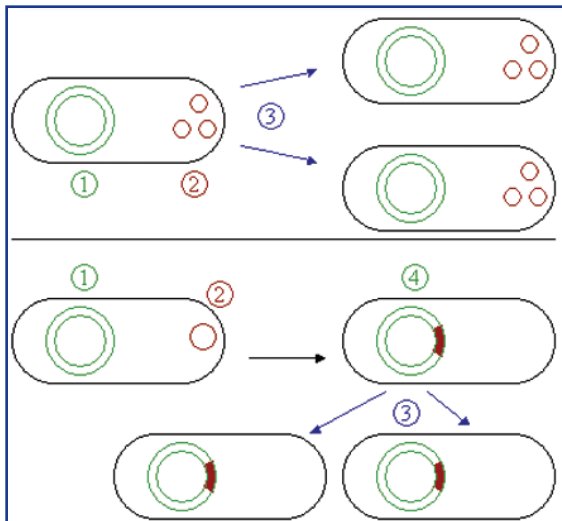


Abbildung 7: Vergleich von nicht integrierenden Plasmiden (oben) und Episomen (unten). (1): Chromosomale DNS (grün), (2) Plasmide (rot), (3) Zellteilung, (4) Chromosomale DNS mit integrierten Plasmiden (Magnus Manske).

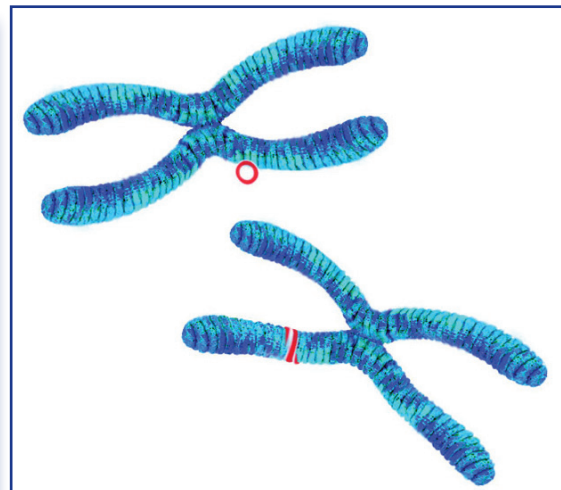


Abbildung 8: Schematische Darstellung zweier Chromosomen (blau) mit fremden DNS-Elementen (rot)
 Unten: Viele Viren und die klassischen Genfährten für die Gentherapie bauen sich in das Wirts-Chromosom ein und werden fester Bestandteil von ihm.
 Oben: Episome, kleine Ringe aus DNS, lagern sich nur von außen an bestimmten Ankermolekülen des Chromosoms an, ohne die Gene innerhalb des Chromosoms zu schädigen (Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig).



und ohne Verwendung von Viren mit Hilfe von Transposonen, springenden DNS-Abschnitten, in embryonale Hautzellen eingeschleust hatten. Nach erfolgter Reprogrammierung verwendeten sie, um die nicht mehr benötigten vier Gene zu entfernen, die Genscheren, mit denen Transposone sich selbst aus dem Erbgut herauszuschneiden. Es blieben jedoch Spuren der Manipulation im Genom zurück, welche die ipSZ für therapeutische Zwecke wertlos machten. Auch das kanadische Verfahren war nicht perfekt. Nagy et al. hatten mit ihrem piggyBac-Transposon/Transposase-System zwar perfekte Gen-Scheren, dafür schlugen sie sich mit dem Problem herum, wie sie den Einbau der vier Gene, die sie einzeln verabreicht hatten, vollständig rückgängig machen konnten. Der große Durchbruch für beide Teams kam, als sie ihre Methoden verschmolzen und Genkassette und piggyBac-Transposon mit den spurenlos arbeitenden Scheren zusammenfassten. [11]

Der Hunger nach pluripotenten Zellen ist gewaltig. Zu verlockend sind die Versprechungen, für kranke Zellen oder verschlissene Gewebe und Organe Ersatz zu beschaffen. Mediziner, Grundlagenforscher und Pharmazeuten verlangen nach den Alleskönnern. Sie wollen aus ihnen z. B. Zelllinien kranker Menschen herstellen und in vitro daran studieren, wie sich die Leiden entwickeln, welche Vorgänge ihnen zugrunde liegen, um schließlich auch neue Medikamente zu finden und an den Zellen zu erproben. Auf weitere Entwicklungen und

Erfolge um die pluripotenten Stammzellen können wir also gespannt bleiben.

Genfährten oder Vektoren

Die Übertragung genetischen Materials von einer Zelle zu einer anderen ist in der Natur nichts Ungewöhnliches. Wir kennen daher verschiedene Wege des Gen-Transfers, am bekanntesten ist die Übertragung durch Viren und Bakterien-befallende Bakteriophagen oder durch ringförmige Plasmiden, mit denen Bakterien zusätzliche Gene austauschen und so neue Fähigkeiten verbreiten.

Episome sind Einheiten genetischen Materials und enthalten mehrere Gene. Sie gelangen von außerhalb z. B. durch einen Virus in die Zelle. Für die Zelle sind sie nicht notwendig. Episome wurden in Bakterien studiert. Sie vermehren sich autonom im Zellplasma, können sich aber auch an einem Chromosom des Wirts verankern oder in ein Chromosom eingliedern, in den beiden letzten Fällen werden sie zusammen mit den Chromosomen vielfältig und an die Tochterzellen weitergegeben. (Abbildungen 7 und 8). Zu den Episomen zählen Viren, Einschubsequenzen und Transposone.

Transposone sind DNS-Abschnitte, die sich natürlicherweise im Erbgut ein- und ausbauen und daher auch springende Gene genannt werden. Man nutzt sie, um Erbinformation, auch zusätzliche einzuführen und zu verändern oder um Marker-Gene aus einem gentechnisch veränderten Organismus

wieder herauszuschneiden. Das Transposon PiggyBac wurde ursprünglich in Insekten gefunden und hat sich wegen seiner Stabilität und vielseitigen Verwendbarkeit auch in Zelllinien von Maus und Mensch bewährt. Bei der Gewinnung von ipSZellen wird vor allem geschätzt, dass es keine Spuren der Manipulation hinterlässt. Da es sich in Gene einbauen kann und sie dadurch funktionsunfähig macht, ist PiggyBac auch ein ideales Werkzeug zur systematischen Untersuchung von Genfunktionen.

Einschubsequenzen lassen sich nicht mit Extragenen versehen. Sie haben nur die Informationen, die nötig sind, sich selbst in die chromosomale DNS einzufügen.

Plasmide enthalten wie Episome mehrere Gene. Sie vermehren sich selbständig in der Zelle und werden unter Bakterien ausgetauscht. Wie Transposone nehmen sie auch zusätzliche Gene auf, können sich aber anders als Episome nicht mit Chromosomen verbinden. [12]

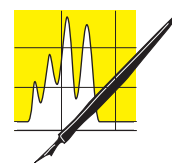
Bei dem Begriff Episom sind aber auch Abweichungen festzustellen: Einige Wissenschaftler benutzen ihn nur für extrachromosomal vorkommende Gen-Einheiten, andere koppeln damit die Bedingung der eigenständigen Vermehrung und sehen in Episomen ein Analogon zu den Plasmiden bei Bakterien.

CLB

Literatur

- [1] J. A. Thomson et al., Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science* 282 (1998) 1145–1147
- [2] K. Takahashi, S. Yamanaka, Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors, *Cell* 126 (2006) 663-76
- [3] T. Aoi, K. Yae, M. Nakagawa, T. Ichisaka, K. Okita, K. Takahashi, T. Chiba, S. Yamanaka, Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. *Science* 321 (2008) 699-702
- [4] J.B. Kim, H. Zaehres, G. Wu, L. Gentile, K. Ko, V. Sebastiano, M. J. Araúzo-Bravo, D. Ruau, D. W. Han, M. Zenke, H. R. Schöler, Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors, *Nature* 454 (2008) 646-650
- [5] B.W. Carey, S. Markoulaki, J. Hanna, K. Saha, Q. Gao, M. Mitalipova, R. Jaenisch, Reprogramming of murine and human somatic cells using a single polycistronic vector, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106 (2009) 157-162
- [6] M. Stadtfeld, M. Nagaya, J. Utikal, G. Weir, K. Hochedlinger, Induced Pluripotent Stem Cells Generated Without Viral Integration, *Science* 322 (2008) 945-949, DOI: 10.1126/science.1162494
- [7] K. Okita, M. Nakagawa, H. Hyenjong, T. Ichisaka, S. Yamanaka, Generation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Without Viral Vectors, *Science* 322 (2008) 949-953 DOI: 10.1126/science.1164270
- [8] Y. Shi, C. Despots, J.T. Do, H.S. Hahm, H.R. Schöler, and S. Ding, Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic Fibroblasts by Oct4 and Klf4 with Small-Molecule Compounds, *Cell Stem Cell* 3 (2008) 568-574, doi:10.1016/j.stem.2008.10.004
- [9] Hongyan Zhou, Shili Wu, Jin Young Joo, Saiyong Zhu, Dong Wook Han, Tongxiang Lin, Sunia Trauger, Geoffery Bien, Susan Yao, Yong Zhu, Gary Siuzdak, Hans R. Schöler, Lingxun Duan, Sheng Ding, Generation of Induced Pluripotent Stem Cells Using Recombinant Proteins, *Cell Stem Cell*, Online-Vorabveröffentlichung, 23. April 2009, DOI 10.1016/j.stem.2009.04.005
- [10] D. Huangfu, K. Osafune, R. Maehr, W. Guo, A. Eijkelenboom, S. Chen, W. Muhlestein, Douglas A Melton, Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2, *Nature Biotechnology* 26 (2008) 1269-1275 doi:10.1038/nbt.1502
- [11] K. Kaji, K. Norrby, A. Paca, M. Mileikovsky, P. Mohseni & K. Woltjen, Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors, *Nature* 458 (2009) 771-775, doi:10.1038/nature07864
- [12] <http://science.jrank.org/pages/2548/Episomes.html>
- [13] K. Hochedlinger, R. Jaenisch, Nuclear reprogramming and pluripotency, *Nature* 441 (2006) 1061-1067

Hirn-Doping als Unterrichtsthema



AUFSÄTZE

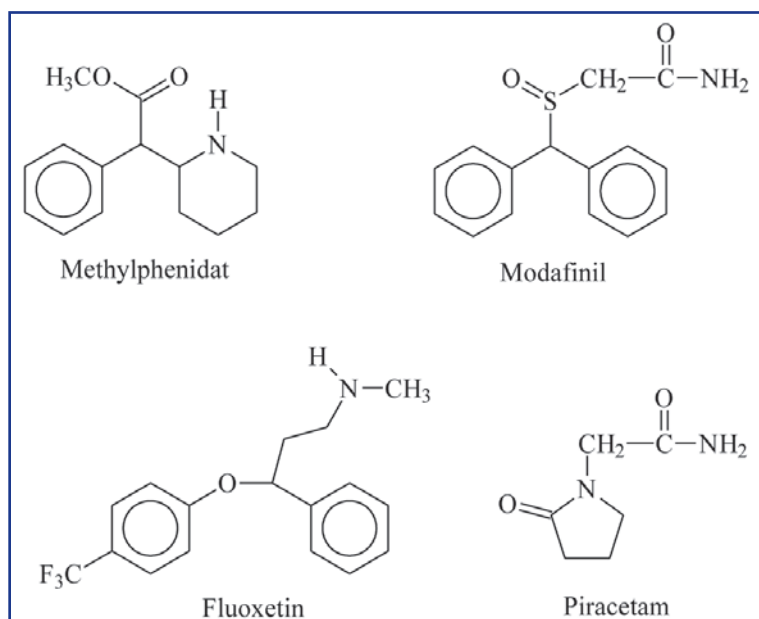
Martin Holfeld, Homberg, und Volker Wiskamp, Darmstadt

Mit „Hirndoping“ bezeichnet man Versuche, durch pharmazeutische Mittel die Leistung des Gehirns zu erhöhen. Insbesondere will man schnellere Lernfähigkeiten und eine möglichst lange Wachphase erreichen. Gerade Schüler und Studenten unterliegen in Zeiten von Prüfungsvorbereitungen der Versuchung, solche Substanzen missbräuchlich einzunehmen. Militärstrategen hingegen wünschen sich entsprechende Leistungen – und Substanzen – für Soldaten. Im Folgenden werden die gebräuchlichsten davon in chemischer Struktur und Synthese vorgestellt.

Berichte in Tageszeitungen und Journalen über Hirndoping nehmen zu (z. B. [1-3]). Und man muss nicht lange im Internet surfen, um zu dem Thema ernstgemeinte oder fiktive, auf jeden Fall aber schockierende Aussagen wie diese zu finden (hier gekürzt wiedergegeben):

- „Gerade in der Ära der Globalisierung könnten Lernpillen der Bundesrepublik helfen, im internationalen Standortwettbewerb besser zu bestehen. Deutschland ist arm an Bodenschätzen, umso wichtiger für die Volkswirtschaft ist die geistige Leistungsfähigkeit der Nation.“ [4]
- „Bei künftigen Bewerbungsgesprächen wird dem Bewerber gesagt: Wir erwarten von unseren Angestellten vollen Einsatz, der liegt heute bei 60 bis 70 Wochenstunden. Aber wir erwarten auch, dass Sie bereit sind, Mittel zu schlucken, die Ihre Produktivität erhöhen. Wir wollen Sie nicht dazu zwingen, aber es würde vielleicht Ihre Chancen steigern, angestellt zu werden, wenn Sie dazu bereit sind.“ [5]
- „Auf einer Pressekonferenz gab die Neuropsychologin und Leibnizpreisträgerin des Jahres 2010, Rita Lien, bekannt, sie nehme seit Jahren Hirndopingmittel ein. Frau Lien bot an, den mit mehreren Millionen Euro dotierten Forschungspreis zurückzugeben. Die meisten ihrer bahnbrechenden Arbeiten seien unter dem Einfluss von Wachmachern und konzentrationsfördernden Mitteln entstanden; nur so habe sie dem ungeheuren Druck standhalten können, in immer kürzerer Zeit neue Ergebnisse produzieren und große Summen Drittmittel einwerben zu müssen.“

Abbildung 1: Strukturformeln der Hirn-Dopingmittel Methylphenidat, Modafinil, Fluoxetin und Piracetam.



Holfeld



Wiskamp

Die Autoren

Dr. **Martin Holfeld**, Chemie- und Sportlehrer am Theodor-Heuss-Gymnasium in Homberg; Dr. **Volker Wiskamp**, Professor für Chemie an der Hochschule Darmstadt, Fb. Chemie und Biotechnologie.

Die Forscherin entschuldigte sich bei ihren Mitarbeitern, der Universität sowie der Öffentlichkeit und erklärte ihren Rückzug aus der Wissenschaft.“ [6]

So wie im Sport „höher – weiter – schneller“ offensichtlich ohne unerlaubte Hilfsmittel kaum noch realisierbar ist, bahnt sich auch im Arbeitsleben an, dass Spitzenleistungen besondere „Muntermacher“ erfordern, die effektiver wirken als der gesellschaftlich akzeptierte Kaffee.

Bevor wir anfangen, „Brave New World Revisited“ zu schreiben und ein Weltbild zu entwerfen, in dem die Forscher nicht mehr dem Humboldtschen Ideal an-

hängen, sondern Rivalen im Kampf um Ruhm und Ehre sind, in dem der Studienkommilitone kein solcher, sondern lediglich ein Konkurrent um den zukünftig raren Arbeitsplatz und in dem der Arbeitskollege kein Partner im Team ist, sondern abgehängt und als erster in die Arbeitslosigkeit geschickt werden muss, möchten wir Vorschläge unterbreiten, wie das Thema Hirn-Doping in den Chemieunterricht integriert werden kann, um dort mit jungen Erwachsenen den Wahnsinn einer sich selbst beschleunigenden Zeit zu reflektieren, sie davor zu schützen und ihnen einfach als Mentor zur Verfügung zu stehen.

Vier relativ oft zweckentfremdet verwendete pharmazeutische Wirkstoffe werden im Folgenden mit ihren Formeln (Abbildung 1), Wirkungsweisen und zwei ausgewählten Synthesen vorgestellt.

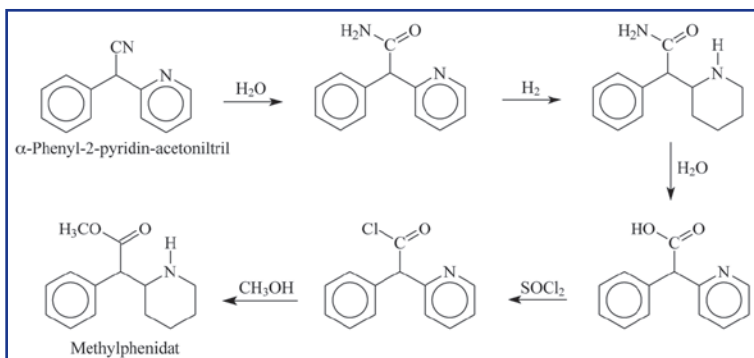


Abbildung 2: Schema zur Synthese von Methylphenidat [8].

Abbildung 3: Strukturformeln der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin sowie ihre Leitstruktur.

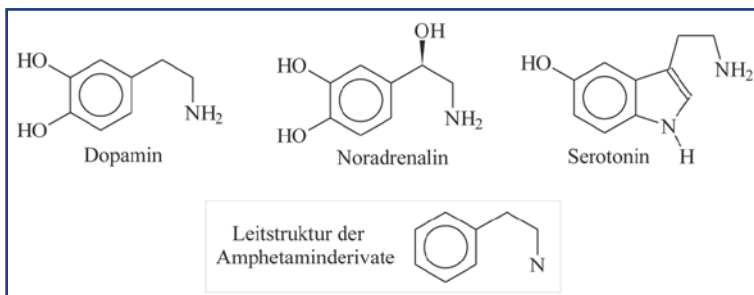
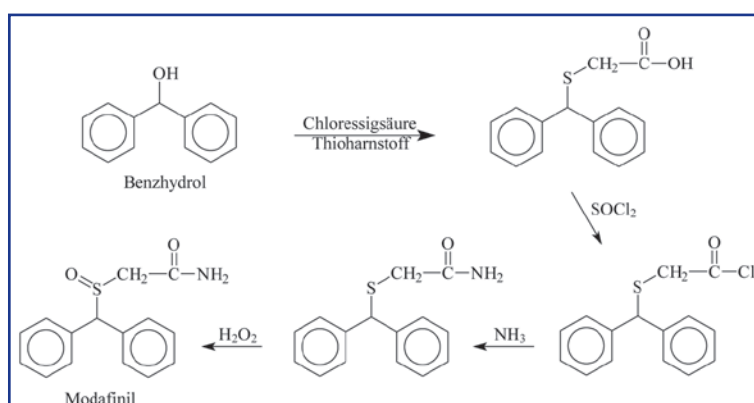


Abbildung 4: Schema zur Synthese von Modafinil [9].



Methylphenidat

Recht häufig wird das Arzneimittel Methylphenidat (zur Synthese siehe Abbildung 2), das vor allem unter dem Markennamen Ritalin bekannt ist, missbraucht. Therapeutisch findet es insbesondere Anwendung bei der Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Es gibt schwache Hinweise darauf, dass Methylphenidat bei nicht kranken Menschen deren Wachheit und Konzentrationsfähigkeit fördert und in hoher Dosierung auch euphorisierend wirkt. Dies mag für manchen Schüler oder Studenten, der in kurzer Zeit eine riesige Stoffmenge für eine Klausur lernen muss, attraktiv sein. Methylphenidat ist wie die Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin (Abbildung 3) ein Derivat des 1-Amino-2-Phenylethans (zur Diskussion von Leitstrukturen siehe [7]) und bewirkt, dass diese länger im synaptischen Spalt – dessen Funktionsweise wird erklärt, sofern sie nicht schon aus dem Biologieunterricht bekannt ist – zwischen den einzelnen Nervenzellen verbleiben und es so zu vermehrten Signalsendungen, also höherer Hirnaktivität, kommt.

Modafinil

Das zweite zum Hirn-Doping gerne missbrauchte Medikament ist Modafinil (zur Synthese siehe Abbildung 4), welches regulär gegen zwanghafte Schlafanfalle eingesetzt wird. Es steigert Wachheit und Aufmerksamkeit, weil es ähnlich wie Methylphenidat die Entfernung von Noradrenalin auf dem synaptischen Spalt verlangsamt. (Im Sport steht Modafinil auf der Liste der verbotenen Substanzen. Eine prominente Doping-Sünderin war die Sprint-Weltmeisterin Kelli White.)

Fluoxetin

Da sich in Schule, Studium und Beruf gestresste Menschen oft unglücklich fühlen, sind sie leicht versucht, Antidepressiva wie Fluoxetin, eher unter den Handelsnamen Prozac oder Fluctin bekannt, zu nehmen.

Das sind Stoffe, die verhindern, dass die Wirkung von Serotonin (Abbildung 3), dem so genannten Glückshormon, zu rasch nachlässt.

Piracetam

Ein viertes Medikament, das häufig missbraucht wird, ist Piracetam. Es wirkt u. a. gegen Gedächtnis-, Konzentrations- und Denkstörungen und wird deshalb bei Demenz-Erkrankung (aber nicht gegen die Alzheimer-Krankheit) verschrieben. Sein Wirkungsspektrum klingt für Hirn-Doper durchaus vielversprechend.

Piracetam ist das Lactam eines Derivates der α -Aminobuttersäure. Diese wirkt allerdings anders, und zwar als Beruhigungsmittel. In diesem Zusammenhang muss betont werden, wie irrsinnig und gleichzeitig traurig es ist, dass viele Menschen, die sich tagsüber und bis spät in die Nacht hinein mit den hier beschriebenen Muntermachern dopen, dann Beruhigungs- und Schlafmittel nehmen (müssen), um wieder zur Ruhe zu kommen.

Zum Schluss

Übrigens: Hirn-Doping ist nicht neu. Schon der Yeah-Yeah-Yeah-Urschrei der Beatles soll unter dem Einfluss von Preludin (Abbildung 5), einer amphetaminähnlichen und in den sechziger Jahren beliebten Aufputschdroge, zustande gekommen sein [3]. Da kann man – mit den Beatles – nur sagen: „Help!“ **CLB**

Literatur

- [1] J. Maier, Eine Pille für eine Eins, Die Zeit Nr. 52, Rubrik: Wissen, 17.12.2008
- [2] A. Loll, S. Baltzer, Mit Ritalin durch die Prüfung, Frankfurter Allgemeine Zeitung, Rubrik: Beruf und Chance, 1.11.2008
- [3] S. Donner, Hirndoping – lassen Sie's lieber, Bild der Wissenschaft 2009, Heft 4, S. 24-31

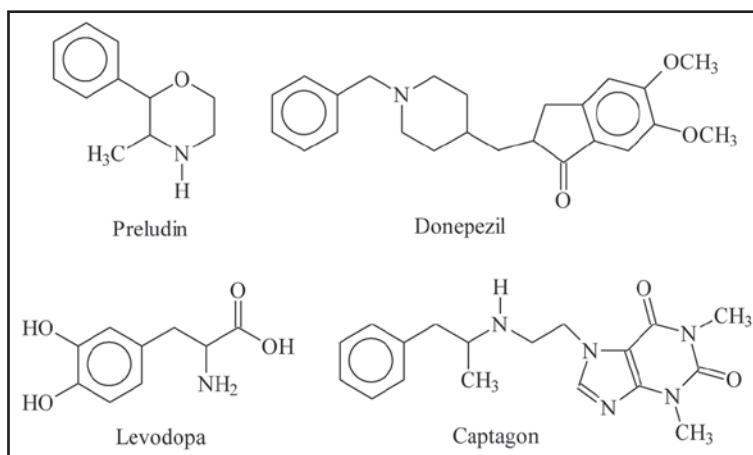


Abbildung 5: Preludin (Stimulanz) und drei weitere als „Neuro-Enhancer“ häufig missbrauchte Medikamente – Donepezil (Alzheimer-Medikament), Levodopa (Parkinson-Medikament) und Captagon (Antidepressivum) [10].

- [4] <http://www.spiegel.de/schulspiegel/wissen/0,1518,464131,00.html>
- [5] <http://www.3sat.de/3sat.php?http://www.3sat.de/kulturzeit/themen/121325/index.html>
- [6] <http://www.gehirn-und-geist.de/artikel/966321&z=798884>
- [7] V. Wiskamp, M. Holfeld, W. Proske, Leitstrukturen, CLB (Beilage Memory) 59 (2008), Heft 2, M10-M11
- [8] <http://www.drhuewer.de/ads/medikamente/RITAMONO.pdf>
- [9] <http://wapedia.mobi/de/Modafinil>; A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, Pharmaceutical Substances, Thieme Medical Publishers 2001
- [10] Nähere Informationen zu den Medikamenten findet man rasch im Internet (Eingabe der entsprechenden Namen).

Kaffee, Gewürze & Consorten

Georg Schwedt, Bonn



Abbildung 1: An einer der Brücken über den Zollkanal bzw. über den Wandrahmsfleet informiert eine Tafel über die Entwicklung „Von der Speicherstadt zur Kontorhauscity“ (Fotos: Schwedt).

Mit dem Slogan „Kaffee, Tee & Consorten“ wirbt das Speicherstadtmuseum der Hansestadt. Zu den *Consorten* zählen viele andere Produkte – wie Kautschuk und auch die Gewürze im eigenständigen Spicy's Gewürzmuseum, Am Sandtorkai, ebenfalls in der traditionsreichen Speicherstadt gelegen. Beide Museum werden zusammen mit der Geschichte der Hamburger Speicherstadt aus der Sicht eines Chemikers vorgestellt.



Der Autor

Der Buchautor und Mitherausgeber der CLB, Prof. Dr. Georg Schwedt, war von 1987 bis zu seiner Emeritierung 2006 Professor für Anorganische und Analytische Chemie an der Technischen Universität Clausthal. Jetzt lebt er in Bonn und widmet sich in vielfacher Weise der Aufgabe, die Naturwissenschaften den Menschen nahe zu bringen.

Die Hamburger Speicherstadt

Auch nach der Gründung des Deutschen Reiches 1871 hatte Hamburg seine Unabhängigkeit weitgehend behaupten können. Dem Stadtstaat wurde das Vorrecht zugestanden, selbst über den Zeitpunkt seiner Eingliederung in das deutsche Zollgebiet zu entscheiden. [1] Unter dem Druck des Reichkanzlers Otto von Bismarck unterzeichnet der Senat 1881 einen Zollanschlussvertrag, der die wirtschaftlichen Interessen weitgehend berücksichtigte – mit dem Recht einen Freihafebezirk einzurichten. Hamburger Kaufleute behielten damit das Privileg, quasi in eine Enklave Importgüter zollfrei einführen, lagern und veredeln zu dürfen. Vierzig Prozent der Kosten für bauliche Maßnahmen wurden Hamburg vom Reich zugesagt. Am 15. Oktober 1888 wurde der Zollanschluss vollzogen – der Bau der Speicherstadt war weitgehend vollendet. Dafür musste ein malerisches Altstadtviertel auf den Kehrwieder-Wandrahm-Inseln aus dem 17. und 18. Jahrhundert, in dem bis zu 16 Tausend Menschen lebten, weichen.

Es entstand die im 21. Jahrhundert wiederum malerisch wirkende Speicherstadt mit Gebäuden auf Eichenpfählen auf einer Länge von 1,5 km. Sie wurde im Zweiten Weltkrieg 1943/44 zu 50 Prozent zerstört, von 1946 bis 1967 wieder aufgebaut und erfährt heute nochmals eine Wandlung zu Büros (Abb. 1) und auch Luxuswohnungen. 2003 begann eine neue Ära mit der Ausgliederung der Speicherstadt und des Gebiets der neu entstehenden HafenCity aus dem Freihafen.

Abbildung 2: Das charakteristische Bild der Speicherstadt mit ihren hohen Backsteinbauten als ehemalige Speicher am Wandrahmsfleet.



Über 300 Firmen – von Agenturen über Kanzleien bis zu Modefirmen – sind heute im so genannten Bindeglied zwischen Innenstadt und der wachsenden HafenCity ansässig geworden. Charakteristisch sind aber noch immer die Backsteingebäude am so genannten Zollkanal, der 1887 aus dem Dovenfleet und Mühlenfleet entstanden ist, bzw. an den Fleeten wie dem Wandrahmsfleet (Abb. 2). Geblieben ist in der Speicherstadt der traditionelle hamburgische Kaffeehandel und die Funktion des weltweit bedeutendsten Handelsplatzes für Orientteppiche.

Das Speicherstadtmuseum

Im 100 Jahre alten Block R, einem typischen Speicher am St. Annenufer 2, ist auf dem 3. Boden (= 3. Stockwerk) das Speicherstadtmuseum untergebracht (Abb. 3). Das Museum (ab 1995) entstand aus einer Ausstellung zum Thema „Speicherstadt – Baudenkmal und Arbeitsort seit 100 Jahren“ 1988/89 des Museums für Arbeit (ebenfalls besuchenswert, in Barmbeck an der S/U-Bahnstation). In ihm wird nicht nur die Geschichte der Speicherstadt mit zahlreichen Fotos und Dokumenten vorgestellt. Hier finden auch Kaffee-, Kakao- und Teeverkostungen statt – im Museumcafé „Kaffeeklappe“ (früher Bezeichnung für die Kantinen der Hafendarbeiter). Tee und Kaffee gehörten zu den wichtigen Handels- und Lagergütern. 1887 wurde in der Hamburger Speicherstadt die weltweit drittgrößte Kaffeebörse eröffnet. Im Block O am Sandtorkai haben auch heute noch international bedeutende Kaffeehändler ihr Quartier.

Interessante Exponate mit umfangreichen Informationen sind u.a. eine Kaffeeröstmaschine (Abb. 4) und dazu auch weitere Details über die Kaffeelagerung im der Speicherstadt. Kaffeesäcke, Teekisten, Tabakfässer und Kautschukballen (Abb. 5) stellen interessante Schwerpunkte

Abbildung 3: Das Gebäude Block R, in dem sich das Speicherstadtmuseum befindet – mit der Rückseite zum Wandrahmsfleet und der Vorderseite zum St. Annenufer – zwischen Wandbereiter- und Kannengießerortbrücke.



Abbildung 4: Klassische Kaffeeröstmaschine im Speicherstadtmuseum.

des Museums und des Handels dar. Der Besucher erfährt darüber hinaus über die Bedeutung der Quartiersleute als selbstständige Lagerhalter, über einen speziellen Beruf, der seit 1693 nachweisbar ist. Ihre Aufgabe war es, im Auftrag Dritter hochwertige Importgüter wie Kaffee, Tee oder auch Gewürze (s. weiter unten) einzulagern, zu begutachten, zu sortieren (www.speicherstadtmuseum.de).

Weitere Ausstellungsschwerpunkte sind typische Arbeitsgeräte (wie auch beispielsweise ein Gerät zum Verlesen von Kaffeebohnen) und vor allem zahlreiche Warenproben, die insgesamt ein Bild von der Arbeit in den Quartiermanns-



AUFsätze

Abbildung 5: Exponate zum Kautschuk und Fass als Transportmaterial.





Abbildung 6: Auswahl an Gewürzen vor Bildtafeln zur Herkunft, Gewinnung und Verarbeitung im Spicy's Gewürzmuseum.

firmen und Kontoren vermitteln. Die Bau- und Nutzungsgeschichte sowie die Entwicklung des Transportes der Waren zu den Speichern (mit so genannten Ewern oder Schuten = Lastkähnen und dem Beruf des Ewerführers) werden anhand zahlreicher Fotos und Dokumente dargestellt.

Das Gewürzmuseum

Am Sandtorkai 32, ebenfalls in einem historischen Speicher, befindet sich Spicy's Gewürzmuseum (www.spicys.de) – mit „spicy“ engl würzig, gewürzt. 1991 wurde es zunächst in der Nähe der Mundsburg gegründet, 1993 bezog es die jetzigen Räume auf dem 2. Boden eines typischen Speicherhauses am Zollkanal. Hamburg gilt auch heute noch als der drittgrößte Gewürzumschlagplatz der Welt. Der Themenkreis dieses weltweit einmaligen Spezialmuseums mit einer Fläche von etwa 350 Quadratmetern umfasst etwa 900 Expo-

Abbildungen 7: Gewürzmühlen mit Pfeffersäcken zum Thema „...dahin wo der Pfeffer wächst“ in Spicy's Gewürzmuseum.



nate aus fünf Jahrhunderten Gewürzgeschichte, von der Herkunft, dem Anbau bis zum Fertigprodukt (Abb. 6) mit den dazwischen liegenden Handelswegen und den Verarbeitungsprozessen., die an zahlreichen ausgestellten Maschinen – u.a. Gewürzmühlen (s. Abb. 7) – anschaulich vermittelt werden. Bereits beim Betreten des Gebäudes werden die Besucher von den Gewürzaromen geleitet. Auf dem Rundgang können über 50 Rohgewürze in die Hand genommen, zerrieben und nach ihrem Geruch kennen gelernt werden. Zu vielen Gesichtspunkten der Gewürze, auch zur Chemie, findet der Besucher detaillierte Informationen. [2] Ihm wird auch folgender Tipp gegeben: „Gewürze und Kräuter entfalten ihren Geruch, wenn sie in irgendeiner Form gerieben oder zerkleinert werden. Erst dann setzen sich die ätherischen Öle frei. Also zerreiben Sie eine kleine Menge zwischen Ihren Fingern.“

Als Beispiel einer Verfälschung wird in einem speziellen Schaukasten der sehr teure Safran vorgestellt, der u.a. mit Extrakten aus Gelbwurz (Kurkumin) bzw. Saffor (Färberdistel) „gestreckt“ wurde. Zur Geschichte erfährt man, dass die Römer Gewürze wie Pfeffer, Zimt und Ingwer durch die Araber, die Germanen erst durch die Römer kennen lernten. Im Mittelalter war der Gewürzhandel vor allem von Pfeffer in den Händen der Araber und Venezianer. Nach der Entdeckung des direkten Seeweges nach Indien durch Vasco da Gama 1503 ging das Monopol an die Portugiesen, im 17. Jahrhundert an die Niederländer und ab 1795 an die Briten.

Für den Besuch des Gewürzmuseums wird ein Rundgang vorgeschlagen, der mit Bildern vom Gewürz-anbau und mit historischen Maschinen beginnt und an den zahlreichen Rohprodukten vorbei bis an die Gewürzwand einer bekannten Gewürz-firma führt, wo die in allen Supermärkten angebotenen Fertigprodukte zu sehen sind.

Wer einen Rundgang durch die Speicherstadt unternimmt, sollte auch das Deutsche Zollmuseum (Alter Wandrahm 16, www.museum.zoll.de) im alten Zollamt „Kornhausbrücke“ besuchen, in dem Zollgeschichte vom Altertum bis zur Gegenwart anhand von etwa tausend Ausstellungsstücken dargestellt wird.

CLB

Literatur

- [1] Lange, Ralf und Michael Batz: Speicherstadt – Ein Viertel zwischen Tradition und Vision, (Hrsg. Thomas Hampel), Elbe & Flut Edition, Christians Verlag, Hamburg 2002
- [2] Schwedt, Georg: In historische Kochtöpfe geschaut – Museen zur Geschichte der Lebensmittel: Das Gewürzmuseum in der Hamburger Speicherstadt, Deutsche Lebensmittel-Rundschau 103 (2007), 20-21

Die beliebten Fragen aus dem CLB-Memory gibt es auch als Buch (244 Seiten mit ca. 80 Abbildungen; ISBN 3-9810449-0-8). Hier stehen Antworten und ausführliche Erläuterungen dazu. Die Themen werden zudem durch einen geschichtlichen Rückblick und Randinformationen in einen Gesamtzusammenhang eingeordnet. Karikaturen von Ans de Bruin lockern die Arbeit beim Lösen der Fragen auf.

Preis je Buch: 24,50 Euro incl. MWSt. und Versand.

Alles Repetito – oder was???

Maren Bulmahn • Rolf Kickuth

Dieses Buch gibt Einblicke in die Chemie und angrenzende Naturwissenschaften in Form von Einführungen in verschiedene Gebiete, Fragen und den dazugehörigen Antworten. Es wendet sich an alle, die Grundlagenwissen festigen wollen. Oberstufenschüler mit Schwerpunkt Chemie/Naturwissenschaften, Auszubildende, Schüler an technischen Fachschulen und auch Studenten in den ersten Semestern von Chemie und Biologie, insbesondere auch in den Bachelor-Studiengängen, können Gelerntes wiederholen und vertiefen, aber auch Neues erfahren. Wer seit Jahren im Labor steht, dem macht es Spaß, sein Wissen kurzweilig zu überprüfen und auf dem neuesten Stand zu halten. So haben es die CLB-Leser berichtet, die diese Art von Fragen aus der Zeitschrift kennen. Über 100 Abbildungen und Tabellen erleichtern das Verständnis des Textes; gelegentlich unterbricht ein Comic den Ernst des Stoffes.

ISBN 3-9810449-0-8



9 783981 044904

Bulmahn
Kickuth

Alles Repetito – oder was???

Rubikon

Alles Repetito – oder was???

fragt der Bachelor die Laborantin



Maren Bulmahn • Rolf Kickuth

Abo-Bestellcoupon

JA, ich möchte die CLB abonnieren. Ich erhalte als persönlicher Abonnent die CLB zunächst für ein Jahr (=12 Ausgaben) zum Preis von 100,00 Euro zzgl. Versandkosten (Inland: 13,60 Euro, Ausland: 24,40 Euro). Das Abonnement verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn es nicht bis acht Wochen vor Ende des Bezugsjahres gekündigt wird.

Datum / 1. Unterschrift

Name / Vorname

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

Straße / Postfach

Land / PLZ / Ort

Datum / 2. Unterschrift

Telefon oder e-Mail

FAX-Hotline: 06223-9707-41

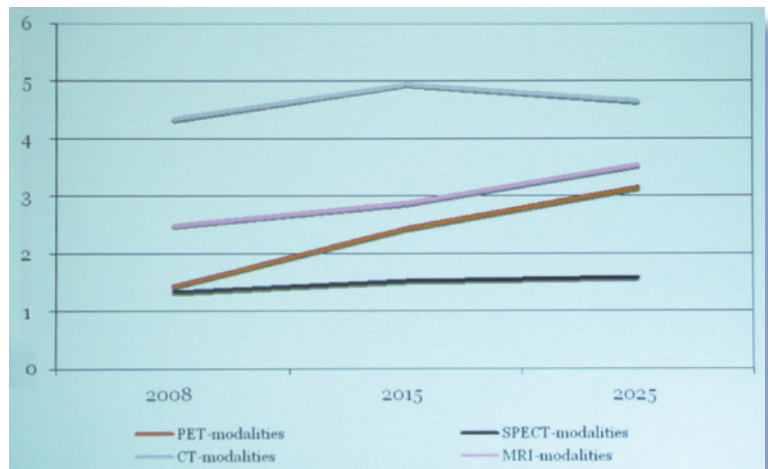
Für 100,00 Euro pro Jahr (incl. 7 % MWSt., zzgl. Versandkosten) erhalten Sie als persönlicher Abonnent monatlich die CLB mit dem MEMORY-Teil (Firmen- und Bibliothekenabos mit Sonderpreis; siehe www.clb.de).

**Dazu als Abogeschenk das CLB-Buch
Alles Repetito – oder was???**

Roundtable-Gespräch in Leipzig zur Versorgung mit Radiopharmaka Alte Technik und neue Gesetze erzwingen Handeln

„Technetium-Präparate bleiben auf lange Zeit die wichtigsten Radiopharmaka. Alternativen kann man von vorn herein streichen.“ Mit dieser deutlichen Aussage des Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) war allen Beteiligten und Zuhörern eines Round-Table-Gesprächs zur Versorgung mit Radiopharmaka am 23. April in Leipzig klar: Technisch und gesetzgeberisch muss sich die Situation ändern, um nicht noch einmal einen Engpass wie Ende August/Anfang September 2008 zu erleben.

Mit der Abbildung von Gammastrahlung aus kurzlebigen – und damit wenig belastenden – radioaktiven Substanzen, die Patienten injiziert werden, lassen sich diagnostische Aussagen etwa über Herztätigkeit, Schilddrüsenfunktion oder Knochenkrebs machen. Weltweit sind über 20 000 Gammakameras für solche Szintigraphien installiert, davon etwa 40-50 Prozent in den USA, 25-40 Prozent in Europa und 10-15 Prozent in Deutschland. Insgesamt führt man pro Jahr 48 Millionen nuklearmedizinische Untersuchungen durch, davon 28 Milli-



Relative Veränderung in der Verwendung diagnostischer Substanzen; unten: hauptsächlich ^{99m}Tc für die Szintigraphie: leicht zunehmend; 2. von unten: PET-Radiopharmaka: stark zunehmend. Die anderen Substanzen sind Kontrastmittel für die Röntgen-CT bzw. NMR-CT (nach W. Knapp).

onen mit Technetium-99m (in Deutschland 3 Mio./Jahr, also etwa 60 000 pro Woche, wie Werner Köne vom ZVEI betonte). Neben dem Einsatz für Szintigraphien werden Radiopharmaka auch in der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) sowie in geringerem Maße in der Therapie eingesetzt. Die Herstellung solcher Substanzen muss aufgrund ihrer geringen Halbwertszeit zeitnah zur Untersuchung in Reaktoren oder Zyklotronen stattfinden.

Die Lage aus technischer Sicht

Technisch stellt sich die Situation laut DGN-Chef Prof. Dr. Dr. Andreas Bockisch so dar, dass in Amerika, Japan und Europa nur fünf Kernreaktoren die Vorstufe von Technetium-99m, Molybdän-99, aus angereichertem Uran erbrüten. Die fünf Reaktoren stehen in Vancouver/Kanada, Petten/Niederlande, Fleurus/Belgien, Saclay/Frankreich und Pelindaba/Südafrika (in der Nähe von Pretoria). Der kanadische Reaktor versorgt Kanada und die USA. Die übrigen vier Reaktoren versorgen vorzugsweise Europa. All die Reaktoren zählen bereits zu „altem Eisen“: Sie sind zwischen 42 und 51 Jahren alt.

Ein Teil des in Europa produzierten und weiterverarbeiteten Molybdän-99 wird nach Japan, in den Nahen Osten oder auch in die USA exportiert. Die Produktionskapazitäten der vier Reaktoren sind unterschiedlich. Je nach Kombination werden zwei bis drei Reaktoren benötigt, um die volle Versorgung für Europa zu gewährleisten. Nachdem das Molybdän-99 gewonnen ist, muss es radiochemisch aufgearbeitet

Referenten des Round-Table-Gesprächs in Leipzig (v.l.): Prof. Andreas Bockisch (Präsident DGN), Prof. Geerd-J. Meyer (Vors. Radiopharmaka DGN), Prof. Wolfram Knapp (Vors. Europ. Ges. f. Nuklearmedizin EANM), Min. dir. Dr. Walter Schwerdtfeger (dt. Bundesges. minist.), Dr. Birgit Keller (dt. Umweltminist.), Prof. Jörg Mahlstedt (Vors. Berufsverband dt. Nuklearmediziner) sowie Werner Köne (Sprecher radio-pharmazeutische Industrie im ZVEI; Foto: Kickuth).



werden. Dafür stehen drei Molybdänstraßen zur Verfügung – eine in Kanada, die beiden anderen in Fleurus sowie in Petten.

Probleme in Spätsommer 2008

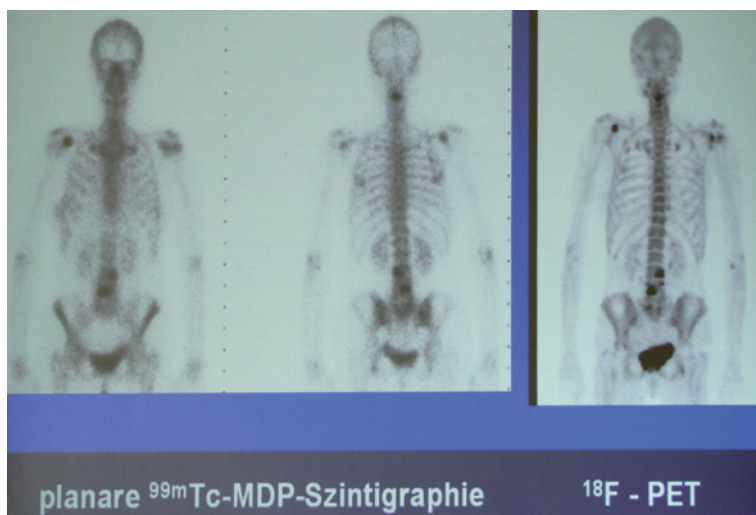
Ende August 2008 kam es in den europäischen Reaktoren zu mehreren Störfällen. Der Reaktor in Petten – der leistungsfähigste für Europa – wurde während einer Wartung als sofort reparaturbedürftig eingestuft. Gleichzeitig befand sich der französische Reaktor in Wartung, ebenso der belgische, dessen Wartung bereits wiederholt verschoben worden war. Anfang September 2008 war der Reaktor in Südafrika die einzige Bezugsquelle für Europa, um zumindest die Grundversorgung sicherzustellen. Dieser hätte zu diesem Zeitpunkt turnusgemäß in Wartung gehen sollen, was zunächst verschoben werden konnte.

Da der kanadische Reaktor weitgehend mit der Belieferung des amerikanischen Marktes

ausgelastet ist, kann Europa nicht auf diesen zurückgreifen. Zeitgleich wurde zudem auch die Molybdänstraße in Fleurus wegen eines Störfalles stillgelegt. Die Folge: In Deutschland fielen etwa 30 Prozent der sonst üblichen Untersuchungen aus.

Die Gesetzeslage

Die Produktionskette vom Reaktor bis zum fertigen Generator unterliegt unter anderem dem Pharmarecht. Daher ist es nicht erlaubt, Reaktoren und Molybdänaufar-



Ein Ausweg aus dem ^{99m}Tc -Engpass Ende 2008 war die Verwendung der ^{18}F -PET für Skelettuntersuchungen. Sie lieferte deutlich bessere Bilder (rechter Abbildungsteil), war aber erheblich teurer. Bis Ende Februar 2009 erstatteten die Krankenkassen wegen des Engpasses diese Untersuchung. Ebenso viel teurer war der laut Bockisch diagnostisch gleichwertige Einsatz von Jod-123 für Schilddrüsenuntersuchungen; bei der Myokardszintigraphie konnte man auf das diagnostisch gleichwertige Thallium-201-Chlorid ausweichen, das aber eine höhere Strahlenbelastung mit sich bringt. (Foto der Abbildung von A. Bockisch: RK).

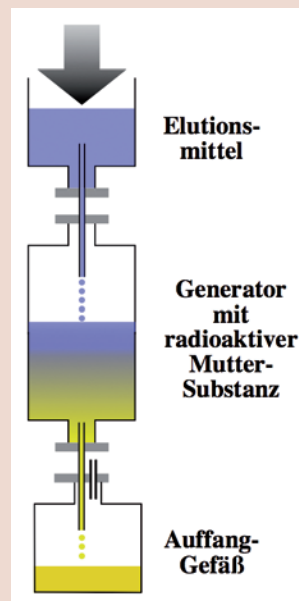
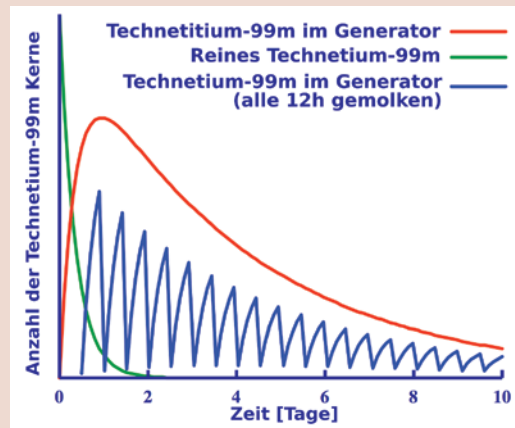
beitungsanlagen nach Belieben zu kombinieren. Hierfür muss jeweils eine entsprechende pharmarechtliche Zulassung vorliegen.

Herstellung von ^{99}Mo und ^{99m}Tc in Generatorsystemen

Molybdän-99 kann durch Neutronenaktivierung von ^{98}Mo in einem Reaktor mit hohem Neutronenfluss erzeugt werden. Der größere Teil wird jedoch über angereichertes Uran hergestellt. Durch Bestrahlung des ^{235}U -Targets mit Neutronen entsteht ^{99}Mo als Spaltprodukt.

Generatorsysteme für Radiopharmaka machen kurzlebige Radionuklide auch durch einen Versand verfügbar. Man nutzt dafür den radioaktiven Gleichgewichtszustand zwischen Mutter- und Tochternuklid. Die kurzlebige Tochteraktivität wird erst am Untersuchungsort von dem längerlebigen Mutternuklid durch Elution abgetrennt. Das Mutternuklid bildet aufgrund seines radioaktiven Zerfalls ständig neues Tochternuklid, dessen Aktivität bis zur Gleichgewichtseinstellung anwächst, danach zerfallen beide Radionuklide scheinbar mit der Halbwertszeit des Mutternuklids. Die Dauer der Verwendbarkeit eines Generators wird somit durch die Halbwertszeit des Mutternuklids bestimmt. Der bedeutendste Radionuklid-Generator enthält als Mutternuklid ^{99}Mo . Es hat eine Halbwertszeit von 66,6 Stunden und zerfällt dann in das metastabile (daher das m) Technetium-99m (siehe Prinzipbild rechts; Grafik Dirk Hünninger). Dieser reine Gammastrahler hat nur eine Halbwertszeit von 6,06 Stunden. 50 % der Gleichgewichtsaktivität wird innerhalb einer Halbwertszeit des Tochternuklids erreicht, 75 % innerhalb von zwei Halbwertszeiten des Tochternuklids. Daher ist das Entfernen des Tochternuklids (Elutionsprozess) aus dem Generator („melken“ des Generators) sinnvollerweise etwa alle 6 bis 12 Stunden durchzuführen (siehe Grafik links (Dirk Hünninger)).

Die nutzbare Lebensdauer eines $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Generators beträgt etwa drei Halbwertszeiten des Molybdäns, also etwa eine Woche. Die meisten kommerziellen $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Generatoren benutzen ^{99m}Tc -Chromatographie-Säulen, in welchen ^{99}Mo auf saurem Aluminiumoxid aufgebracht ist. Drückt man eine normale Salzlösung durch die Säulen mit immobilisiertem ^{99}Mo und löslichem ^{99m}Tc , entsteht eine Salzlösung, die ^{99m}Tc enthält, zu der dann ggf. noch das für das jeweilige Organ spezifische Pharmazeutikum in entsprechender Konzentration gegeben wird.





Ein Nachwuchstalent lässt sich auf der begleitenden Ausstellung der Industrie auf der Nuklearmedizin-Tagung in Leipzig von Dr. Jozef Comor ein Synthesegerät für ^{11}C -Acetat zeigen. Das Gerät von Isotope Technologies Dresden wird mit Zyklotron-erzeugtem ^{11}C -Kohlendioxid beladen. Die Herstellung zu dem Acetat soll GMP-kompatibel verlaufen (Foto: Kickuth).

Hinzu kommt, dass die verschiedenen Targets und Transportbeziehungen physikalisch-technisch zu den Reaktoren und Molybdänstraßen passen müssen.

Der Versorgung mit Radiopharmaka kommt es bislang immerhin zugute, dass es in § 4a des Arzneimittelgesetzes (AMG) den Satz 3 gibt: „Das Gesetz findet keine Anwendung auf Arzneimittel, die ein Arzt, Tierarzt ... bei Mensch oder Tier anwendet, soweit die Arzneimittel ausschließlich zu diesem Zweck unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes, Tierarztes ... hergestellt worden sind.“ Genau das trifft aber auf Technetium- $^{99\text{m}}$ zu, das ja mit Generatoren in Praxen aus Molybdän-99 hergestellt wird (siehe Kasten vorhergehende Seite).

Nun steht aber bis zur parlamentarischen Sommerpause die Verabschiedung der 15. Novelle des AMG an, und da soll diese Ausnahme ersatzlos gestrichen werden. Gesetzliche Schwierigkeiten für Radiopharmaka ergeben sich auch daraus, dass sie sowohl dem AMG unterliegen, zusätzlich der Strahlenschutzverordnung und den Bestimmungen zum Gefahrguttransport, so ZVEI-Vertreter Köhne.

Probleme langfristig lösen

Die Versorgung mit Radiopharmaka bedarf einer langfristigen Lösung, u.a. auch, weil die Einrichtung dieser Lösung selbst eher eine längerfristige Angelegenheit ist. Das liegt wiederum an der engen Verflechtung dieser Thematik mit atomrechtlichen Vorschriften. Beispielsweise wird ein größerer Teil von ^{99}Mo ja in Reaktoren mit angereichertem Uran erzeugt. Da diese aber auch für die Herstellung von Atomwaffen geeignet sind, müssen besondere internationale Vereinbarungen getroffen werden.

Ein trauriger Fall einer entsprechenden Problemlösung spielte sich kürzlich in Kanada ab. Dort sollten zwei gleichartige Reaktoren ausschließlich zur Gewinnung von Radiopharmaka gebaut werden, jeder mit der Kapazität für eine 100prozentige Belieferung des nordamerikanischen Marktes. Die beiden Reaktoren, MAPLE-1 und MAPLE-2 (für Multipurpose Applied Physics Lattice Experiment) wurden ca. vor 15 Jahren geplant. Im Jahr 2000 lief MAPLE-1 zu Testzwecken an, und 2003 folgte MAPLE-2. 2003 zeigten sich aber auch Fehlerquellen bei der Notabschaltung

von MAPLE-1. Noch wichtiger: Bei beiden Reaktoren entdeckte man – abweichend von vorhergehenden Modellrechnungen – einen positiven Leistungskoeffizienten, bezogen auf seine Reaktivität. Kurz gesagt: Sie erzeugten mehr thermische Leistung als erlaubt. Versuche, die Fehler zu beheben, sprengten in den folgenden Jahren das Budget; zudem stritten die Betreiber untereinander um die Verantwortung für die Fehlkonstruktionen. Im Mai 2008 verkündete dann der Hauptbetreiber, die „Atomic Energy of Canada Limited“, das Ende des MAPLE-Programms. Man wolle sich lieber um die Verlängerung der Betriebserlaubnis für den alten Reaktor kümmern...

Lösung Garching-Reaktor

Die Hoffnungen zur Versorgung mit Radiopharmaka in Deutschland gründen sich jetzt auf eine entsprechende Aufrüstung des Forschungsreaktors München II (FRM II) in Garching, auch Forschungsneutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz genannt. Er ist mit einer Nennleistung von 20 Megawatt der derzeit stärkste deutsche Forschungsreaktor.

Am FRM II werden bereits andere radioaktive Isotope für die medizinische Diagnostik und Therapie hergestellt. Für die Firma ITG auf dem Gelände der Forschungs-Neutronenquelle produzieren die TU-Wissenschaftler Holmium-166 und Lutetium-177. Letzteres wird in der Schmerztherapie bei Knochenkrebs, aber auch zur Therapie von Gewebetumoren eingesetzt; Holmium-166 wird in Nanopartikeln zur Therapie von Lebermetastasen verwendet. ITG veredelt die Radionuklide und vermarktet die Produkte.

Um zu prüfen, ob auch das marktbeherrschende Molybdän-99 am FRM II hergestellt werden kann, wurde eine entsprechende Studie gestartet. An der Studie beteiligt sich neben FRM II-Wissenschaftlern die belgische Firma IRE, die bereits Radiopharmaka aus Forschungs-Neutronenquellen

verarbeitet und vermarktet. Nach Angaben des Ministerialdirigenten des Bundesgesundheitsministeriums, Dr. Walter Schwerdtfeger, bei der Diskussion in Leipzig deutet die bald fertiggestellte Studie darauf hin, dass in etwa fünf Jahren in Garching ^{99}Mo erzeugt werden kann, mit einem Gesamtkostenaufwand bis dahin von fünf Millionen Euro. Die bayerische Regierung übernehme eine Anschubfinanzierung.

Auch in Frankreich wären Reaktor Neubauten für die Radiopharmaproduktion nötig. Die Betriebsgenehmigung des Osiris-Reaktor in Saclay bei Paris läuft nur bis 2015. Auch dies zeigt, wie drängend die Zeit zur Entscheidung für den Bau oder Umbau geeigneter Reaktoren ist.

Gesetzliche Änderungen

Ebenso fordern die Radiopharmazie-Experten Änderungen bestehender oder geplanter Gesetze. Als Lösungsmöglichkeit sprach der Vorsitzende des Radiopharmaka-Ausschusses der DGN, Prof. Geerd-J. Meyer, an, man könne die Radiopharmaka unter der weniger strikt ausgelegten Gesetzgebung für neue Therapien laufen lassen. Dies sei aber wohl wegen notwendiger europäischer Harmonisierung sehr schwierig.

Leichter wäre wahrscheinlich die Änderung der Verordnung über radioaktive ... Arzneimittel. Insbesondere müsse die Herstellung

von Radiopharmaka in nuklearmedizinischen Klinik-Abteilungen und Praxen weiterhin ermöglicht werden. Das ermögliche kurzfristige Untersuchungstermine, Notfalluntersuchungen bei Tag und Nacht und sei kosteneffizient. Am einfachsten sollten zunächst Übergangsfristen für den Wegfall von Absatz 3 § 4a des AMG eingeräumt werden.

PET soll wachsen

Einig waren sich die Fachleute in Leipzig, das die Positronen-Emissions-Tomografie zunehmen werde. Sie solle im Interesse der Versorgungssicherheit auch in Deutschland besser in die Patientenversorgung integriert werden, da flächendeckend ausreichend Zyklotronkapazität für die Produktion von PET-Nukliden zur Verfügung stehe. Dies ersetze allerdings keinesfalls die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -basierte Nuklearmedizin.

Zur Zeit sind in Deutschland als PET-Nuklidverbindungen ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) und ^{18}F -FluoroDOPA zugelassen. Experimentell gearbeitet wird mit etlichen weiteren PET-Nuklidverbindungen, beispielsweise auch mit ^{11}C -Acetat. ^{11}C ist etwa dazu geeignet, um Rezeptorliganden zu markieren, bei denen die spezifische Rezeptorbindung meist sensibel auf kleinste Änderungen von Konstitution und Konfiguration im Schlüssel-molekül reagiert.

Rolf Kickuth

Herstellung von PET-Radiopharmaka in Zyklotronen

Radionuklide, die für die PET geeignet sind, sind durch einen Neutronenüberschuss im Atomkern physikalisch instabil und zerfallen unter Emission eines Positrons. Dabei wandelt sich im Kern ein Proton in ein Neutron um. Neutronenarme Nuklide können durch Beschuss stabiler Nuklide z.B. mit Protonen oder Deuteronen erzeugt werden. Hierzu verwendet man ein Zyklotron; PET-Radiopharmaka werden also nicht in Kernreaktoren hergestellt. Die am Zyklotron produzierten Radionuklide werden nach ihrer Herstellung radiochemisch in verschiedene Transportmoleküle eingebaut. Diese radioaktiven molekularen Sonden sind markierte Analoga von beispielsweise Stoffwechselfsubstraten wie Glucose oder Nucleosiden, die sich im menschlichen Körper verhalten und verteilen wie ihre nicht radioaktiven Verbindungen.

Proteine, Gene und Hormone

Das Erbgut der Kuh zu entschlüsseln ist einem internationalen Forscherteam aus 300 Wissenschaftlern in 25 Ländern unter der Führung des Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing (Texas, USA) gelungen. Demnach umfasst das Rindergenom rund 22 000 Gene, wobei etwa 80 Prozent dieser Gene auch bei anderen Säugetierarten vorkommen. Ein Genomvergleich machte zudem deutlich, dass das Rindergenom dem menschlichen Erbgut wesentlich ähnlicher ist als dem Erbgut von Mäusen oder Ratten.

Zwölf Genvarianten für ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod haben Wissenschaftler des internationalen Wissenschaftskonsortiums QTSCD gefunden. Dazu untersuchten sie die Elektrokardiogramme von mehr als 15 000 Personen aus Deutschland, Italien und den USA. In ihrer Summe und im Zusammenspiel mit weiteren Faktoren können diese Genvarianten über das jeweilige individuelle Krankheitsrisiko entscheiden.

Einen neuen Regulator der inneren Uhr hat jetzt ein Forscherteam der Charité - Universitätsmedizin Berlin entdeckt. Bislang waren rund ein Dutzend Uhr-Gene bekannt, doch nun entdeckten die Forscher den Regulator Casein-Kinase 2. Dieses Gen, kurz CK2 genannt, kontrolliert die Aktivität einer bereits bekannten Schlüsselkomponente des natürlichen Uhrwerks, des Period 2. Period 2 bestimmt, in welcher Phase eines Tages bestimmte biologische Prozesse ablaufen und macht uns somit zum Morgenmenschen oder Nachtschwärmer.

Eine Genvariante auf Chromosom 8 kommt bei Menschen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten deutlich häufiger vor als bei Kontrollpersonen. Der Vergleich von 500 000 Schnipseln des menschlichen Erbguts brachte Wissenschaftler der Universität Bonn auf die richtige Spur. Die Forscher hatten das Erbgut von 460 Personen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten untersucht. Weitere Studien sollen nun zeigen, welches Gen auf Chromosom 8 genau verantwortlich ist und wie es wirkt.

Ein zentraler Mechanismus der Gehirnentwicklung wurde jetzt entschlüsselt. Forscher am Wiener Institut für molekulare Biotechnologie (IMBA) können nun erklären, wie Stammzellen sich zu Nervenzellen entwickeln und gleichzeitig der Stammzellvorrat erhalten bleibt. Demnach regelt das Protein mit dem Namen TRIM32 im entstehenden Mäusehirn die sensible Balance zwischen Zellteilung und -differenzierung. Weiter interessant: Mindestens die Hälfte aller Gene werden durch mikro-RNAs reguliert. Mit TRIM32 ist nun erstmals ein Protein gefunden worden, das seinerseits mikro-RNAs reguliert.

Schon eine einzige genetisch veränderte Aminosäure schränkt die Pumpkraft des Herzens beim Zebrafisch ein. Heidelberger Kardiologen wollen nun im Erbgut von Patienten nach der gleichen Mutation fahnden.

9,4 Tesla MRT-PET-Kombigerät am Forschungszentrum Jülich eingeweiht Weltweit einzigartige Gehirnforschung möglich

Ein 9,4 Tesla Kernspintomograf für die Gehirnforschung wurde am 29. April am Forschungszentrum Jülich eingeweiht. Damit gibt es weltweit vier dieser stärksten MRT-Geräte für Untersuchungen am Menschen, eins noch Tübingen, zwei in den USA. Das Jülicher Gerät ist dennoch einzigartig: Es ist zusätzlich mit einem PET-Gerät ausgestattet. Somit lassen sich gleichzeitig Hirnstrukturen und -funktionen abbilden, und das in höchster Auflösung.

Laut Prof. Dr. Jon Shah, Direktor des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin am Forschungszentrum, lassen sich mit dem 9,4 T-Gerät Strukturen bis weit in den Submillimeter-Bereich auflösen, wörtlich auf einer Presse-Vorabbesichtigung, „sicher unter 0,1 Millimeter“. Der Grund: Die Stärke des statischen Magnetfelds bei der Kernspintomografie wirkt sich unmittelbar auf die Signalqualität der gemessenen Daten aus, da das Signal-Rausch-Verhältnis ungefähr proportional zur Feldstärke B_0 ist (zu Grundlagen der Kernspintechologie einschließlich MRT siehe Artikel Seite M26-M31). Deshalb gibt es seit den Anfängen der MRT einen Trend zu immer höheren Feldstärken, der den Einsatz tiefgekühlter supraleitender Magnete

Bei Human-MRT-Geräten dürfte bei 11,4 Tesla zunächst einmal Schluss sein; bei Tier-MRTs wegen des kleineren Untersuchungsquerschnitts bei 20 Tesla. Im Bild ein 9,4-Tesla-Tier-MRT, ebenfalls in Jülich (Foto: RK).



Dr. Robert Krieg von Siemens (links) und Dr. Jon Shah vom FZ Jülich am neuen, weltweit einzigartigen 9,4 T-MRT-PET-Kombigerät (Foto: RK).

erfordert. Der Supraleiter des 9,4 Tesla-Geräts wurde zunächst tagelang am Stromnetz aufgeladen; jetzt wird das Magnetfeld nicht mehr abgeschaltet. Der MRT-Gigant ist zur Abschirmung des Feldes daher in einem „Bunkerraum“ eingeschlossen, dessen Wände 870 Tonnen Eisen enthalten.

Grenzen der Entwicklung

Gegenüber der CLB nannte Dr. Robert Krieg, Leiter für molekulare Bildgebung bei Siemens Medical Solutions, den Konstrukteuren des 9,4 T-Gerätes, das Gerät als nahe an dem technisch Machbaren. Die technische Grenze für MRT-Geräte in der Humanmedizin liege bei 11,4 Tesla; höhere Ströme könnten die derzeit verfügbaren Supraleiter nicht verkraften. Wegen der kleineren Magnetöffnung liegt die Grenze für Tier-MRT-Geräte bei 20 Tesla.

Neben der Abbildung feinsten Strukturen haben Hochfeld-MRT-Geräte in der Hirnforschung auch den Vorteil, über die Isotope ^{23}Na und ^{17}O auch die Verteilung von Natrium und Sauerstoff im Gehirn erfassen zu können.

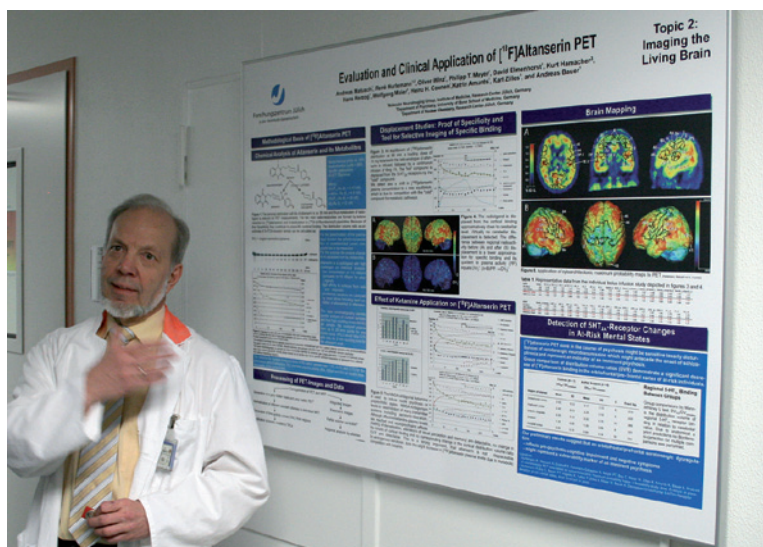
Die starken Magnetfelder sind auch der Grund, warum es bislang keine MRT-PET-Kombigeräte gab. Zwar konnte man MRT- und

PET-Bilder überlagern. Dazu waren aber zwei Untersuchungen der Patienten nötig, und das PET-Signal konnte nicht so genau dem MRT-Signal zugeordnet werden.

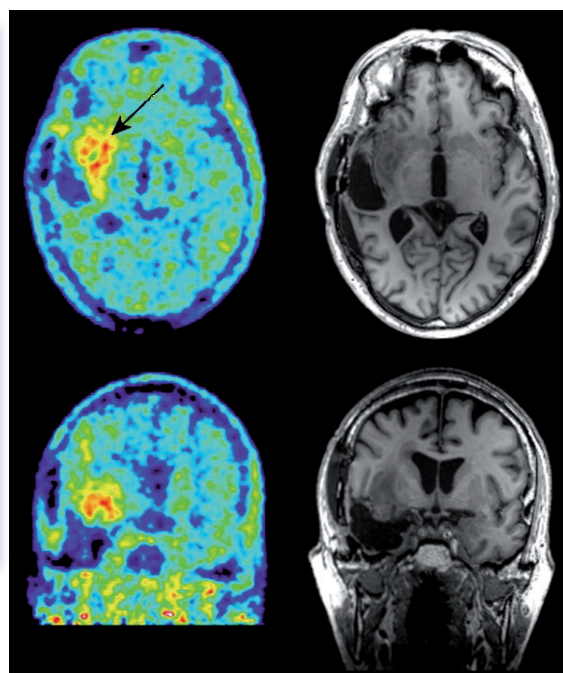
Neue Sensortechnik

Verhindert hat bisher die MRT-PET-Kombination das Detektorensystem des PET-Geräts. Es besteht aus Szintillationskristallen, in denen die bei dem Zerfall des Radiopharmakons entstehende 511 keV-Gammastrahlung in sichtbare Photonen umgewandelt werden. Diese verstärkt man mit Photomultipliern. Dabei handelt es sich um Elektronenvervielfacher auf Vakuumröhrenbasis (zu PET-Radiopharmaka siehe den Kasten auf der vorhergehenden Seite); in starken Magnetfeldern werden die Elektronen in solchen Röhren natürlich auf unberechenbare Bahnen abgelenkt.

Neue Entwicklungen in der Halbleitertechnik machten es jetzt möglich, Avalanche-Dioden für die Verstärkung der PET-Signale einzusetzen. Einer solchen Diode reicht ein einzelnes Photon, um ein Elektron freizusetzen, das beschleunigt von einem in der Sperrschicht anliegenden elektrischen Feld einen Lawineneffekt auslöst (avalanche (engl.) bedeutet Lawine). Es gibt Avalanche-Photodioden, bei denen



Prof. Hans Herzog, als Physiker Spezialist für medizinische Bildgebung am FZ Jülich, verweist auf den experimentellen Charakter der PET-Forschungen, da etliche dort verwendeten Radiopharmaka nur für Forschungen zugelassen sind. Zudem dürfen bis zu 20 Patienten pro Woche außerhalb von Forschungsprogrammen untersucht werden (Foto: RK).



Transversale (oben) und koronale (unten) PET (links) und MRT (rechts) -Bilder eines Patienten mit einem Hirntumor (Pfeil). Die Bilder der beiden Modalitäten wurden gleichzeitig mit einem 3 Tesla MRT-PET Hybridscanner aufgenommen. Es wird deutlich, dass es im Hybridcanner nicht zu einer gegenseitigen Störung von PET und MRT kommt. Die PET-Aufnahme entstand nach Injektion der radioaktiv markierten Aminosäure ¹⁸F-Fluor-Ethyl-Tyrosin (Abb.: FZ Jülich).

ein Photon ein einzelnes Elektron freisetzt, das dann einen Lawinenpuls von 10^8 Ladungsträgern generiert. Zwar bewegen sich auch in diesen Dioden Elektronen. Dies geschieht jedoch innerhalb eines Halbleiterschichtsystems, in dem die Elektronen Strecken im Bereich einige Atomabstände zurücklegen, zu kurz, um vom Magnetfeld gestört zu werden.

Vorteile des Kombigerätes

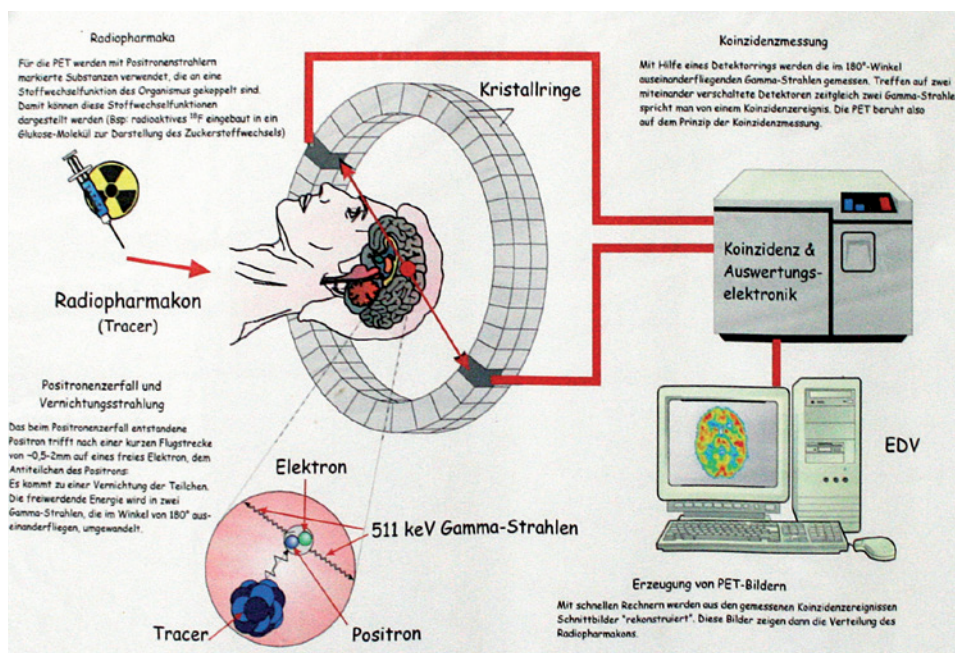
Die Auflösung des PET-Gerätes in dem 9,4 T-MRT-Gerät ist niedriger als bei diesem; sie beträgt etwa 2,5 bis 3 Millimeter. Dennoch ist diese Kombination ein großer Gewinn für die Hirnforschung. In weit größerem Maße als durch MRT-Untersuchungen, die ja beispielsweise auch Sauerstoffumsätze im Gehirn zeigen können, lassen sich mit PET-Untersuchungen Stoffwechselfvorgänge und andere chemische Abläufe im Gehirn darstellen.

Das MRT-PET-Gerät dient hauptsächlich der Forschung. Es ist sogar selbst ein Forschungsgegenstand; von daher trägt auch Hersteller Siemens einen Teil der Investitionen von 20 Millionen Euro. Die Investitionen in das für das Gerät neu errichtete Gebäude beliefen sich auch einen zusätzlichen, einstelligen Millionenbetrag. Weitere Gelder kamen vom BMBF sowie

vom Land Nordrhein-Westfalen. Verbunden mit der Anschaffung des neuen Gerätes war ein personeller Ausbau um 15 neue Stellen. Neben Erforschungen etwa zu Alzheimer-Erkrankungen, bei denen eine frühe Diagnose die negativen Folgen der Krankheit lange hinauszögern helfen kann, will man andere klinische Zustände erforschen, die Suchtforschung verbessern und auch solche Phänomene wie die Synästhesie untersuchen. Nach neueren Untersuchungen sind etwa vier Prozent der Menschen Synästhetiker, die beispielsweise

bei bestimmten Tönen bestimmte Farben sehen. Wie Jon Shah gegenüber der CLB erläuterte, ist es mit Hochfeld-MRT-Geräten auch schon gelungen zu erkennen, auf welchen Buchstaben einer Buchstabenmatrix sich ein Patient gerade konzentriert... *Rolf Kickuth*

Diese Grafik im PET-Trakt von Jülich erklärt Besuchern das Prinzip von PET (Foto: RK).





Arbeitsmedizin von A bis Z

Eberhard A. Pfister: *Arbeitsmedizin von A bis Z. Lexikon für die Praxis*; 224 Seiten; Universum Verlag GmbH, Wiesbaden 2009; ISBN-978-3-89869-222-9; 17,00 Euro.

Die Arbeitsmedizin ist ein stark interdisziplinär geprägtes Fach. Daher muss sie sich auch begrifflich weit über die Grenzen klassischer medizinischer Disziplinen öffnen, und zwar mit breit verständlichen Ausdrücken und Definitionen.

Insbesondere für Sicherheitsingenieure, Fachkräfte für Arbeitssicherheit und angehende Arbeitsmediziner werden die zentralen Begriffe der Arbeitsmedizin und rund um die Arbeitsmedizin hier kurz erklärt. Von Adaptionsphänomene bis Zytostatika: Dieses Wörterbuch dient der Erstinformation für diejenigen, die sich beruflich mit der Gesundheit der arbeitenden Menschen beschäftigen.

Der Anhang enthält ausgewählte Dokumente, zum Beispiel Definitionen zum Leitbild, den Zielen und den zeitlichen Schwerpunkten der Arbeitsmedizin, die Liste der anerkannten Berufskrankheiten in Deutschland und Europa, die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), sowie wichtige Adressen, Literatur und

Hinweise auf weitere Informationen.

Der Autor, Professor Dr. rer. nat. Eberhard A. Pfister ist Experte für Arbeitsmedizin und Klinische Umweltmedizin. Er leitete bis zu seiner Emeritierung im vergangenen Jahr das Institut für Arbeitsmedizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Das Buch ist bewusst straff gehalten. Der Autor fordert jedoch ausdrücklich zu Kritik und zur Mitteilung von Ergänzungswünschen auf, die bei einer möglichen Überarbeitung berücksichtigt werden. CS



Eine neue Ausgabe aus der Erfolgsreihe: Der Experimentator

Cornel Mühlhardt: *Molekularbiologie//Genomics*; 322 Seiten; Spektrum Akademischer Verlag, 6. Auflage, Heidelberg 2009; ISBN 978-3-8274-2036-7; 32,95 Euro.

Nach den bewährten Voraufagen ist die erweiterte 6. Auflage vor Allem durch die Einbeziehung der jüngsten Entwicklungen im Bereich der Sequenzierung notwendig geworden.

Einer kurzen Einführung in die Molekularbiologie folgen Ausführungen zur „Sicherheit im Labor“ (Kap. 1) und zu den grundlegenden Methoden zur Präparation von DNA unterschiedlicher Herkunft sowie zur Reinigung und Konzentrationsbestimmung von Nucleinsäuren (Kap. 2). Mit der Überschrift „Das Werkzeug“ beinhaltet Kapitel 3 alles Wissenswerte über Restriktionsenzyme, die Durchführung eines Restriktionsverdau, die vielfältigen Ausführungsformen der Gel-Elektrophorese und die Fixierung auf Membranen durch Blotten.

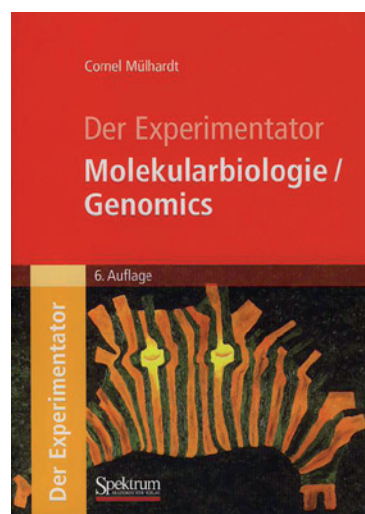
Die Polymerase-Kettenreaktion und ihre mannigfaltigen Weiterentwicklungen werden in Kapitel 4 beschrieben, dem ein umfassendes Kapitel über RNA und die Methode der „Serial Analysis of Gene Expression“ (SAGE) folgt. Die Kapitel 6 und 7 befassen sich mit zahlreichen Methoden zur Klonierung von DNA-Fragmenten und zum „Aufspüren“ von DNA, gefolgt von der umfangreichen Beschreibung der DNA-Analyse und Sequenzierung (Kap. 8). Die Untersuchung der Funktion von DNA-Sequenzen ist Gegenstand des extrem langen Kapitels 9, beginnend mit der Untersuchung der Transkription in Geweben

(einschließlich der Anwendung von Microarrays), gefolgt von umfangreichen Ausführungen zur Mutagenese, zu Expressionssystemen, zur Transfektion, zu Reporter-Genen bis zu einem Ausblick auf die Genomik.

Als Anhang findet man eine Aufstellung über wichtige Tabellen, über die Zusammensetzung von Standard-Lösungen, eine Erklärung der Abkürzungen, ein Verzeichnis über Lieferfirmen sowie über die Angaben in den einzelnen Kapiteln hinausgehende Literatur-Hinweise. Von Nutzen sind ferner die 150 Anmerkungen und Erklärungen als Fußnoten.

Der nicht hoch genug einzustufende Nutzen für das experimentelle Arbeiten in molekularbiologisch ausgerichteten Laboratorien ergibt sich aus erprobten, ins Einzelne gehenden, stets praxisorientierten Anleitungen in diesem Buch.

Dr. Dieter Holzner



Neues Wasserimmersionsobjektiv für Multiphotonen-Imaging



Olympus hat ein speziell für das Multiphotonen-Imaging bestimmtes 25-fach Wasserimmersionsobjektiv entwickelt. Zusammen mit dem Olympus Fluoview FV1000MPE Multiphotonen-Laser-Scanning-Mikroskop-System bietet das Olympus XLPlan N 25x Forschern eine unübertroffene Leistung bis in tiefe Probenregionen und eine hohe Auflösung.

Das neue Olympus XLPlan N 25x Objektiv wurde mit einer numerischen

Apertur (NA) von 1,05 für die hochauflösende Multiphotonen-Mikroskopie konzipiert. Es lässt sich für Gewebeproben mit Deckgläsern genauso verwenden wie für Untersuchungen, bei denen Proben nicht abgedeckt werden können, wie zum Beispiel bei Patch-Clamp-Versuchen. Das Objektiv bietet – im Vergleich zu ähnlichen derzeit auf dem Markt erhältlichen Objektiven – eine größere Z-Auflösung und signifikant mehr Helligkeit für bei sämtlichen Applikationen mit hoher Eindringtiefe.

Mit einem Arbeitsabstand von 2 mm und einem großen Zugangswinkel von 35° für Patch-Clamp-Verfahren empfiehlt sich dieses Objektiv besonders für die Neurophysiologie und ähnliche Anwendungen. Dank des extrem großen Sehfeldes (27,5) können Forscher noch mehr Details bei Multiphotonen-Experimenten erhalten. Ein Korrekturring kompensiert zudem Unterschiede zwischen Brechungsindizes (z.B. Hirnproben), sodass sich über Hunderte von Mikrometern die Fokusqualität hält und eine ausgezeichnete axiale und räumliche Auflösung erzielen lässt.

Mit dem Olympus XLPlan N 25x steht im Life-Science-Bereich erstmals ein Objektiv speziell für das immer wichtigere Gebiet des Multiphotonen-Imaging zur Verfügung. Mit ihm wurde die Effek-

tivität der Multiphotonen-Mikroskopie maximiert – chromatische Aberrationen werden passend für Titan-Saphir-Infrarotlaser (TiSa-IR-Lasern) in einem Wellenlängenbereich von 680 – 1100 nm korrigiert. Hinzu kommt, dass das Objektiv aufgrund seiner neuen optischen Beschichtungen eine hervorragende Leistung erzielt, mit einer Transmission von über 82 % bei 400 – 1000 nm. Im Vergleich zu herkömmlichen Objektiven ist die detektierte Intensität während der Multiphotonenanregung dadurch fünfmal so hoch. In Verbindung mit einer effizienteren Sammlung des emittierten Lichts verfügt das Modell insgesamt über eine größere Empfindlichkeit und ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis.

Das neue XLPlan N 25x (N.A. 1,05) Objektiv von Olympus wurde speziell für das Multiphotonen-Imaging in tiefen Probenregionen entwickelt und liefert eine maximale Detektionseffizienz.

OLYMPUS DEUTSCHLAND GMBH
Geschäftsbereich Mikroskopie
Andrea Rackow
Marketing Communication
Tel: 040 / 2 37 73 - 4612
Fax: 040 / 23 08 17
E-Mail: mikroskopie@olympus.de
www.olympus.de

METTLER TOLEDO ErgoClips enable unique safe dosing

METTLER TOLEDO, the leading global supplier of precision instruments and services, has developed ErgoClips, a unique range of innovative accessories for its

Excellence Balance Line. Suitable for use with XP and XS Analytical Balances and XP Micro Balances, ErgoClips make tedious procedures with weighing paper a thing of the past.

ErgoClips allow safe dosing of precious samples directly into tare vessels without needing to use weighing paper. These patent-protected, ergonomic solutions minimize reagent loss and improve productivity, making your weighing routine faster and easier.

ErgoClips guarantee perfect positioning of a variety of small or unusually shaped tare containers, including HPLC vials, test tubes, Eppendorf and PCR tubes, flat-bottomed flasks and volumetric flasks from 1 to 100 ml. ErgoClips are uniquely tailored to customers' applications to simplify and speed up weighing processes, and are especially beneficial for toxic or valuable samples. The MinWeigh door with its small adjustable opening also promotes faster, more precise dosing, perfectly complementing the ErgoClips.

METTLER TOLEDO AG,
Laboratory & Weighing Technologies,
Im Langacher, 8606 Greifensee,
Switzerland
T +41 44 944 2211
F +41 44 944 3320
www.mt.com/ergoclips



Bezugsquellenverzeichnis

ANALYSEN


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

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

ARBEITSSCHUTZARTIKEL

 **Roth GmbH + Co. KG**
Postfach 10 01 21
D-76231 Karlsruhe
Tel. 0721 56060

CHEMIKALIEN

 **Roth GmbH + Co. KG**
Postfach 10 01 21
D-76231 Karlsruhe
Tel. 0721 56060

GERBU Biotechnik GmbH
Am Kirchwald 6, D-69251 Gaiberg
Tel. 06223 9513 0, Fax: 06223 9513 19
www.gerbu.de, E-mail: gerbu@t-online.de

DEUTERIUMLAMPEN

 **LOT**
06151/8806-0
Fax 06151/896667
www.LOT-Oriel.com

DICHTUNGSSCHEIBEN AUS GUMMI MIT AUFVULKANISierter PTFE-FOLIE

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

FTIR-SPEKTROMETER-ZUBEHÖR

 **LOT**
06151/8806-0
Fax 06151/896667
www.LOT-Oriel.com

GEFRIERTROCKNER

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

GEFRIERTROCKNUNGSANLAGEN

 **CHRIST**
Gefriertrocknungsanlagen

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

HOHLKATHODENLAMPEN

 **LOT**
06151/8806-0
Fax 06151/896667
www.LOT-Oriel.com

KÜHL- UND TIEFKÜHLGERÄTE

 **Hettich**
ZENTRIFUGEN

Föhrenstr. 12
D-78532 Tuttlingen
Tel. 07461 705-0, Fax 07461 705-125
www.hettichlab.com
info@hettichlab.com

KÜVETTEN

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

LABORCHEMIKALIEN

 **Roth GmbH + Co. KG**
Postfach 10 01 21
D-76231 Karlsruhe
Tel. 0721 56060

LABOREINRICHTUNGEN

Wesemann GmbH & Co. KG
Postfach 1461, D-28848 Syke
Tel. 04242 594-0, Fax 04242 594-222
<http://www.wesemann.com>

LABORHILFSMITTEL

 **Roth GmbH + Co. KG**
Postfach 10 01 21
D-76231 Karlsruhe
Tel. 0721 56060

LABOR-SCHLÄUCHE UND -STOPFEN AUS GUMMI

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

LABORZENTRIFUGEN, KÜHLZENTRIFUGEN

 **Hettich**
ZENTRIFUGEN

Föhrenstr. 12
D-78532 Tuttlingen
Tel. 07461 705-0, Fax 07461 705-125
www.hettichlab.com
info@hettichlab.com

 **SIGMA**
Laborzentrifugen

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

LEITFÄHIGKEITS-MESSGERÄTE

 **HANNA**
instruments
Deutschland GmbH

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

MIKROSKOPE

 **hund**
WETZLAR

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

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

OLYMPUS OPTICAL CO. (EUROPA) GMBH

Produktgruppe Mikroskope
Wendenstr. 14-18
D-20097 Hamburg
Tel. 040 237730
Fax 040 230817
email: microscopy@olympus-europa.com

OPTISCHE TAUCHSONDEN

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

PARTIKELANALYSE



PH-MESSGERÄTE



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

REINIGUNGSMITTEL FÜR LABORGLAS



SAUERSTOFF-MESSGERÄTE



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

STERILISATOREN

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

TEMPERATUR-MESSGERÄTE



TEMPERATUR-MESSGERÄTE



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

THERMOMETER



VAKUUMKONZENTRATOREN

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

**Große Anzeigen zu teuer?
Hier kostet ein Eintrag nur
6 Euro pro Zeile,
ein Millimeter pro Spalte
3 Euro!**

der man einige Tropfen konz. Salzsäure zugeben hat, verrührt und die Masse 45 min. lang in einem bedeckten Porzellantiegel mit nicht-leuchtender Gasflamme kräftig erhitzt.) Alle Bestandteile sind für sich allein nicht leuchtend, erst durch das Zusammenschmelzen, Glühen und Abkühlen erhalten sie diese Eigenschaft. Bei dem Erstarren verdrängen einzelne Schwermetallionen Metallionen der Grundsubstanz von ihrem Platz im Kristallgitter oder sie zwingen sich zwischen die Gitterbausteine ein. Dadurch entstehen sogenannte „Störzentren“, die für die Phosphoreszenz verantwortlich sind.

Einen Leuchtstoff dieser Art hat schon der Schuster *Vincentius Casiarolus* von Bologna im 16. Jahrhundert bei seinen alchemistischen Versuchen entdeckt. Er glühte ein ihm unbekanntes Mineral (Schwerspat) mit Kohle. Dabei wurde der Schwerspat (BaSO_4) zu Bariumsulfid reduziert. Da aber in dem Mineral noch Spuren von Schwermetallen vorhanden waren, entstand ein sogen. Phosphor.

Die Dauer des Nachleuchtens ist bei den einzelnen Phosphoren sehr verschieden. Sie beträgt manchmal nur Bruchteile von Sekunden, manchmal mehrere Stunden. Meist setzt man den Phosphoren noch geringe Mengen einer radioaktiven Substanz, z. B. Mesothorium, zu. Durch die austretenden α -Teilchen wird der Phosphor ständig neu angeregt, so daß die Leuchtkraft praktisch nicht nachläßt. Das Auftreten der einzelnen α -Teilchen kann man im Dunkeln als kleine Blitze (Szintillationen) wahrnehmen, wenn man ein Leuchtzifferblatt mit der Lupe betrachtet.

Zum Unterschied von der Fluoreszenz ist die Phosphoreszenz auch temperaturabhängig. Bringt man einen leuchtenden Kristallphosphor auf sehr tiefe Temperatur (z. B. in flüssiger Luft), so erlischt er. Bringt man ihn aber später, vielleicht erst nach Tagen, wieder auf die Ausgangstemperatur, so leuchtet er wieder. Man kann also die Strahlung gewissermaßen einfrieren.

Weißer Phosphor kein „Phosphor“

Der Name Phosphoreszenz für dieses Nachleuchten ist eigentlich falsch gewählt. Weißer Phosphor leuchtet zwar beim Stehenlassen an der Luft, aber dies beruht nicht auf einer Einstrahlung von Licht, sondern auf einer chemischen Reaktion. Die vom Phosphor in geringen Mengen abgegebenen Dämpfe werden zunächst zu Phosphortrioxid (P_2O_3) und dann zu Phosphorperoxyd (P_2O_5) oxydiert. Die beim zweiten Prozeß freiwerdende Energie wird als Licht ausgestrahlt. In diesem Fall spricht

oreszierende Substanz aufträgt oder eine solche direkt in die Glaswand einbrennt. Dadurch kann die Lichtausbeute etwa verzehnfacht werden, so daß man in den heutigen Leuchtstoffröhren etwa 80% der eingesetzten elektrischen Energie in Form von Licht erhalten kann³⁾. Bei den üblichen elektrischen Glühlampen erreicht die Lichtausbeute nur rd. 30%, wobei der Rest als Wärme verlorengeht.

Tribolumineszenz und Kristallolumineszenz

Das Trennleuchten oder die Tribolumineszenz ist wie die Phosphoreszenz durch den Kristallaufbau bedingt. Sie tritt auf beim Zerreiben oder Zerschneiden von Kristallen (z. B. Zucker oder Phosphore). Gleichsam die Umkehrung dazu ist die Kristallolumineszenz, die man beim Auskristallisieren stark übersättigter Lösungen beobachtet (Natriumhydroxydschmelze). Bei beiden Erscheinungen finden wahrscheinlich elektrische Entladungen statt, die durch das Trennen und Reiben der Kristallreihe aneinander entstehen. Denn die Kristallolumineszenz tritt erst auf, wenn die Übersättigung so groß ist, daß sich die einzelnen Kristalle aneinander reiben.

Moderne Anwendungsgebiete

Die bedeutendste Anwendung findet die Lumineszenz in der Elektronenmikroskopie sowie in den Radar- und Fernsehgeräten. Für diese drei Anwendungsgebiete werden Kathodenstrahlröhren verwandt, die an dem Ende der Hochvakuumröhre eine indirekt beheizte Kathode und am anderen Ende einen Leuchtschirm enthalten.

Bei der Elektronenmikroskopie wird mit Hilfe elektromagnetischer Felder auf dem Leuchtschirm ein stark vergrößertes Abbild der Kathode erzeugt⁴⁾. Wird nun in den Strahlengang ein Präparat eingebracht, so entsteht auf dem Leuchtschirm gewissermaßen dessen Schattenbild.

Bei den Fernsehgeräten wird auf dem Leuchtschirm ein stark verkleinertes Abbild der Kathode erzeugt. Damit aber auf dem Schirm nicht nur dieser einzige Punkt entsteht, überstreicht der Kathodenstrahl, durch elektrostatische und magnetische Felder gelenkt, in $\frac{1}{30}$ Sek. den ganzen Leuchtschirm. Dabei läuft er in rd. 450 Zeilen über den Leuchtschirm und bildet auf dem gesamten Weg etwa 246000 kleine Lichtblitze, die wir dann alle zusammen als eine leuchtende Fläche

³⁾ Diese Ztschr. 2, 542 [1952].

⁴⁾ Vgl. diese Ztschr. 2, 1 u. 355 [1951].

man von Chemilumineszenz. Sie ist gleichsam das Gegenteil einer Photosynthese, bei der durch Bestrahlung eine chemische Reaktion erzwungen wird.

Chemilumineszenz liegt vor bei den Leuchtkäfern, die in ihrem Laternenchen das sogenannte Luciferin enthalten, das enzymatisch oxydiert wird und dabei leuchtet. Auch der Hallimaschpilz und die Fäulnisbakterien gehören hierher. Auf Oxydation beruht auch das Meeresleuchten, denn es wird nur an der Wasseroberfläche beobachtet. Mikroorganismen, die mit Quallen in Gemeinschaft leben, werden von dem Wirtstier je nach Regelung der Luftzufuhr zum Leuchten veranlaßt.

1935 konnte *Gleu*²⁾ die Chemilumineszenz näher untersuchen: er beobachtete, daß bei Zusatz von Wasserstoffperoxyd zu einer frisch bereiteten alkalischen Lösung von Dimethyl-diacridylium-nitrat die Lösung grün aufleuchtet und dieses Leuchten stundenlang anhält. Gibt man eine geringe Menge Katalysator, z. B. Osmiumtetroxyd, zu, so leuchtet die Lösung für einige Sekunden hell auf. *Gleu* nahm zur Deutung dieser Vorgänge eine peroxydische Verbindung der Substanz an, die unter Lichtausendung wieder reduziert wird.

Chemilumineszenz kann gewissermaßen auch erzwungen werden, wenn man einem Reaktionsgemisch eine Substanz zugibt, die leicht zur Fluoreszenz angeregt wird. Diese Substanz nimmt die bei der Reaktion frei werdende Energie auf und strahlt sie als Licht wieder ab. Es kann also auch eine an der Reaktion nicht beteiligte Substanz der Träger des Leuchtens sein.

Elektrolumineszenz

Bei den Entladungsröhren, die für Nachtkelecken verwendet werden, spricht man von Elektrolumineszenz. Legt man an eine solche Entladungsröhre eine genügend hohe Spannung, so treten aus der Kathode Elektronen aus. Diese übertragen ihre Energie beim Zusammenstoß auf die in der Röhre vorhandenen Gasatome oder -molekeln, wodurch diese zum Leuchten angeregt werden. Die Farbe des ausgeschiedenen Lichts hängt dabei von der Gasfüllung ab, z. B. Rot bei Neon, Gelb bei Natriumdampf, Blau bei Quecksilberdampf. Oft enthält die Strahlung wie bei Quecksilberrohren ultraviolettes Licht. Dieses kann man in sichtbares Licht transformieren, wenn man auf die Innenseite der Entladungsröhre eine flu-

¹⁾ *Gleu*, Angew. Chem. 46, 57 [1935].

beobachten. Bis jetzt gibt es erst schwarzweiße Fernsehbilder, jedoch wird an der Entwicklung einer farbigen Wiedergabe gearbeitet⁵⁾.

Es würde zu weit führen, im Rahmen dieses Aufsatzes auf weitere Einzelheiten einzugehen. So könnten noch manche Anwendungsgebiete für das Kalte Leuchten genannt werden, die wir auch schon verschiedentlich in dieser Zeitschrift erwähnt haben⁶⁾. Es kam uns jedoch hier darauf an, den inneren Zusammenhang der unter dem Begriff Kaltes Leuchten zusammengefaßten Erscheinungen herauszustellen.

Das Insulin, seine Darstellung und Anwendung

Von Dr. W. Ludwig, Frankfurt am Main-Höchst

Der „Insel“-Stoff

Die Krankheitserscheinungen des Diabetes mellitus — der Zuckerkrankheit — waren schon den alten Ägyptern bekannt. Immer wieder wurde im Laufe der Jahrhunderte die Tatsache der Zuckerausscheidung bei gewissen Kranken festgestellt, ohne daß man die Ursache kannte oder den Kranken, die nach verhältnismäßig kurzer Zeit starben, hätte helfen können.

Von *Mering* und *Minkowski* fanden 1889, daß dem Pankreas, der Bauchspeicheldrüse, weitgehender Einfluß auf die Regulierung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels zukommt. Nach Entfernung des Pankreas bei Hunden zeigten sich nach kurzer Zeit alle die Erscheinungen, die man von dem menschlichen Diabetes kannte. Innerhalb der Drüse war es eine bestimmte Zellart, die nach ihrem Entdecker *Langerhans'sche Inseln* genannt wurde und die als Produzent eines Stoffes angesehen werden mußte, der die Regulierung des Zuckerhaushalts im Körper vornahm. Die ersten Versuche, aus diesen Drüsen wirksame Extrakte zur Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels herzustellen, scheiterten daran, daß man die Empfindlichkeit dieser Substanz gegenüber gleichzeitig im Pankreas produzierten Verdauungssäften, insbesondere dem eiweißverdauenden Trypsin, noch nicht kannte.

⁵⁾ Vgl. diese Ztschr. 4, 448 [1953].

⁶⁾ Diese Ztschr. 2, 47, 107, 315, 319 [1951].

Das Online-Magazin für Labor und Analytik

25.02.2008 Kontakt Abo's Werbung Service Referenzen Profil FAQ AGB Impressum DE EN

Suche: Sitemap Profisuche

Das Online-Magazin für Labor und Analytik

Aktuelles und Neues

- ANALYTIK NewsFlash
- Produktneuheiten
- Labor Nachrichten
- Labor Stellenmarkt
- Labor Veranstaltungen
- Diskussionsforum
- Biete/Suche
- Webseite des Monats

Labor Branchenbuch

- Hersteller, Händler
- Laboratorien
- Sonstiges

Analytik Weblinks

- Analysentechniken
- Qualitätssicherung
- Arbeitssicherheit
- Fachliteratur
- Laborsoftware
- Sonstiges

Ihr Ansprechpartner

Dr. Torsten Beyer

Labor Partnerseiten

- LabFirms.de
- LabCrawler.com
- LaborShop.de
- Chemiker.info
- Chemie-Datenbanken

ANALYTIK NEWS Aktuell ++ Produktneuheiten Stellenmarkt Nachrichten Veranstaltungen Links

Das Online-Labormagazin ANALYTIK NEWS ist ein Angebot der Dr. Beyer Internet-Beratung und bietet bereits seit 1998 tagesaktuelle, unabhängige, redaktionell geprüfte Informationen aus den Bereichen Labor und Analytik.

In unseren wöchentlichen und monatlichen Email-Newslettern informieren wir mehr als 30.000 Anwender im deutschsprachigen Raum über Produktneuheiten, Nachrichten, Fachartikel, Veranstaltungen, Stellenangebote und vieles mehr.

ANALYTIK NewsFlash Extra: Februar 2008 Archiv ANALYTIK NewsFlash abonnieren Inserieren

Monatlicher Newsletter mit Meldungen, Fachartikeln, Produktneuheiten, Veranstaltungen, Linktipps u.v.m.

- Produktneuheiten:** a1 envirotech, Berghof, Gilson, LAUDA DR. R. WOBSE, Metrohm, Retsch, Sartorius
- Fachbeiträge:** Lichtstreuung und Universelle Kalibration - Einsatzmöglichkeiten und Grenzen
Zweidimensionale kapillarelektrophoretische Methoden: Sehr geringe Matrixempfindlichkeit
- Veranstaltungen:** Dr. Schömer | QMBalance, Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen, Sartorius,
- Webseite des Monats:** CS-Chromatographie Service GmbH

→ ANALYTIK NewsFlash Extra lesen

Labor Produktneuheiten alle ANALYTIK NewsFlash abonnieren RSS-Feed Laborprodukt inserieren

Aktuelle Neuheiten aus Labor, Analytik und Messtechnik inklusive Laborsoftware und Qualitätskontrolle

- MS Spezialitäten für mobile oder besonders schnelle MS-Messungen**
Das Constellation CT-1128 ist ein mobiles GC/MS System auf der Basis eines Agilent 5975 Quadrupol. Bei einer Größe von nur 39x42x66 cm (HxTxxB) und einem Gewicht von nur 34 kg besitzt das System alles...
- Sicheres Wägen toxischer, pulverförmiger Substanzen im Labor: Wägekabine SWC - denn Sicherheit geht vor**
Aktive Forschung und Entwicklung in der pharmazeutischen und chemischen Industrie erzeugen immer effektivere Medikamente und Zubereitungen. Für Forscher und Labormitarbeiter bedeutet dies jedoch eine...
- Gilson's neue einzigartige Purification Plattform!**
Profitieren Sie von Gilson's neuer einzigartiger Purification Plattform die allen Ihren analytischen und präparativen HPLC-Anwendungen gerecht wird! Gilson's neue Detektionslösungen (171 und 172 DAD)...
- Reduzieren Sie Ihr Probenvolumen mit CentriVap - kontrolliert heizen bis +100°C und kühlen bis -4°C**
Heizen und Kühlen in einem Gerät, das geht nur mit dem CentriVap von Labconco. Temperieren Sie Ihre Proben während des Einengens zwischen -4°C und +100°C mit individuell anpassbarem Temperaturprogramm...
- Bis zu 20 Proben gleichzeitig zerkleinern und homogenisieren: Die neue Schwingmühle MM 400**
Die neue Schwingmühle MM 400 von RETSCH ist das ideale Gerät für die schnelle und effiziente Homogenisierung kleiner Probenmengen im Labor. Sie zerkleinert unterschiedlichste Materialien wie z.B. Tab...

→ alle Produktneuheiten → Chromatographie → Spektroskopie → Probenvorbereitung

© 2000-2008 Dr. Beyer Internet-Beratung Kontakt Link vorschlagen Abo's Werbung AGB Impressum

Die Adresse für Analytik-Literatur

WILEY-VCH

Was Sie bei uns finden

- Verschiedene E-Mail-Newsletter
- Produktneuheiten
- Stellenmarkt
- Nachrichten und Fachbeiträge
- Veranstaltungskalender
- Diskussionsforum und Pinwand
- Laborbranchenbuch „LabFirms“
- Linksammlung und Suchmaschine

www.analytik-news.de

Besuchen Sie uns auf der Achema, Halle 5.1, Stand B14