

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

10/2025



Der Wissenschaftsnarr geht Ein Abschiedsgruß

PRODUKTÜBERSICHT
Live-Cell-
Imaging-Systeme

GLOBUKALYPSE
Krankenkassen und
Homöopathie

PIKOBODIES
Pflanzenschutz
mit Antikörpern



THE ALL NEW MIKRO 2.0 | 2.0 R

Die kompakteste Mikroliterzentrifuge ihrer Klasse.

- 3,5-Zoll-LCD-Display mit 24 Sprachen für maximale Bedienfreundlichkeit
- Individuelle Programme für reproduzierbare Ergebnisse
- Rotorwechsel ohne Werkzeug für mühelose Handhabung
- NFC-Rotorerkennung schützt vor Fehlbedienung und garantiert höchste Sicherheit

Erfahren
Sie mehr:



www.hettichlab.com



Liebe Leserinnen und Leser!

Das ist das Ende, Freunde! Der Narr verlässt die *Laborjournal*-Bühne. In dieser Ausgabe finden Sie auf Seite 18 die letzten „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“. Über acht Jahre hat unser Kolumnist dem Forschungsbetrieb mit Lust und Laune so manche Nase gedreht. Und plötzlich soll nach 77 Schelmerien Schluss sein? Das Warum erfahren Sie ein paar Seiten weiter vom Narren höchstpersönlich. Nur so viel vorweg: Es wird von akademischer Haltbarkeit, von „Seniorprofessoren mit Rollatoren“ und von „Frühstücksdirektoren“ die Rede sein ...

Fest steht: Der Verlust eines Narren ist nie ein gutes Omen. Meist bedeutet er einen Schritt in Richtung Selbsttäuschung und Verblendung. Denn ein Königreich ohne Narr ist seit jeher wie ein König ohne Spiegel: Es fehlt das Korrektiv, das Charmante und mitunter auch das Subversive. In jedem Hofstaat – so auch im bisweilen vom Staub der Jahrhunderte überzogenen Wissenschaftsbetrieb – geht die Funktion des Narren schließlich weit über bloße Belustigung hinaus. Er ist die institutionalisierte Kritik, unterläuft Normen, spricht unangenehme Wahrheiten aus, die sonst niemandem erlaubt sind, provoziert und macht die Schwächen der Großen auf humorvolle Weise sichtbar. Und genau auf

diese Weise raubt der Wissenschaftsnarr dem Hofstaat des deutschen Wissenschaftssystems mit einer letzten Schelmerie nun also seine gewichtige Stimme.

Anlass genug, nachzuschauen, welche närrischen Sticheleien zuletzt am tiefsten saßen. Alle 77 Folgen finden sich auf *LJ* online. Hier folgen die Top 3 der beliebtesten „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“:

» „Kritik der schwätzenden Vernunft“ in *LJ* 6/2023: Der Narr hält wenig vom „I“ in „KI“. KI sei gar nicht intelligent, sondern bestenfalls ein hochgradig eloquenter Papagei mit beeindruckenden Wortsalven und perfekten Übersetzungen, aber ohne Verständnis oder Weltbild – eben nur ein Algorithmus, der Statistikmuster aus dem menschlichen Schrifttum extrapoliert und Denken simuliert. Fazit des Narren: Gefährlich ist nicht eine Maschine mit Ambitionen, ihre menschlichen Erfinder zu unterjochen. Gefährlich sind all die menschlichen Vorurteile, die der Maschine als Trainingsdaten dienen. Etwas Gutes bringt KI dennoch: „Sie führt uns vor, wie geistlos doch viele unserer beruflichen Tätigkeiten letztlich sind. Und diese werden in nächster Zukunft wohl tatsächlich durch KI ersetzt.“

» „Kann denn Abschreiben Sünde sein?“ in *LJ* 4/2024: Auch wenn Datenmanipulationen und Fälschungen ein riesiges Problem darstellen, gilt das für Plagiate in der Wissenschaft

nur bedingt. Oft stellen sie nicht die von der Öffentlichkeit überbewerteten „genialen Ideenräubereien“ dar, sondern schnödes Copy & Paste von Standardsätzen. Fazit des Narren: Anstatt panisch an Formulierungen herumzufeilen oder Disclaimer à la „mit KI erstellt“ abzudrucken, sollten Forschende lieber Inhalte besser prüfen und Methoden sauberer beschreiben – und die üblichen Standardformulierungen bei Methodenbeschreibungen und Einleitungen entspannt als kopiert deklarieren.

» „PubPeer – Forum für persönliche Vendettas oder Zukunft des Peer Review?“ in *LJ* 6/24: Wissenschaft macht Fehler – doch statt diese offen zu korrigieren, werden sie oft vertuscht. Genau hier springt PubPeer als globaler Online-Journal-Club ein, der bereits etliche Nobelpreisträger und Uni-Präsidentinnen ins Schwitzen brachte. Leider fühlen sich Forschende dort jedoch schnell an den Pranger gestellt. Ihre Angst vor einem Reputationsverlust wiegt schwerer als die notwendige Transparenz. Fazit des Narren: PubPeers Post-Publication-Review deckt Missstände auf, die dem konventionellen Peer Review regelmäßig entgehen, und zeigt damit, wie groß der Eisberg schlechter Wissenschaft wirklich ist. Forschungseinrichtungen sollten deshalb Data Sleuths anstellen und finanzieren, statt sie zu belächeln – und PubPeer nicht als Bedrohung für die eigene Reputation begreifen, sondern als Chance.

Als solche erachtet der Wissenschaftsnarr sein Post-Narrentum scheinbar auch. Was macht wohl ein pensionierter Narr, fragten wir ihn. „Mehr mit den Händen als mit dem Kopf“, ließ er uns mysteriös wissen. Würde er an seiner Kolumne im Nachhinein etwas ändern? „Ja, stärker betonen, dass sich meine Kritik am Wissenschaftssystem nicht aus einem moralischen Imperativ speist, sondern aus dem Streben, ein eigentlich fantastisches, aber ineffizientes Unterfangen effizienter zu machen!“

Beileibe kein schlechtes Schlusswort! Womit nur eine Frage bleibt: Wer hält dem Hofstaat des Wissenschaftssystems von nun an den Narrenspiegel vor? Wer wühlt sich durch das Mauerwerk unseres Elfenbeinturms? Der scheidende Narr würde sich wohl wünschen: Setz selbst die Narrenkappe auf, lieber Leser oder liebe Leserin! Sei selbst Narr, der unbequeme Fragen stellt, die nicht ins Publikationsraster passen, und der Etabliertes mutig und widerspenstig am Kragen packt und durchschüttelt! Der Narr ist tot, lang lebe der Narr!

Ihr *Laborjournal*-Team



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto:
„Tumor-Schlange“/
Comic: Forscher Ernst
- 10 Inkubiert /
Geht's noch?!:
Immer schneller fault
das System
- 11 Frisch gepreist /
Geld kompakt

HINTERGRUND



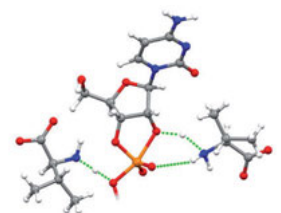
- 12 Gesundheitspolitik:
Der Wert der Homöo-
pathie
- 16 Pflanzenforschung:
Auf dem Weg zu einem
adaptiven Immunsystem
in Pflanzen

SERIEN



- 18 Wissenschaftsnarr (77):
Der Narr tritt ab!
- 21 Erlebnisse einer TA (182):
Im rechten Licht
- 43 Wirkstoff des Monats (54):
Kontrazeptivum YCT-529

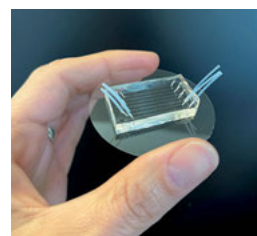
JOURNAL-CLUB



- 22 Journal Club kompakt
- 23 Schöne Biologie:
Lebendige Zufälle
- 24 Präbiotische Chemie in
München: RNA-Welt-
Hypothese 2.0
- 26 Mikrobiologie in Zürich:
Nachbarschaftlicher
Nährstoffklau
- 28 Stichwort des Monats:
Chlorotonile



Eine bundesweite Auswertung der gesetzlichen Krankenkassen zeigt: Wirkungslose Mittel und Behandlungen verschlingen Millionen Euro. Solange Krankenkassen in Globuli und Co. jedoch Wettbewerbsvorteile sehen, zählt wissenschaftliche Evidenz offenbar wenig.
Ab Seite 12.

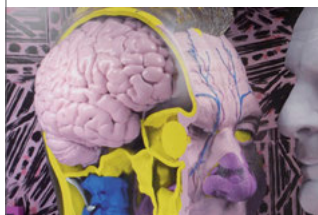


Bakterien greifen zu allerlei Tricks, um an Nährstoffe zu gelangen. Einer davon: andere Zellen so zu schädigen, dass sie ihre Inhaltsstoffe nach außen abgeben.
Ab Seite 26.

„Unser Titelthema: Der Narr tritt ab!“

Unser Wissenschaftsnarr hat die letzte Folge seiner „Einsichten“ geschrieben. Findet er etwa nichts mehr zum Aufspießen im Wissenschaftssystem? Ist dem Narren tatsächlich das Material ausgegangen – oder gar die Lust an der Spitze? Weit gefehlt! Ein letzter Rundumschlag belegt, dass er ganz andere Gründe hat ... Mehr ab **Seite 18**.

SPECIAL



Hirnforschung

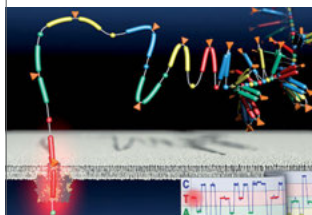
- 30** Komplizierte Entschlüsselung
- 32** Chaos im Gehirn durch gestörten Ionenfluss
- 36** Die Algorithmen des Gehirns

WIRTSCHAFT



- 40** Durch das Auge ins Gehirn: Welchen Weg zwei Firmen in neurologischer Diagnostik und Therapie gehen
- 44** Firmenporträt Phalcon-Bio: Phagen-Therapien gegen Infektionen mit multiresistenten Bakterien
- 46** Produktübersicht: Live-Cell-Imaging-Systeme
- 53** Neue Produkte

METHODEN



- 54** Neulich an der Bench: Sequencing by Expansion – Neue Sequenzier-technologie von Roche
- 56** Tipps und Tricks: Beschleunigte RNA-Sequenzierung

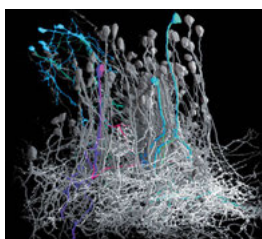
BUCH ET AL.

- 58** „Im Schatten der DNA“ von Marie Benedict
- 59** „Die Epigenetik des Hundes“ von Peter Spork

SONSTIGES & SERVICE



- 23** Impressum
- 29** Preisrätsel: Die Erblichkeits-abweichlerin
- 60** Kongresse
- 62** Fortbildungen
- 65** Stellenmarkt
- 66** Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag



Mit ganz unterschiedlichen Strategien analysieren Hirnforschernde, wie die zu einem komplizierten Geflecht vernetzten und verschalteten Nervenzellen des Gehirns Reize aus der Außenwelt empfangen und darin enthaltene Daten verarbeiten. Ab Seite 30.

www.laborjournal.de

 laborjournal@mstdn.science

 [@laborjournal](https://twitter.com/laborjournal)
[bsky.social](https://www.facebook.com/laborjournal)

 www.facebook.de/laborjournal

/ Wir liefern **den Nachweis.**



ANTIKÖRPER



ELISA KITS



PEPTIDE

Immunologie by Carl **ROTH**

Immunologische Nachweismethoden spielen eine zentrale Rolle in der modernen biomedizinischen Forschung und Diagnostik.

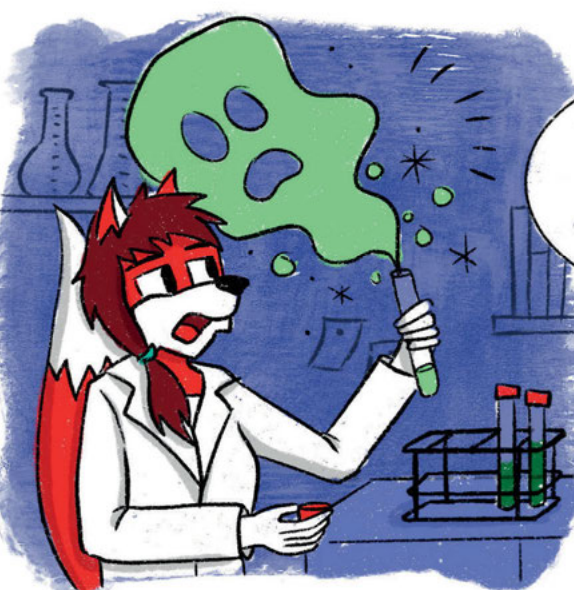
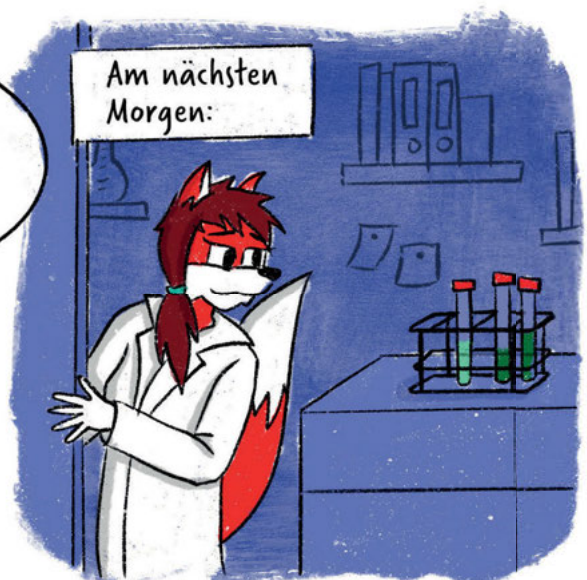
Darum unterstützen wir Sie ab sofort mit über **1000 neuen Produkten** im Bereich der Immunologie. In den Produktkategorien der Antikörper, der ELISA Kits und der Peptiden können wir für Sie auch ganz **individuelle Anfragen** realisieren. Und dies natürlich mit dem gewohnten Service und der Zuverlässigkeit von Carl **ROTH**.



Entdecken Sie jetzt unsere große
Sortimentserweiterung unter
carlroth.com

Supporting
science.
Improving
lives.





Süße Angebote ohne saure Überraschung finden Sie auf carlroth.com.



Forscher Ernst

von Rafael Florés





SENSITIV.
FLEXIBEL.
ZUVERLÄSSIG.

CLARIOstar® Plus

Der CLARIOstar® Plus
Multi-Mode Microplate Reader
vereinfacht Assay-Entwicklung
und Validierung durch die
Kombination von Mono-
chromator-Flexibilität mit
klassenbesten Sensitivität.

- LVF-Monochromatoren™ mit der höchsten Sensitivität
- Optimale Messeinstellungen durch EDR-Technologie
- Spezielle Detektoren für Lumineszenz und rote Fluoreszenz
- Beste Performance bei TRF, TR-FRET, FP und AlphaScreen® Assays
- Kontrollierbare CO₂ & O₂ Atmosphäre mit Gasrampen-Funktion
- Made in Germany



www.bmglabtech.com

©2025 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

Inkubiert

Thomas Alva Edison, der nicht nur die Glühlampe erfand, wird das Zitat zugeschrieben: „Negative Ergebnisse sind genau das, was ich suche. Sie sind für mich genauso wertvoll wie positive Ergebnisse.“ Ob er das jemals genau so sagte, ist nicht verbürgt. Allerdings sprach er tatsächlich häufig über den Wert von „Fehlschlägen“. In einem Interview mit Harper's Monthly sagte er 1890 beispielsweise dazu: „Ich habe nicht versagt. Ich habe nur 10.000 Wege gefunden, die nicht funktionieren.“ Und auch in seiner Biographie, „Edison: His Life and Inventions“ von 1910 wird mehrfach betont, dass er negative Resultate als Fortschritt betrachtete, weil sie falsche Hypothesen ausschlossen.

Eine Anekdote, sicher. Jedoch weist sie klar darauf hin, dass man sich schon lange des wahren Werts von Daten bewusst ist, die das liefern, was wir heute negative oder Nullresultate nennen.

Dennoch scheint dies bis heute nicht überall in der wissenschaftlichen Praxis angekommen zu sein. Zum wiederholten Mal bestätigt das eine frisch publizierte Umfrage von Springer Nature (shorturl.at/77bEN). Über 11.000 Forscherinnen und Forscher hatte der Verlag zu diesem Thema befragen lassen – im Kern kam Folgendes dabei heraus:

- » 98 Prozent erkannten die Vorteile der Weitergabe von Nullresultaten an;
- » 88 Prozent stimmen zu, dass das Mitteilen von Nullresultaten die Qualität nachfolgender Forschungsarbeiten verbessert;
- » 68 Prozent profitierten in ihrer eigenen Arbeit von veröffentlichten Nullresultaten. Die wichtigsten Vorteile waren hierbei die Ableitung neuer Hypothesen (39 Prozent), die Anpassung von Methoden (34 Prozent) sowie die Inspiration für künftige Forschungsarbeiten (33 Prozent).

Klingt eigentlich gut, oder? Doch jetzt kommt die Kehrseite: 82 Prozent meinten, dass Nullresultate weniger wahrscheinlich zur Veröffentlichung angenommen werden. Mehr noch: Weniger als ein Drittel von denjenigen, die selbst Nullresultate eingefahren hatten, versuchten überhaupt, sie in einem Journal zu publizieren. Die schweigende Mehrheit ließ es folglich ganz bleiben – und gab als Begründung dafür vor allem Nachteile für Ruf und Karriere an.

Als „Intent-Action-Gap“ bezeichnet Springer Nature das in der Umfrage. Offenbar mit ordentlich Luft dazwischen.

Ralf Neumann



Geht's noch?!

Immer schneller fault das System

Erfundene Ergebnisse, frisierte Daten, gefälschte Studien – all das gibt es schon, solange der Mensch Wissenschaft und Forschung betreibt. Immer wieder wichen Einzelne vom Ethos der wissenschaftlichen Forschung sowie den Regeln akademischen Publizierens ab, um sich durch gezielte Fälschungen persönliche Wettbewerbsvorteile zu verschaffen. Doch glücklicherweise geschah dies lange nur in seltenen Ausnahmefällen.

Die Zeiten solch einzelner „fauler Äpfel“ scheinen jedoch vorbei. Auf der Schattenseite von leichter Online-Kommunikation und bezahlter Open-Access-Veröffentlichung ist Wissenschaftsbetrug inzwischen zu einem lukrativen Geschäftsfeld gewachsen – professionell organisiert, international vernetzt und resistent gegen Kontrollen. Mit Raubverlagen, gekaperten Zeitschriften, Artikelmühlen, Zitatehandel und anderen windigen Manövern schlägt eine wachsende Zahl von „Unternehmen“ skrupellosen Profit aus den Zwängen und Nöten des wissenschaftlichen Arbeitens und Publizierens. Und als weithin sichtbare Folge spülen diese Machenschaften immer mehr Publikationen mit betrügerischen Inhalten in den Scientific Record.

Doch wie groß ist die Welle inzwischen wirklich? Ziemlich groß, so das Fazit von Reese Richardson von der Northwestern University in Illinois, der sich mit drei Kollegen das Ganze mal genauer angeschaut hat. Schon im Titel ihres Papers, in dem sie letztlich die Ergebnisse präsentieren, stellen sie klar: „The entities enabling scientific fraud at scale are large, resilient, and growing rapidly“ (PNAS, doi.org/g9v47b).

Vor allem Paper Mills werfen immer größere Schatten: Im Akkord produzieren sie Phantasie-Studien und platzieren sie in anfälligen Journals – bisweilen auch über kompromittierte Herausgeber; andere reanimieren inaktive Zeitschriftentitel oder erfinden gänzlich neue, in denen jeder Artikel schnell und unbegutachtet veröffentlicht wird. Hauptsache, es fließt Geld: Wer zahlt, veröffentlicht – unabhängig von wissenschaftlicher Leistung.

Das wirklich Konsternierende an den Ergebnissen von Richardson *et al.* ist jedoch: Das Wachstum dieser Betrugsindustrie übertrifft inzwischen die Zuwachsraten legitimer Publikationen. Oder in den Worten der Autoren: „Artikel mit gesichert betrügerischer Herkunft weisen eine offensichtlich höhere Wachstumsrate auf als die gesamte Wissenschaft und überfordern bereits bei weitem die Kapazitäten der derzeit angewandten Maßnahmen zur Wahrung von wissenschaftlicher Integrität.“

Als besonders perfide bezeichnen sie die Resilienz dieser Netzwerke. Werden sie in einem Journal enttarnt, weichen sie einfach auf das nächste aus – wird ein Kanal gesperrt, entsteht rasch ein neuer. „Abwehrmechanismen“ wie Retractions, Expressions of Concern oder Schwarze Listen wirken hier wie kleine Pflaster auf einer klaffenden Wunde.

Was also tun? Drei Maßnahmen nennen Richardson und Co.:

- » die Transparenz des Veröffentlichungsprozesses radikal ausweiten;
- » die Anreize umstellen – nicht mehr die schiere Publikationszahl belohnen, sondern Reproduzierbarkeit, Sorgfalt und tatsächlichen Erkenntnisgewinn;
- » technische Verteidigungslinien stärken – automatische Prüfungen auf Bild- und Textmanipulation

ollten Standard werden, ebenso wie ein Maß an institutioneller Ausstattung zur Aufklärung von Fehlverhalten.

Vorrangig jedoch, so Richardson *et al.*, sei der Mut zur Ehrlichkeit. Die Wissenschaftsakteure müssen sich eingestehen, dass ihr System unmittelbare Mitschuld trägt. Der Publikationsdruck und die Fixierung auf bibliometrische Faktoren seien geradezu Steilvorlagen für einen Markt, der Quantität über Qualität stellt. Noch davor jedoch komme die Einsicht, dass Betrug nicht mehr die Ausnahme sei, sondern vielmehr ein wachsendes Geschäftsmodell darstelle. Wer dies jetzt beschwichtige, gefährde nicht nur den Ruf der Wissenschaft, sondern ihre gesamte Grundlage.

Ralf Neumann



Illustr.: KI-generiert

Frisch gepreist

» **Melina Schuh**, Direktorin am Göttinger Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Wissenschaften, wurde als Preisträgerin für den **Science-Breakthrough-of-the-Year-Award** der Falling Walls Foundation in der Kategorie „Life Sciences“ ausgewählt. Die Jury ehrt

Foto: Böttcher-Gajewski/MPI



Melina Schuh hat Eizellen fest im Blick.

damit insbesondere die Entwicklung einer Live-Imaging-Plattform von Schuh *et al.*, mit der sie erstmals in Echtzeit die **Meiose-Vorgänge in intakten menschlichen Eizellen** beobachteten. Damit konnten sie unter anderem Pionierstudien zur Dynamik der Spindelbildung und Chromosomenverteilung in den empfindlichen Zellen durchführen – und deckten dabei zentrale Mechanismen der Chromosomenfehlverteilung und Aneuploidie auf. Zur Dotierung des Preises macht die Falling Walls Foundation keine Angaben.

» Unter den vier Gewinnern des Schweizer **Balzan-Preises** ist in diesem Jahr auch ein Biomediziner: **Carl H. June** von der Universi-

ty of Pennsylvania in Philadelphia. Sein Team entwickelte und etablierte die erste klinisch wirksame **CAR-T-Zelltherapie** (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy), mit der es in Patienten mit refraktärer chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) komplette Remissionen bewirken konnte. 2017 wurde die von June *et al.* mitentwickelte CAR-T-Zelltherapie Kymriah als erste derartige Immuntherapie von der US-Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Wie die anderen Preisträger darf sich June über 750.000 Schweizer Franken (ca. 800.000 Euro) Preisgeld freuen, von dem er die Hälfte für Forschungsprojekte junger Wissenschaftler spendieren muss.

» **Kai Simons**, emeritierter Direktor am Dresdener Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, ist von der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina mit der **Cothenius-Medaille** geehrt worden. Die wissenschaftliche Lebensleistung des gebürtigen Finnen besteht vor allem in der Entdeckung der sogenannten Lipid Rafts: kleine, dynamische Mikrodomänen innerhalb der Zellmembranen, in denen Proteine und Lipide gezielt für Prozesse der Signalübertragung und des Membrantransports organisiert sind. Mit dem Konzept der Lipid Rafts sorgten Simons und sein Team für ein neues Verständnis der Organisation von Zellmembranen, indem sie zeigten, dass diese nicht einfach nur eine homogen-fluide Doppelschicht darstellen, sondern vielmehr als hochstrukturierte funktionelle Plattformen agieren.

-RN-

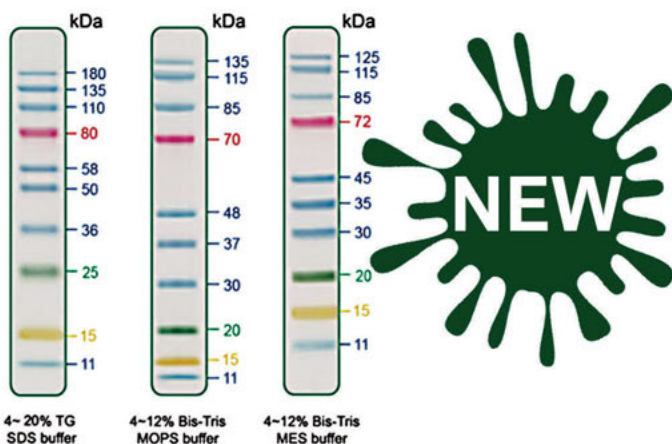
Geld kompakt

» An der Universität Duisburg-Essen startet ein Team um **Shirley Knauer** ein neues Forschungsprojekt zur **Bekämpfung von Krebszellen**. Konkret will die Gruppe **Nanobodys** entwickeln, die das Protein **Survivin** gezielt erkennen und abbauen. **Survivin** schützt Krebszellen effektiv vor dem Zelltod und trägt so zu deren Therapieresistenz bei. Mit den Nanobodys erhoffen sich Knauer und Co., **Survivin** „aus dem Zellverkehr zu ziehen“ und die Tumorzellen damit wieder empfindlicher für Behandlungen zu machen. Das Projekt wird von der **Brigitte und Dr. Konstanze Wegener-Stiftung** gefördert.

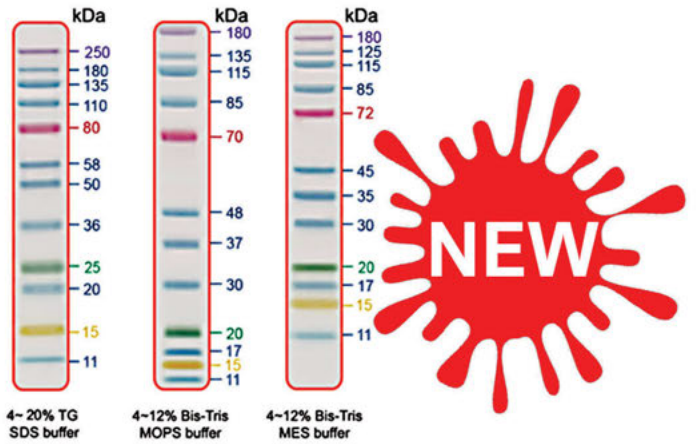
» Die **Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)** fördert ein Projekt zur Entschlüsselung der Rolle von **Tuft-Zellen in der Gallenblase** an der Universität Augsburg unter der Leitung von **Maryam Keshavarz**. Diese seltenen „Bürstenzellen“ sind durch spezialisierte Mikrovilli gekennzeichnet und stehen unter Verdacht, dort eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Entzündungen wie Cholezystitis und Gallensteinen zu spielen. Dem wollen die Augsburger jetzt mithilfe von molekularen Methoden und klinischem Gewebematerial auf den Grund gehen.

-RN-

SERVA Quadro Color Protein Standard I



SERVA Quadro Color Protein Standard II



GESUNDHEITSPOLITIK

Der Wert von Homöopathie

Eine bundesweite Auswertung der gesetzlichen Krankenkassen zeigt: Nachweislich wirkungslose Mittel und Behandlungen verschlingen jedes Jahr Millionen Euro. Solange Krankenkassen in Globuli und Co. jedoch Wettbewerbsvorteile sehen, zählt wissenschaftliche Evidenz offenbar wenig.

Am Ende war das Schweigen lauter als jede Argumentation: Im November 2019 hatte der Bayerische Landtag 800.000 Euro bewilligt, um die Eignung von Homöopathika als Antibiotika-Ersatz klinisch überprüfen zu lassen. Dem war eine hitzige Debatte vorausgegangen. Schließlich besteht ein breiter wissenschaftlicher Konsens, dass die Homöopathie keine Wirkung über Placebo-Effekte hinaus zeigt. Dennoch lief im März 2023 am Universitätsklinikum der Technischen Universität München (TUM) eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie für 709.480,75 Euro an. Ihre genaue Fragestellung: Inwieweit lindern 200-mal 1:100 verdünnte homöopathische „Arzneimittel“ die Beschwerden von Frauen mit wiederkehrenden Blasenentzündungen?

Doch bereits im November 2024 war die Rekrutierung von Patientinnen gestoppt. Die erforderliche Anzahl von 220 Teilnehmerinnen könne nicht erreicht werden, erklärten die Verantwortlichen gegenüber dem Deutschen Zentralverein homöopathischer Ärzte (DZVhÄ). Auf der Studien-Website (ihom.nephrologie.med.tum.de) findet sich unterdessen keinerlei Hinweis auf das vorzeitige Studienende.

Harnwegsinfekte gehören zu den häufigsten Ursachen für Antibiotika-Verordnungen bei Frauen. Zehn bis zwanzig Prozent von ihnen leiden darunter. Das entspricht vier bis acht Millionen Frauen in Deutschland – unter denen sich keine 220 Betroffenen fanden, die an der Homöopathie-Studie teilnehmen wollten. Ist das ein Indiz dafür, dass immer weniger Menschen auf Homöopathika vertrauen? Signalisiert das Scheitern einen Wandel in der öffentlichen Akzeptanz, der sich eventuell in Statistiken des Gesundheitssystems widerspiegelt?

Verwirrende Kassenlandschaft

Die Mehrheit der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) räumt offen ein, dass es der Homöopathie sowohl an Wirksamkeitsnachweisen in methodisch hochwertigen Studien als auch an plausiblen Wirkmechanismen fehlt. Einen echten Ersatz für die medizinische Praxis stellt sie nicht dar. Dennoch erstatten Krankenversiche-

rungen Leistungen für homöopathische Mittel und Behandlungen. Wie viele Millionen Euro vergüten sie jährlich? Wie viele Menschen nehmen Homöopathika in Anspruch?

Die genauen Kosten sind nur schwer zu ermitteln, da die Krankenkassenlandschaft in Deutschland zersplittert ist. Die erstatteten Leistungen, der Erstattungsumfang sowie bestimmte Zyklusregeln unterscheiden sich stark voneinander. Deshalb fragte *Laborjournal* bei allen 95 deutschen GKV direkt nach und bat um detaillierte Aufstellungen aller Leistungsausgaben für Homöopathie der letzten Jahre.

Für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sind GKV nach Sozialgesetzbuch V verpflichtet, die Kosten homöopathischer Mittel als Regelleistung zu übernehmen. Über diese Verpflichtung hinausgehend erstatten 28 Krankenkassen, darunter beispielsweise die DAK und die AOK Bayern, Homöopathie als Satzungsleistung; 58 GKV, darunter die beiden größten deutschen Krankenversicherer Techniker und BARMER Krankenkasse, haben hingegen Selektivverträge mit der Marketinggesellschaft des Deutschen Zentralvereins homöopathischer Ärzte (DZVhÄ) abgeschlossen. Viele dieser freiwilligen Zusatzleistungen umfassen ausschließlich homöopathische Beratungen, einige von ihnen auch homöopathische Mittel. Neun weitere GKV wie zum Beispiel die AOK Plus und die Kaufmännische Krankenkasse rechnen Kosten für Homöopathie über Bonusprogramme oder Zusatztarife ab.

Kurzum: Alle deutschen gesetzlichen Krankenversicherer erstatten homöopathische Leistungen auf die eine oder andere Weise. Jutta Hübner, Professorin für Integrative Onkologie am Universitätsklinikum Jena und wissenschaftliche Beirätin des Informationsnetzwerks Homöopathie, weist auf das Kernproblem hin: „Diese Kostenerstattung erweckt bei Hilfesuchenden den Anschein, dass Methoden oder Mittel nachweislich etwas bringen – und das haben wir bei der Homöopathie eben nicht.“

Von den 95 deutschen GKV mit ihren insgesamt 74,3 Millionen Versicherten erteilten



zwei Drittel *Laborjournal* bereitwillig Auskunft. Das verbleibende Drittel besteht hauptsächlich aus der Techniker Krankenkasse mit 11,3 Millionen Versicherten und der BARMER Krankenkasse mit 8,6 Millionen Versicherten. Beide Versicherer verweigerten die Auskunft, da sie ihre wirtschaftliche Vormachtstellung durch die Anfrage beeinträchtigt sahen. Insgesamt liegen *Laborjournal* somit Auskünfte für 48,4 Millionen gesetzlich krankenversicherten Menschen vor.

Homöopathie unbedeutend?

Aus den Angaben geht hervor: Während GKV jedes Jahr mehrere Hundert Milliarden Euro für Gesundheitsleistungen ausgeben – beispielsweise im Jahr 2023 insgesamt 312,3 Milliarden Euro, allein 105,5 Milliarden Euro davon für Arzneimitteln und ärztliche Behandlungen –, erscheinen ihre Ausgaben für Homöopathie unbedeutend (siehe Abbildung A), in etwa vergleichbar mit den jährlichen Kosten für bestimmte Nischen-Therapien oder einzelne seltene Erkrankungen. Im gesamten Auskunftszeitraum seit 2017 überstiegen sie nie die 0,05-Prozent-Marke der Gesamtausgaben. In ihrer Nutzungshäufigkeit erreicht die Homöopathie also bei Weitem nicht den Stellenwert der evidenzbasierten Medizin.

Nichtsdestotrotz erstatteten einzelne GKV, wie etwa die mhplus BKK, die Bahn BKK und verschiedene AOK, jeweils mehrere Hunderttausend Euro pro Jahr für homöopathische Leistungen. Im Auskunftszeitraum vergüteten sie Homöopathie-Nutzern pro Jahr und Kopf zwischen 13 Euro und 822 Euro, im Durchschnitt 153 Euro. Rein rechnerisch bezahlte damit jede gesetzlich krankenversicherte Person – egal, ob sie sich ausschließlich auf klinisch geprüfte Medikamente verlässt oder nicht – durchschnittlich 71 Cent pro Jahr für homöopathische Leistungen. Je nach Krankenkasse betrug dieser Jahresbetrag bis zu 11,29 Euro. Am auffälligsten bei all dem ist allerdings:

Die Ausgaben der GKV für homöopathische Leistungen sanken von 46,4 Millionen Euro im Jahr 2017 auf 8,7 Millionen Euro im Jahr 2023 (siehe Abbildung A).

Rückläufige Entwicklung

Diese Einbußen stehen im Einklang mit den Pharma-Daten des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie. Ihnen zufolge ist der Absatz homöopathischer Mittel rückläufig. Während Apotheken vor einem Jahrzehnt noch knapp 55 Millionen Packungen Homöopathika verkauften, setzten sie letztes Jahr zehn Millionen Packungen weniger ab (siehe Abbildung C). Gleichzeitig verschrieben Ärzte vor zehn Jahren deutschlandweit noch eine Million homöopathische Produkte. Im letzten Jahr war die Bereitschaft dazu auf mittlerweile knapp 400.000 gesunken (siehe Abbildung D).

Ist damit auch die Anzahl an Personen rückläufig, denen GKV homöopathische Produkte und Behandlungen erstatten? Erneut lautet die Antwort ja. Während sich Ende des letzten Jahrzehnts noch mehr als zwei Prozent aller gesetzlich Krankenversicherten homöopathische Leistungen bezahlen ließen, waren es 2023 nur noch weniger als 0,25 Prozent (siehe Abbildung B). Deutschlandweit machte das zuletzt etwa 165.000 Personen aus.

Allerdings schwankt auch ihr Anteil je nach Krankenkasse beträchtlich. Unter den Versicherten aller GKV, die *Laborjournal* Auskunft erteilten, fanden sich nie mehr als 1,4 Prozent Homöopathie-Nutzer – mit zwei Ausnahmen: die IKK classic und die Securvita BKK. Sie erstatteten im Auskunftszeitraum zwischen 7,5 und 3,2 Prozent ihrer Versicherten homöopathische Leistungen, was zuletzt immerhin knapp 115.000 Personen allein in diesen beiden Krankenkassen entsprach. Beide GKV können also als besonders Homöopathie-freundlich gelten.

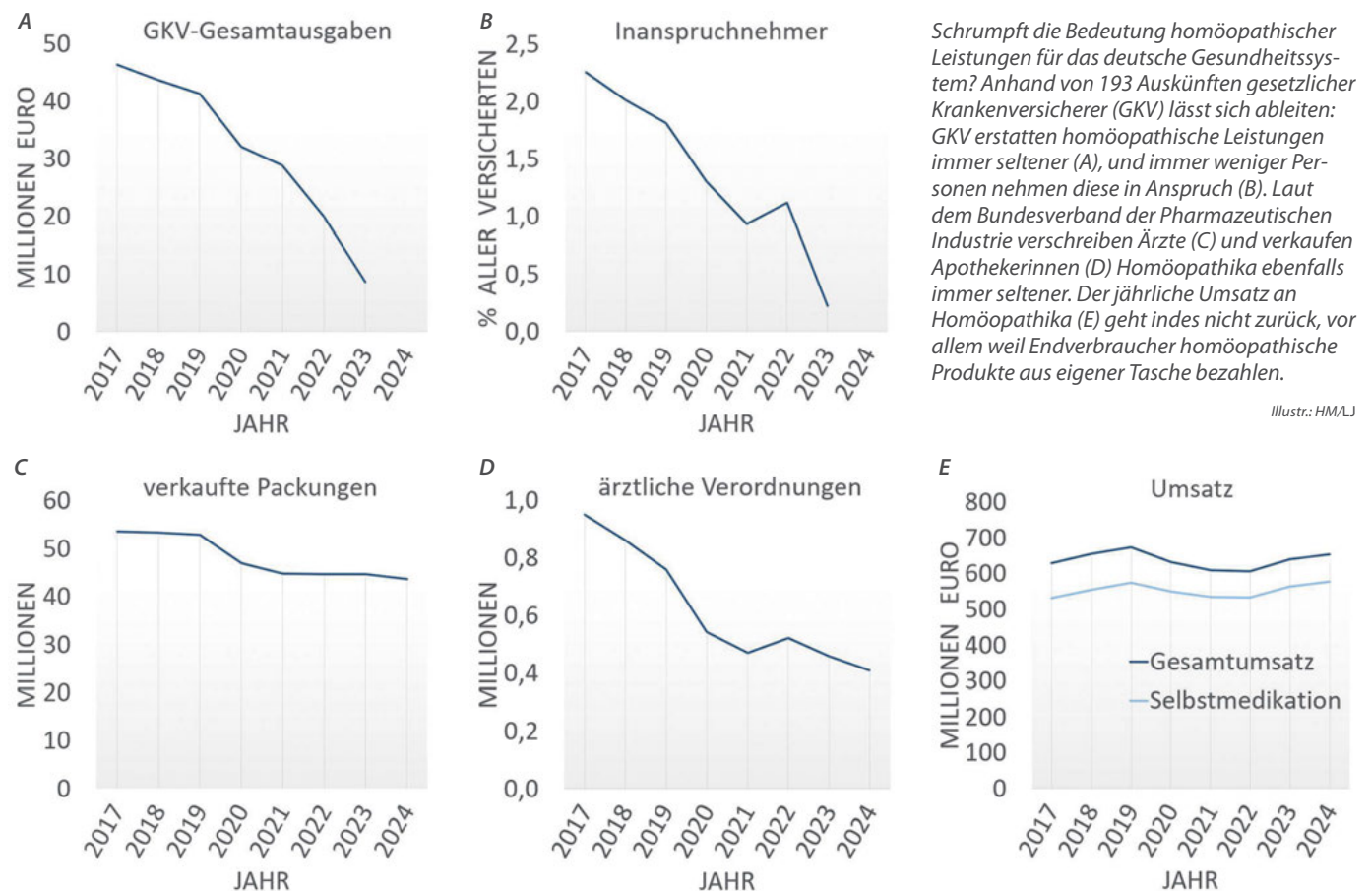
Scheinthherapie, aber beliebt

Während die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen für homöopathische Leistungen sinken, nimmt der jährliche Umsatz von Homöopathika allerdings nicht ab. Dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie zufolge blieb er im letzten Jahrzehnt konstant bei etwa 636 +/- 21 Millionen Euro pro Jahr. Der überwiegende Anteil davon entfiel mit 550 +/- 19 Millionen Euro Umsatz auf die Selbstmedikation, also private Ausgaben (siehe Abbildung E).

Aber, ist das kein Widerspruch? Wäre bei sinkenden GKV-Ausgaben nicht auch ein abnehmender Umsatz bei Homöopathika zu erwarten? Nicht unbedingt, erklärt Jutta Hübner: „Homöopathika haben in unserer Gesellschaft

den Ruf, etwas zu leisten, was konventionelle Medikamente nicht können. Homöopathie gilt als die ganzheitliche, sanfte Medizin. Viele Menschen sagen, es kann ja nicht schaden ...“. Dem stimmt Roland Seifert, Direktor des Instituts für Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover, zu: „Menschen sind bereit, für Homöopathika viel Geld auszugeben, weil diese eine gefühlt gute Reputation haben. Ein Hauptproblem ist, dass vielen von ihnen einfache wissenschaftliche Grundlagen fehlen, um die Wirkungslosigkeit der Homöopathie über Placebo-Effekte hinaus zu verstehen. Infolge dieser Popularität können Hersteller von Homöopathika dann ordentlich zulangen bei ihren Preisen. Wirtschaftlich lohnt sich das.“

Eine Analyse von Seiferts Arbeitsgruppe im Jahr 2024 ergab: Seit 1985 steigen die durchschnittlichen Preise für homöopathische Mittel kontinuierlich. Auch lag der durchschnittliche Apothekenverkaufspreis für Homöopathika mit Stand April 2023 etwa 30 Prozent höher als der rationaler pharmakologischer Alternativen (*Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* doi.org/p5zh). Doch die Endverbraucher stört das offensichtlich wenig. Tatsächlich genießen „alternative Heilmethoden“ nach wie vor große Beliebtheit. Laut einer forsa-Umfrage im Jahr 2021 im Auftrag der Deutschen Homöopathie-Union zeigen sich 70 Prozent der Deutschen weiterhin offen für Homöopathie.



Schrumpft die Bedeutung homöopathischer Leistungen für das deutsche Gesundheitssystem? Anhand von 193 Auskünften gesetzlicher Krankenversicherer (GKV) lässt sich ableiten: GKV erstatten homöopathische Leistungen immer seltener (A), und immer weniger Personen nehmen diese in Anspruch (B). Laut dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie verschreiben Ärzte (C) und verkaufen Apothekerinnen (D) Homöopathika ebenfalls immer seltener. Der jährliche Umsatz an Homöopathika (E) geht indes nicht zurück, vor allem weil Endverbraucher homöopathische Produkte aus eigener Tasche bezahlen.

Illustr.: HM/LJ

#Globukalyptse ...

... ist ein Kunstwort aus Globuli und Apokalypse, geprägt 2017 vom Hals-Nasen-Ohren-Arzt Christian Lübbers als Synonym für wissenschaftsbasierte Kritik an der Homöopathie. Ziel des gleichnamigen Projekts des Informationsnetzwerks Homöopathie (globukalyptse.org) ist es, Hilfesuchenden und Kranken eine faktenbasierte Entscheidung darüber zu ermöglichen, ob sie Homöopathie für sich anwenden möchten oder nicht. #Globukalyptse fordert dabei kein Verbot der Homöopathie. Allerdings sollten alternative Heilverfahren nicht länger wie Medizin behandelt werden, sondern außerhalb des solidarisch finanzierten Gesundheitswesens und ohne Sonderprivilegien auskommen. Zentrale Appelle lauten:

» Ende des Zweiklassenrechts

Produkte der „besonderen Therapierichtungen“ Homöopathie, Anthroposophie und Phytotherapie fallen in Deutschland unter die Sonderregelung eines Binnenkonsenses. Für ihre Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) reicht ein Zirkelschluss: Sobald homöopathische Literatur, Beobachtungsberichte oder individuelle Erfahrungen von Ärzten ihre Wirksamkeit bezeugen, verleiht ihnen § 25 AMG den Arzneimittelstatus – ohne jeglichen Wirksamkeitsnachweis auf Grundlage klinischer Prüfungen. Diese Sonderregelung gaukelt eine Gleichstellung mit der evidenzbasierten Medizin vor – und verwirrt damit Hilfesuchende.

» Ende der Kostenübernahme

Gesetzliche Krankenkassen erstatten Homöopathie bei Kindern als Regelleistung und bei Erwachsenen als Satzungsleistung oder über Selektivverträge. Das suggeriert der Öffentlichkeit ebenfalls, Homöopathie sei wirksame Medizin.

» Ende der Apothekenpflicht

Als unmittelbare Folge ihrer gesetzlichen Einstufung als Arzneimittel unterliegen Homöopathika einer Apothekenpflicht. Das erweckt erneut den Anschein echter Arzneimittel, für die Hilfesuchende jedes Jahr mehr als 600 Millionen Euro ausgeben – ohne einen Nutzen, der über Placebo-Effekte hinausgeht.

» Apothekenberatung nach Stand der Wissenschaft

Empfehlungen zu Arzneimitteln, Medizinprodukten und Gesundheitsfragen sollten auf überprüfbaren klinischen Daten basieren, Wirksamkeit und Nutzen also kritisch einordnen. Apotheken sollten ihren Interessenkonflikt zwischen Gemeinwohl und eigenen Geschäftsinteressen anerkennen. Apothekenkammern sollten nicht länger Fachweiterbildungen anbieten, die Homöopathie als relevante Therapieform darstellen. Gleichzeitig können Homöopathika weiterhin verkauft werden – in Drogerien.

» Förderung von Gesundheitskompetenz

Homöopathie wird zu Unrecht als „schonend“ und „nebenwirkungsfrei“ vermarktet. Sie birgt durchaus Risiken, da Patientinnen und Patienten entscheidende Zeitpunkte für eine angemessene Therapie verpassen oder sich mit Globuli durch die Nebenwirkungen von Therapien quälen, obwohl es wirksame Medikamente dagegen gibt. Universitäten sollten sich deshalb bereits in der Ausbildung von Pharmazeuten und Ärztinnen klar von Pseudowissenschaften distanzieren, insbesondere von Lehrangeboten zur Homöopathie als Wahlpflichtfach. Gleichzeitig sollten Kurse zur sprechenden und zuhörenden Medizin in der Arztausbildung ausgebaut werden, während Krankenkassen Anreize für ausführliche Arzt-Patienten-Gespräche innerhalb der Regelversorgung schaffen – unabhängig von homöopathischen Konzepten.

Kurzum: Unser Gesundheitswesen muss sich endlich zu einer evidenzbasierten und gleichzeitig kommunikativen Medizin bekennen.

Henrik Müller

Trotz dieser andauernden Popularität vollzieht sich indes ein stiller Wandel im Gesundheitssystem: Viele gesetzliche Krankenkassen übernehmen die Kosten für homöopathische Leistungen nur noch, wenn Vertragsärzte oder Vertragsärztinnen mit der Zusatzqualifikation Homöopathie Arzneimittel verschreiben und Behandlungen durchführen. Damit reichen GKV die Verantwortung weiter. Mit den Worten der AOK Baden-Württemberg: „Die Entscheidung für oder wider eine homöopathische Behandlung trifft die Ärzteschaft, die sich für Methoden der evidenzbasierten Medizin entscheiden wird, wo sie dies für erforderlich hält.“

Die Zusatzqualifikation Homöopathie kann inzwischen nur noch in zwei Bundesländern erworben werden: Rheinland-Pfalz und Sachsen. Seit 2019 haben 15 von 17 Landesärztekammern sie nach und nach als Teil ihrer ärztlichen Weiterbildungsordnungen abgeschafft. Auch die Bundesärztekammer be-

schloss 2022, die Homöopathie aufgrund fehlender wissenschaftlicher Basis aus ihrer Musterweiterbildungsordnung zu streichen. Die Folge: Mit dem Ruhestand homöopathisch tätiger Ärzte sinken die GKV-Ausgaben, da es keine Neuzulassungen gibt.

Kassenlogik

Zusätzlich diskutierte das Bundesgesundheitsministerium 2024, Homöopathie komplett aus dem kassenärztlichen Leistungskatalog zu streichen. Noch ist dies politisch nicht umgesetzt – nicht zuletzt, weil die Homöopathika-Industrie ein erheblicher Wirtschaftsfaktor ist. Im aktuellen Koalitionsvertrag wird Homöopathie nicht erwähnt. Seifert ordnet ein: „Politische Entscheidungsträger, die das angehen, werden direkt von Lobbyisten konfrontiert, die mit abwandernder Pharmaindustrie und bestimmten Patientengruppen drohen. Da merkt man, welche Interessen große Rollen spielen.“

Entsprechend bieten Krankenkassen homöopathische Leistungen weiterhin an. Doch warum halten selbst sie als Torhüter des öffentlichen Gesundheitswesens entgegen der wissenschaftlichen Evidenz daran fest? Zum einen, weil sie sich laut Jutta Hübner vermutlich scheuen, „dieses gesellschaftliche Fass aufzumachen“, zum anderen aus rein wirtschaftlichen Gründen. So sind manche Erstattungsangebote bewusst als „Komplementärmedizin“ zur evidenzbasierten Versorgung konzipiert. Sie fungieren als Marketinginstrumente, zur Versichertenbindung und Imagepflege.

Beispielsweise appelliert die IKK classic auf ihrer Website ganz vage mehr an das Gefühl als an die Fakten: „Natürlich‘ liegt im Trend, denn die Nachfrage nach alternativer Medizin ist in den vergangenen Jahren enorm gewachsen. Homöopathie ist eine natürliche Heilmethode, die bereits seit über 200 Jahren praktiziert wird und als besonders schonend gilt.“ Auch die Securvita BKK übernimmt



Interessieren Sie derartige
Hintergrund-Analysen?
Hier finden Sie mehr ...



Foto: Schroll/UKJ

Jutta Hübner, Stiftungsprofessorin für Integrative Onkologie am Universitätsklinikum Jena, erlebt immer wieder, dass Patienten zuerst auf Globuli setzen – bis ein Tumor nicht mehr heilbar ist. Nicht zuletzt deshalb engagiert sie sich im Informationsnetzwerk Homöopathie.

homöopathische Leistungen, „weil sie einen Schwerpunkt auf alternative und komplementäre Heilmethoden legt und die individuelle, ganzheitliche Behandlung ihrer Versicherten fördert“, und zwar „integriert als besonderer Versorgungsbereich“. Warum Krankenkassen

sen damit genau die falschen Signale an die Bevölkerung senden, erörtert der Infokasten „#Globukalypse“ auf Seite 14.

Da die Ausgaben für Homöopathie weniger als 0,05 Prozent der Gesamtkosten gesetzlicher Krankenkassen ausmachen, haben GKV gegenwärtig wenig zu verlieren – aber viel zu gewinnen, wenn sie Zuckerkügelchen und Co. erstatten. Mit freiwilligen Zusatzangeboten versuchen sie deshalb, vor allem bei Personen zu punkten, die „alternative Heilmethoden“ nachfragen oder der evidenzbasierten Medizin kritisch gegenüberstehen. Indem sie mit Pseudomedizin um Mitglieder feilschen, erhoffen sie sich einen Wettbewerbsvorteil bei der Kundenakquise.

Das eigene Wachstum scheint Krankenversicherern offensichtlich schwerer zu wiegen als wissenschaftliche Standards – und letztendlich das Patientenwohl. Schließlich verzögern sie mit ihren „Komplementärangeboten“ nicht nur wirksame Therapien, sondern fördern auch die Verbreitung von Fehlinformationen über medizinische Wirksamkeit. Und widersprechen sie damit nicht selbst dem Grundgedanken einer solidarisch getragenen Gesundheitsversorgung? Solange die Bevölke-



Foto: T. Hagedorn

Roland Seiferts Arbeitsgruppe an der Medizinischen Hochschule Hannover ist auf ungewöhnlicher Mission: Sie publiziert auch über Desinformation – von Behandlungsfehlern in Krimiserien über Nahrungsergänzungsmittel in den sozialen Medien bis hin zur Unwissenschaftlichkeit der Homöopathie.

rung Homöopathie jedoch weiterhin nachfragt, bleiben Krankenkassen wohl im Dilemma aus Wirtschaftsinteressen, politischem Druck und evidenzbasierten Prinzipien gefangen.

Henrik Müller

Decoding the Epigenome. Empowering Discovery.

Facing challenges in epigenetic analyses?
Gain full control of your workflow: from
DNA methylation to chromatin analysis
with Zymo Research's trusted solutions.

- ✓ Standards
- ✓ Methylation Analysis
- ✓ Chromatin Analysis
- ✓ Library Preparation



**CHECK IT
OUT!**

No more capacity?
Inquire about an offer for our **Epigenetics Services**.



www.zymoresearch.de



+49 761 60068 71-0



sales@zymoresearch.de



ZYMO RESEARCH
The Beauty of Science is to Make Things Simple

THE
Epigenetics
COMPANY™

Pflanzenabwehr stärken

Seit rund fünfzig Jahre werden die Mechanismen der Schädlingsabwehr von Pflanzen erforscht. Jetzt testet man Strategien, sie via Nanobodys und genetischer Eingriffe mit einer Art adaptiven Immunsystem aufzurüsten.

Ein Traum von Pflanzenforschern und Landwirten, ein Alptraum für die Hersteller von Pflanzenschutzmitteln: Pflanzen, die sich mithilfe anpassungsfähiger Abwehrmechanismen schnell und effizient gegen Schädlinge wehren können. Auch Detlef Weigel, Direktor am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen, hält ein Abwehrsystem mit „zirkulierenden Immunzellen für eine individuell adaptive Immunität“ für das „größte Ziel, das Pflanzenforscher haben sollten“.

Weigel schrieb dies im Juli 2025 auf X (früher Twitter) – und verwies auf eine Arbeit des Teams von Sophien Kamoun am Sainsbury Laboratory im britischen Norwich. Kamoun *et al.* hatten auf der Basis von Pflanzen-Resistenzgenen eine DNA-Kassette entwickelt, in die man die genetische Information für kleine, Pathogen erkennende Antikörper einsetzen könnte (*Science*. doi.org/grvt3f). Um zu verstehen, wie das Ganze funktionieren könnte, müssen wir Sie, liebe Leserinnen und Leser, jedoch zunächst auf einen Parforceritt durch die pflanzliche Resistenzforschung mitnehmen ...

Als im Jahr 1994 das erste *Laborjournal* erschien, wusste man fast nichts über die Mechanismen der pflanzlichen Immunabwehr – außer, dass es sie gibt. Das erste Resistenzgen, das 1992 kloniert wurde, war schließlich *Hm1*. Dessen Produkt, eine Reduktase, verleiht Maispflanzen die Fähigkeit, sich vor dem Pilz und Blattfleckenerreger *Cochliobolus carbonum* zu schützen, indem es dessen HC-Toxin inaktiviert. Allerdings sollte sich später herausstellen, dass dieses *Hm1* ein eher untypisches Resistenzgen ist.

Resistom statt Inflammasom

Im Jahr 1994 wurden die ersten beiden Vertreter einer Genfamilie mit einer Struktur isoliert, die sich im Pflanzenreich als weit verbreitet entpuppen sollte: *RPS2*, das *Arabidopsis thaliana* Resistenz gegen das Bakterium *Pseudomonas syringae* verleiht, und *N*, dessen Produkt Tabakpflanzen gegen das Tabakmosaikvirus immun macht. Die beiden von ihnen codierten Proteine gehören zu der großen Klas-



Zukunftsvision: Pflanzen, die Antikörper-ähnliche Moleküle zur Schädlingsabwehr bilden.

Bild: Wolfgang Hasselmann @Pixabay / LJ

se der pflanzlichen Leucine-rich-Repeat (LR)-Rezeptoren.

Zunächst hatte man damals keinen blassen Schimmer, wie diese Rezeptor-Proteine funktionieren. Mit der Zeit stellte sich jedoch heraus, dass sie eine Immunantwort in der Pflanze auslösen – sofern sie passende Effektormoleküle der Schädlinge erkennen. Dabei sitzen manche dieser Rezeptoren außen auf der Zellmembran, andere dagegen im Zytosol. Letztere ähneln den intrazellulären Nucleotide-binding-Leucine-rich-Rezeptoren (NLR), die – Überraschung! – zum angeborenen Immunsystem der Säugetiere gehören.

Diese NLR-Moleküle der Pflanzen können alleine als Singleton arbeiten, wie auch in Paaren oder ganzen Netzwerken. Wie beim Menschen erkennen sie mittels einer integrierten Domäne (ID) Effektormoleküle der Eindringlinge oder auch Komponenten des Wirts, die erst unter dem Einfluss des jeweiligen Schädlings entstehen. Mitunter benötigen die NL-Rezeptoren dafür molekulare Unterstützung durch sogenannte Helfer-NLR (hNLR).

Vor wenigen Jahren förderte die Kryo-Elektronenmikroskopie zutage, was genau passiert, wenn ein Effektormolekül auf einen passenden NL-Rezeptor trifft. Unter anderem wird dabei das zuvor gebundene ADP gegen ein ATP ausgetauscht. Dies ist die Voraussetzung für die Oligomerisierung der NLR-Moleküle und/oder ihrer Helfer. Diese Gebilde nannte man schließlich Resistom, da sie funktionell den Inflammasomen der Säugetiere entsprechen, indem sie die Abwehrreaktion starten.

Pflanzenkrankheiten auf dem Vormarsch

Dass Pflanzen gesund aufwachsen, ist essentiell für die Ernährung der Menschheit. Denn mit Viren, Bakterien und Pilzen haben Pflanzen unendlich viele mikrobielle Feinde, die die Versorgung mit Lebensmitteln bedrohen können. Man erinnere sich etwa an die katastrophale Hungersnot in Irland, die der Pilz *Phytophthora infestans* auslöste, als er zwischen 1845 und 1852 nahezu alle Kartoffelpflanzen niedermachte.

Auch dass in England Teetrinken so beliebt ist, liegt vor allem an einer Pflanzenkrankheit: In den 1860er-Jahren vernichtete der Rostpilz *Hemileia vastatrix* die Kaffeepflanzen auf Sri Lanka, sodass die Plantagen auf Teeanbau umstellten. Von dort aus verbreitete sich der Pilz in so ziemlich alle Kaffeepflanzen der Welt.

Und auch heute noch bedrohen Mikroben massiv Pflanzen, aus denen wir liebgewonnene wie auch essentielle Lebensmittel herstellen. So gefährdet die Variante Tropical Race 4 (TR4) des Bodenpilzes *Fusarium oxysporum*, der an Bananen die Panama-Krankheit verursacht, weltweit die Produktion dieser Früchte. Diejenigen Bakterien des Candidatus-Liberibacter-Komplexes, die das gefürchtete Citrus Greening auslösen, breiten sich gerade unaufhaltsam in Orangenplantagen aus. Zudem sind die Prognosen für die Verbreitung von Weizenbrand zunehmend besorgniserregend: Bei weiter steigenden Temperaturen wird weltweit noch mehr Befall durch den Pilz *Magnaporthe oryzae* Pathotyp *Triticum* erwartet.

Pflanzenkrankheiten verursachen weltweit alljährlich Ernteverluste von beispielsweise 17 Prozent bei Kartoffeln und 30 Prozent bei Reis (*Nat Ecol Evol*. doi.org/gf35k8). Das sind niederschmetternde Berichte. Die gute Nachricht jedoch ist: Pflanzen sind den Angriffen von Pathogenen nicht wehrlos ausgeliefert, denn sie haben ein angeborenes Immunsystem. Und das kann man mittels Kreuzung oder gentechnologischer Eingriffe verbessern.

Karin Hollricher

Die bisher beschriebenen Resistome bilden Kalzium-Kanäle in der Plasmamembran. Ein Einstrom von Kalzium-Ionen ist daher ein oft beobachteter früher Marker der pflanzlichen Verteidigungsreaktion. Am Ende bewirkt die Abwehrreaktion letztlich den Tod der befallenen Zelle, was man in diesem Fall auch als Hypersensitive Response bezeichnet. Der Zweck dahinter ist klar: Die Pflanze verhindert so die weitere Ausbreitung der Infektion.

Inzwischen hilft auch Künstliche Intelligenz bei der genaueren Erforschung der Interaktionen von Schädlingen und ihren Wirtspflanzen. Der Gruppe von Kamoun gelang es beispielsweise, mithilfe von AlphaFold, einem KI-basierten Programm zur Vorhersage von Proteinstrukturen, NLR-Moleküle von den strukturell ähnlichen, allerdings funktionell doch unterschiedlichen Helfer-NLRs zu unterscheiden – ein wichtiger Schritt, um noch besser zu verstehen, wie die pflanzliche Abwehr funktioniert. Und ebenso eine Voraussetzung dafür, dass man sie womöglich durch genetische Eingriffe verbessern kann (*bioRxiv*. doi.org/p596).

Schöne Strategie mit Problem

Sollte es mit diesem enorm gewachsenen Wissen über die Abwehrmechanismen der Pflanzen inzwischen nicht möglich sein, ihnen zu einer besseren Immunität zu verhelfen? Beispielsweise könnte man Pflanzen doch mit multiplen NLR-Varianten gegen mehrere Stämme eines Erregers ausstatten – oder gleich gegen ein ganzes Set verschiedener phytopathogener Spezies.

Tatsächlich kann ein solches Stacking mehrerer NLR-Gene die pflanzliche Immunantwort steigern – manchmal jedoch so sehr, dass sie in eine Autoimmunreaktion umschlägt. Als Folge davon versterben Zellen an der Hypersensitive Response, die nie einem Pathogen begegnet sind – und die Vitalität der Pflanze geht in die Knie. Dieses Phänomen findet man etwa gehäuft bei hybriden Pflanzen. Verantwortlich dafür ist oftmals die Oligomerisierung von NLR-Proteinen, die nicht zueinander passen.

Eine andere Strategie wäre, nur die Domänen der NLR-Gene, an die das Effektormolekül

des Pathogens bindet, auszutauschen oder gezielt zu mutieren – sodass die Pflanze mit den derart veränderten NLR-Proteinen mehrere Varianten der Effektoren erkennen kann. In Reis hat man dieses Verfahren bereits im Experiment getestet. Hier macht das NL-Rezeptorpaar Pik-1/Pik-2 die Pflanze resistent gegen den Befall mit dem Pilz *Magnaportha oryzae*. Das Pik-1-Protein fungiert dabei als Pilz-Sensor, dessen Signalpartner Pik-2 hingegen löst als hNLR-Protein die Immunreaktion im Reis aus. Vom Sensor-Gen gibt es mehrere Allele, die jeweils eine andere Effektorvariante detektieren. Mit geschickt kombinierten Erkennungsdomänen innerhalb des NLR schuf wiederum ein Team um Sophien Kamoun transgene Reislinsen, die gegen mehrere Pathogenstämme resistent waren – ohne dass sie Anzeichen von Autoimmunität zeigten (*eLife*. doi.org/mgvd).

Das sind schöne Strategien, doch kämpfen sie alle mit einem Problem: Wirtspflanzen und Pathogene sind in einem permanenten koevolutionären Wettkampf. Da die Schädlinge viel schneller mutieren können als ihre Wirte, haben sie immer die Nase vorn, wenn es darum geht, die Abwehr

zu umgehen. Genau hier könnte ein adaptives Immunsystem die Lösung sein, wie es die höheren Tiere ab den Knorpelfischen besitzen. Die Gretchenfrage lautet daher: Könnte man mit dem enorm gewachsenen und effektiven genetischen Methodenarsenal nicht ein solches in Pflanzen „hineinbasteln“?

Wie anfangs erwähnt hat die Arbeitsgruppe von Sophien Kamoun tatsächlich einen ersten Versuch in diese Richtung unternommen (*Science*. doi.org/grvt3f). In der Proof-of-Concept-Studie tauschten die Engländer die Erkennungsdomäne des Reis-Gens *Pik-1* gegen eine Domäne aus kleinen Antikörpern (Nanobodies) aus, sodass die translatierten Rezeptoren die fluoreszierenden Proteine Green Fluorescent Protein (GFP) beziehungsweise mCherry erkennen können. Diese als Pikobodys bezeich-

neten Konstrukte testeten Kamoun und Co. schließlich gemeinsam mit dem Helfer Pik-2 in Tabak. Und tatsächlich lösten die Pikobodys in stabilen transgenen Linien die gewünschten Immunreaktionen aus, wenn sie das jeweils passende Fluoreszenzprotein erkannt hatten.

Aber was hat das mit Pflanzenschutz zu tun? Nun, würde man statt einer GFP-bindenden Domäne eine Nanobody-Domäne wählen, die zu dem Effektormolekül eines Schädlings passt, sollte dieses Pathogen eine Immunreaktion auslösen. Entsprechend transgene Pflanzen wären folglich resistent. Den konkreten Vorteil dieser Methode erklärt Clémence Marchal, Co-Erstauteurin der Pro-

of-of-Concept-Studie, die inzwischen als Postdoktorandin am Zentrum für Molekularbiologie der Pflanzen der Uni Tübingen arbeitet: „Bisher war es nicht gelungen, mit anderen gentechnischen Methoden ein neues Resistenzgen zu kreieren, selbst wenn man das Effektormolekül kannte. Hier lässt sich aber mit vergleichsweise einfachen Mitteln ein Nanobody gegen ziemlich jedes Protein finden, sofern man entsprechend große Nanobody-Bibliotheken durch-

sucht. Ein zu dem Effektor passender Binder lässt sich dann im Kontext eines NLR-Proteins – also als Pikobody – testen. Die einzige Bedingung ist: Der Effektor muss ins Zytosol der Pflanzenzellen gelangen, denn dort ist schließlich der Pikobody lokalisiert.“

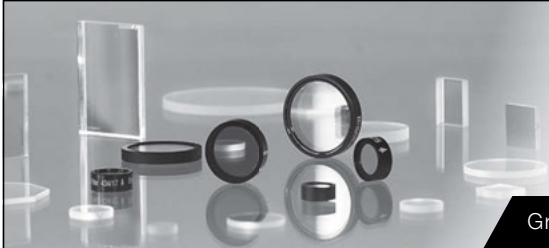
Natürlich müsste eine Strategie, die auf diese Weise Komponenten der tierischen und der pflanzlichen Immunabwehr kombiniert, auch in der Pflanzenbau-Praxis getestet werden. Doch selbst wenn die Strategie schließlich aufginge und all dies prima lief: Dem Landwirt würde das nur helfen, wenn die gentechnisch veränderten Pflanzen angebaut und deren Produkte verkauft werden dürfen. Und davon sind wir in Europa sehr weit entfernt.

Karin Hollricher



Foto: Christoph Jäckle

Clémence Marchal: „Passende Nanobodies sind leicht zu finden.“



Optische Filter

Für die Fluoreszenzmikroskopie

Große Auswahl · Sonderanfertigungen · Experten-Support



www.ahf.de



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (77)

Der Narr tritt ab!

Sie lesen die 77. und letzte Folge der Einsichten des Wissenschaftsnarren. Ist im Wissenschaftssystem etwa nichts mehr aufzuspießen? Ist dem Narren das Material ausgegangen – oder gar die Lust an der Spitze? Weit gefehlt.

Die spätmittelalterlichen Rituale und Hierarchien der Akademie, der ungebrochene Drang der Forscher, mit selektiven Daten und fragwürdiger Statistik spektakuläre Geschichten zu erzählen, ihre Obsession, in „Glam Journals“ wie *Nature*, *Cell* oder *Science* zu publizieren,



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

um anschließend den Impact Factor auf drei Nachkommastellen genau im Lebenslauf zu notieren, die unermüdliche Beschwörung leerer Mantras wie Exzellenz, Translation, Präzision und Personalisierung, deren Gehalt längst verdampft ist, sowie die kleinen – und immer öfter auch großen – Betrügereien: All das würde für diese Kolumne, leider, Stoff bis ins nächste Jahrhundert liefern.

Vielmehr geht der Narr in Rente! Und er hat nicht die Absicht, sich als „Seniorprofessor“ mit Rollator durch die Gänge „seines“ Instituts zu schieben und dem Nachwuchs zu predigen, was früher angeblich alles besser war. Auch verspürt er keinerlei Lust, noch einmal irgendwo Frühstücksdirektor zu werden oder den Vorsitz irgendeiner „wichtigen“ Kommission zu übernehmen – selbst wenn eine Institution so verwegen wäre, ihn darum zu bitten. Und nein: Auch die Gastprofessur in Singapur oder Dubai lockt ihn nicht. Für viele meiner Kollegen kaum vorstellbar, aber wahr: Das Leben endet nicht an den Mauern der Akademie.

»Forschung war – im besten Sinne – langsamer, der Druck war geringer und die Bürokratie schlanker.«

Vierzig Jahre Wissenschaft: 400 Publikationen, ein paar Bücher, ein altersbedingt imposanter *h*-Index von 124. Dazu kumulativ geschätzt ein volles Jahr ununterbrochene Kommissionssitzungen, Hunderte von Drittmittelanträgen bis hin zum Exzellenzcluster, mehr als tausend Gutachten für Artikel und Förderanträge – all das hat Spuren am Narren hinterlassen. Aus dem Saulus ist auf halbem Wege ein Paulus geworden: Die Selbstzweifel am eigenen Tun und am System wuchsen mit den Jahren, während der Enthusiasmus für die Wissenschaft ungebrochen blieb. Doch parallel dazu nahm der Skeptizismus gegenüber ih-

rem Betrieb – und gegenüber so manchem ihrer Ergebnisse – stetig zu.

Nachdem der Saulus in ihm an der Charité erst eine Abteilung für Experimentelle Neurologie und dann das Centrum für Schlaganfallforschung gegründet hatte, blieb es dem Paulus in ihm überlassen, mit dem QUEST Center for Responsible Research am Berlin Institute of Health das notwendige Korrektiv zu schaffen – eine Einrichtung, die helfen sollte, jenes zu reparieren, was das System, also seine Kollegen und nicht zuletzt er selbst, zuvor angerichtet hatten.

In diesen vierzig Jahren hat sich das Wissenschaftssystem weltweit massiv verändert. In den 1980er-Jahren war die Biomedizin weniger kompetitiv; Forschung war – im besten Sinne – langsamer, der Druck geringer, es blieb mehr Zeit für Wissenschaft und die Bürokratie war schlanker. Weil es zudem weniger Forscher gab, die entsprechend weniger Output produzierten, weil die methodische Komplexität noch überschaubar war und weil das biomedizinische Wissen in ein paar Regalmetern Platz fand, wurden auch weniger Anträge und Paper geschrieben. Ein *Circulus virtuosus*, der Zeit freisetzte – für Forschung statt für Schreibtischroutine.

Der eben erst erfundene Impact Factor war damals ein Werkzeug der Bibliothekare, um ihre Zeitschriftenbestände zu sortieren; Herr Hirsch, Namensgeber des späteren *h*-Index, besuchte noch die Volksschule. Doch die Schattenseite war offensichtlich: Der persönliche Aufstieg im System (oder der Aufstieg daraus) hing weniger von wissenschaftlicher Leistung ab als von der Macht des Mentors und des Instituts- oder Klinikdirektors. Zusammen mit dem Fortschritt in Methodik und Wissen – sowie dem damit einhergehenden gewaltigen Anstieg gesellschaftlicher Investitionen in die Forschung – näherte dies den verständlichen Wunsch nach Objektivierung, nach einer Metrifizierung und damit auch Automatisierung in der Bewertung wissenschaftlicher Leistung.

Springen wir ins Jahr 2025: Publish or perish, heißt es hier! Wir leben heute in einer

Sämtliche Folgen der „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“ gibt es unter
www.laborjournal.de/rubric/narr



totalen Reputationsökonomie, in der Karrieren weniger über wissenschaftlichen und damit gesellschaftlichen Impact, sondern über Surrogate wie Zitierhäufigkeit des Publikationsorgans (sprich: Impact Factor), Zahl der Publikationen und eingeworbene Drittmittel gesteuert werden. Diese „Objektivierung“ der Leistungsbewertung hat nicht nur Transparenz und Verteilungsgerechtigkeit versprochen, sondern vor allem eine Vielzahl unbeabsichtigter Nebenwirkungen hervorgebracht: Hyperkompetition, Matthäus-Prinzip, Mainstream-Forschung, selektives Publizieren und nicht zuletzt fragwürdige Praktiken bis hin zum Betrug.

»Dauerhafte Genesung verspricht nur eine kausale Therapie: die Reform von Karriere- und Bewertungssystem.«

Hier liegt die Grundursache für das Effizienzproblem unseres Wissenschaftssystems. Und der Narr hat darüber – für manche vielleicht allzu oft – auf diesen Seiten lamentiert. Denn die meisten der heute beklagten Auswüchse und Ineffizienzen von Wissenschaft und Forschungsförderung haben genau dort

ihren Ursprung. Medizinisch gesprochen: Wer das System mit Appellen und Modifikationen im Kodex guter wissenschaftlicher Praxis, mit Präregistrierungen, dem Publizieren von Nullresultaten und dergleichen verbessern will, betreibt symptomatische Therapie. Notwendig, gewiss – wie in der Medizin. Doch dauerhafte Genesung verspricht nur eine kausale Therapie: die Reform von Karriere- und Bewertungssystem.

Tatsächlich hat sich ja einiges getan. Ganze Länder – allen voran die Niederlande – haben sich aufgemacht, in einer konzertierten Aktion von Wissenschaftlern, Universitäten, Forschungsförderern und Politik das Problem an der Wurzel zu packen. Dort gilt nun das Motto „All talents count“: Unsinnige Metriken sind verbannt, inhaltliche Bewertungen rücken in den Vordergrund, Replikationsstudien werden vom staatlichen Forschungsförderer NWO (vergleichbar der DFG) unterstützt – und das ist längst nicht alles. Auch die Schweiz, allen voran ihr wichtigster Forschungsförderer, der Schweizerische Nationalfonds (SNF), schreitet mit Siebenmeilenstiefeln voran: mit modifizierten Förderlotterien, narrativen Lebensläufen und mehr. Die Europäische Union hat die Coalition for Reforming Research Assessment (CoARA) ins Leben gerufen, in der sich inzwischen über 700 Forschungsorganisationen, Förderinstitutionen, Bewertungsstellen, Fachgesellschaften und ihre Verbände auf ge-

meinsame Leitprinzipien für die Reform der Forschungsbewertung verständigt haben. Und ja, sogar die DFG hat unterschrieben!

»Als Pionierin erprobte die VolkswagenStiftung, ob Lotterieelemente in die Forschungsförderung integriert werden können.«

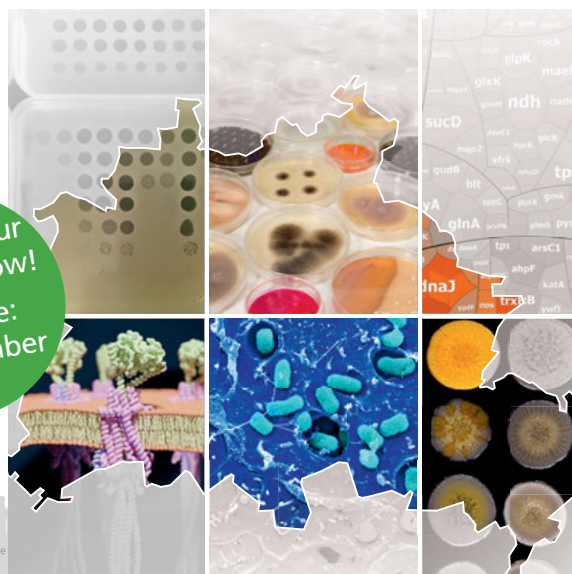
In vielen Ländern haben sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Reproducibility Networks zusammengeschlossen – in Deutschland etwa im German Reproducibility Network (GRN). Die Einstein Stiftung Berlin verleiht inzwischen jährlich so etwas wie den „Nobelpreis“ für die Verbesserung der Forschungsqualität: den mit 500.000 Euro dotierten Einstein Foundation Award for Promoting Quality in Research. Meta-Forscher analysieren und reflektieren das Wissenschaftssystem selbst und führen Interventionsstudien durch. Sie prüfen Machbarkeit, Akzeptanz und Wirksamkeit, aber auch mögliche Nebenwirkungen von Veränderungen, die meist plausibel klingen, bislang aber noch nicht evidenzbasiert abgesichert sind. Die VolkswagenStiftung – für den Narren Deutschlands progressivster Förderer in den Lebenswissenschaften – erwies sich



JAHRESTAGUNG
ANNUAL CONFERENCE
 of the Association for General
 and Applied Microbiology

22–25 MARCH 2026
BERLIN | GERMANY
www.vaam-kongress.de

Submit your
 abstract now!
 Deadline:
 07 November
 2025



erneut als Pionierin, indem sie erprobte, ob Lotterielelemente in die Forschungsförderung integriert werden können. Und das Ministerium *formerly known as BMBF* fördert inzwischen bereits zum zweiten Mal präklinische Replikationsstudien – und legt zudem großen Wert darauf, dass Patientinnen und Patienten mit in die Planung und Durchführung klinischer Studien einbezogen werden, wenn staatliche Fördergelder beantragt werden.

Wo Licht ist, ist aber auch Schatten. Bislang hatten viele dieser Maßnahmen reinen Pilotcharakter – sie wurden mit Bordmitteln oder, wenn es gut lief, mit öffentlichen oder Stiftungsgeldern ausprobiert. Selbst wenn die Evaluation ergab, dass eine Initiative – etwa zur Qualitäts- oder Transparenzsteigerung – erfolgreich war, endete sie oft damit. Denn um solche Maßnahmen „in die Linie“ zu bringen, also flächendeckend in einer Institution zu verankern, fehlen die Ressourcen. Drittmittel gibt es nur für Pilotprojekte, danach sind die Einrichtungen auf sich allein gestellt.

Manch anderes hat dagegen reinen Alibi-charakter, ist pures Kästchen-Abhaken auf Formblättern. Journals fragen heute routinemäßig, ob die Forscherinnen und Forscher die ARRIVE-Guidelines – kurz für „Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments“ – berücksichtigt haben. Wer dort „Ja“ ankreuzt, rückt ein Feld vor; Nachfragen von Editoren oder Gutachtern gibt es keine.

»Aber auch in narrativen Lebensläufen lässt sich tricksen – und die Schaumschläger stehen längst in der Pole Position.«

Auch die Notwendigkeit von Fallzahlabschätzungen vor Beginn einer Studie ist inzwischen im präklinischen Bereich anerkannt; selbst die Genehmigungsbehörden für Tierversuche verlangen sie mittlerweile. Abgefrüht wird das dann von den Forschern mit dem berühmten „Sample Size Samba“: Man postuliert eine völlig unrealistisch hohe Effektstärke, und schon reichen $n = 8$, um die geforderten Typ-I/II-Fehlerniveaus zu erfüllen. Weitere Fragen? Fehlanzeige! Außer vom Narren, der sich damit nicht selten als Reviewer unbeliebt machte und wohl auch manchen Leser dieser Kolumne durch wiederholtes Aufspießen solcher statistischen Unarten gelangweilt hat.

Weiterhin können narrative Lebensläufe zweifellos ein sinnvolles Komplement zur nackten Auflistung von Publikationen, Drittmitteln und Preisen sein: Man beschreibt mit

eigenen Worten, worauf man stolz ist und womit man die wissenschaftliche Community tatsächlich vorangebracht hat. Aber auch hier lässt sich tricksen – und die Schaumschläger stehen längst in der Pole Position.

»Jüngere Wissenschaftler sehen die Notwendigkeit von Reformen, ihnen fehlen aber Sicherheit und Position, sich dafür einzusetzen.«

All dies zeigt jedoch: Manipulationen an einem komplexen, gigantischen System, in dem höchst unterschiedliche Interessen regieren, sind alles andere als trivial. Gerade deshalb werden solche Beispiele gerne von den Lordsiegelbewahrern des Status quo zitiert – meist jenen an der Spitze des Systems, ausgestattet mit Lebenszeitprofessuren und Sitzen in allen entscheidenden Kommissionen. Nicht etwa als Aufruf, konzertiert – also in gemeinsamer Aktion von Wissenschaftlern, Institutionen, Förderern und Verlagen –, systematisch, behutsam und forschungsbegleitet Reformen zu wagen. Sondern einzig, um jede Veränderung abzuwürgen.

Und das macht den Narren traurig. Denn während die jüngeren Wissenschaftler die Notwendigkeit von Reformen durchaus sehen, fehlen ihnen schlicht Sicherheit und Position, sich dafür einzusetzen. Ausgerechnet die Arrivierten dagegen wännen: Weil sie es geschafft haben, kann das System doch so schlecht nicht sein. Dabei wären gerade sie in der Lage, Veränderungen anzustoßen – sie verfügen über Macht und Netzwerke und sind faktisch unantastbar. Doch um dorthin zu gelangen, mussten sie ein engmaschiges „Filtersystem“ durchlaufen, das nur wenige durchlässt – und zwar jene mit der stärksten und am besten angepassten Sozialisation.

Wie geht's also weiter? Um es mit Karl Valentin zu sagen: „Prognosen sind schwierig, besonders wenn sie die Zukunft betreffen.“ Fest steht: Die Weltlage ist düster, die Finanzlage der öffentlichen Hand wie auch privater Förderer alles andere als rosig. Soll man in Zeiten von Krise und Unsicherheit also besser nicht am Wissenschaftssystem schrauben – einem System, das ja irgendwie funktioniert und beeindruckende Fortschritte wie CAR-T-Zell-Therapien und mRNA-Technologien hervorgebracht hat? Der Narr widerspricht: Gerade jetzt! Denn letztlich geht es um Effizienz – und die ist in Zeiten knapper Ressourcen wichtiger denn je.

Damit tritt ein Fehler zutage, den der Narr – und manche seiner Mitstreiter – womög-

lich über Jahre gemacht haben: Wir haben für „verantwortungsvollere“ Wissenschaft gestritten. Doch vielleicht hat dieser moralische Imperativ so manchen verschreckt, weil er oder sie darin einen Vorwurf wähte: dass er oder sie bisher *unverantwortlich* geforscht habe. Natürlich dreht sich die Kritik am Wissenschaftsbetrieb auch um Verantwortlichkeit – gegenüber Kollegen, gegenüber der Gesellschaft. Doch diese Verantwortung ist untrennbar verknüpft mit dem Umgang mit Ressourcen. Die Gesellschaft finanziert Wissenschaftler, stellt ihnen den Elfenbeinturm bereit, beteiligt sich als Patient an klinischen Studien – und zahlt in vielerlei Währung, nicht zuletzt im Leid und Tod zahlloser Versuchstiere.

Medizindoktoranden, die Tierversuche absolvieren, um den „Dr. med.“ zu bekommen; Ärzte, die publizieren, weil die Habilitation eine Mindestzahl an Veröffentlichungen verlangt; experimentelle Studien, die zwar glanzvolle Papers erzeugen, deren Ergebnisse aber weder reproduzierbar noch generalisierbar sind; klinische Studien, deren Resultate niemals veröffentlicht werden; dazu die weiteren Unarten des Wissenschaftsbetriebes, die der Narr nach und nach in 76 Folgen aufgespießt hat – all dies verschwendet Ressourcen, die an anderer Stelle dringend gebraucht würden: für Forschung, die wissenschaftlich und gesellschaftlich relevant und qualitativ hochwertig ist.

»Zum Schluss bleibt der Dank an Sie, liebe Leserinnen und Leser, für eine Menge Zuspruch, aber auch für Ihre Kritik!«

Zum Schluss bleibt dem Narren nur noch, Dank zu sagen – insbesondere an Ralf Neumann und das *Laborjournal*, die ihm all die Jahre diese Bühne überlassen haben, und an Sie, liebe Leserinnen und Leser, darunter einige Fans und selbst erklärte Narr-Ultras, für eine Menge Zuspruch, aber auch für Ihre Kritik. Und zu guter Letzt noch ein Hinweis: Falls Sie noch nicht genug haben und der Weg ins Archiv des *Laborjournals* zu weit ist – es gibt eine digitale, einmalige Collector's Edition: alle Folgen, unredigiert („unplugged“) und ergänzt durch eigens zu jeder Ausgabe erstellte Abbildungen. Frei verfügbar, kostenlos und unter einer Creative-Commons-Lizenz zur Weiterverwendung hier zum Download: <http://dirnagl.com/narr>.

Weiterführende Literatur und Links finden sich auch dieses letzte Mal unter: dirnagl.com/lj.

Hier gibt's noch mehr
„Erlebnisse einer TA“:



Erlebnisse einer TA Im rechten Licht

Gut gelaunt sitze ich an der Bench und bearbeite meine Gewebeschnitte. Gerade will ich meinen ersten Antikörper auf einen der Schnitte pipettieren, da gehen die Laborlichter aus – und ich sitze mit der Pipette im Anschlag im Halbdunkeln.

„Was soll denn die Nummer jetzt?“, murmele ich vor mich hin: „Stromausfall? Kann kaum sein, alle anderen Laborgeräte laufen. Kommt hier gleich ein Tross an Labormenschen angetrabt und präsentiert eine mit Pyrotechnik beladene Torte, so wie im Traumschiffkapitäns-Dinner?“ Mein Kopfkino läuft noch, da flackert das Neonlicht wieder auf. Also nix mit der Feuerwerkstorte, weiter geht's mit den Gewebeschnitten ...

Denkste! Fünf Minuten später ist das Licht schon wieder aus. Genervt blöke ich durch den Raum: „Weiß jemand, was mit dem Laborlicht ist? Im Halbdunkeln ist schwer arbeiten!“ Da kommt aus der hinteren Ecke eine Stimme: „Sorry, aber ich muss ab und zu das Licht ausschalten. Habe total lichtempfindliche Proben!“

Wörtlich im Datenblatt

„Bitte was? Arbeitet der mit Vampir-DNA, die gleich zu Staub zerfällt?“, brumme ich. So geht das nicht! Ich stapfe also zum „Licht-an-aus-Forscher“ und frage: „Muss das wirklich sein, dass du das komplette Licht ausschaltest? Weißt du, ich hab' meine Stirnlampe nämlich heute leider nicht dabei.“ Sofort kommt zurück: „Ja, muss leider sein! Ich label gerade meine Zellen mit Fluoreszenzmarkern, und die sind mega lichtempfindlich. Die bleichen voll schnell aus.“

Äh, ist das etwas Neues? Meine TA-Neugier ist geweckt, und so frage ich: „Was hast du denn da für ein Fluoreszenzzeug am Start?“ „Alexa 568 und Alexa 488“, antwortet er hochwissenschaftlich. „Öhh, du meinst unsere schnöden Alexa-Farbstoffe?“, entgegne ich enttäuscht. „Ja, die stehen im Kühlraum“, bestätigt

er nochmals. „Aber sooo lichtempfindlich sind die gar nicht. Da kannst du das Licht ruhig anlassen. Das wissen wir aus jahrelanger Erfahrung!“, versuche ich noch hochwissenschaftlicher rüberzubringen. „Na ja, im Alexa-Datenblatt steht ausdrücklich ‚LICHTEMPFDLICH‘ – und daran halte ich mich!“, stellt er klar.

„Puh, wie kriegen wir jetzt die Kuh vom Eis?“, geht es mir durch den Kopf. „Weiter einen auf Labordiskolicht machen, ist definitiv keine Option.“ In diesem Moment kommt einer unserer erfahreneren Postdocs um die Ecke und wird sofort von mir abgefangen. Er muss mir in dieser verzwickten Situation helfen. Mit einem Augenzwinkern und wohl wissend, was er als Antwort geben wird, stelle ich ihm meine Frage: „Hi, du arbeitest doch oft mit unseren Fluoreszenzfarbstoffen? Die sind doch nicht so lichtempfindlich, dass du das Licht komplett ausschaltest? Unser junger Kollege sorgt sich da etwas.“

„Damit arbeite ich nur nachts oder bei einer Sonnenfinsternis!“, antwortet der Fachmann. Ich breche innerlich zusammen. „Nee, Spaß beiseite“, grinst er. „Die können ruhig etwas Licht abbekommen, das schwächt das Signal nicht signifikant. Das Laborlicht ist also kein Problem!“

Gespannt warte ich auf die Antwort vom Diskolicht-Kollegen. „Hmm ..., dann mache ich das auch so!“, erwidert er leicht zweifelnd. „Klar! Und falls ein Problem auftaucht, kommst du zu mir und wir schauen uns das zusammen an“, setzt der Postdoc nach. „Deal?“ Zufrieden gibt der junge Kollege ein schlichtes „Okay!“ zurück – und widmet sich wieder seinen doch nicht so lichtempfindlichen Proben.

Am liebsten hätten der Postdoc und ich uns mit einem High Five abgeklatscht, aber das wäre dann doch zu viel des Guten gewesen. So nicken wir uns mit einem dicken Schmunzeln zu und genießen von nun ab die konstante Laborbeleuchtung.

Ute Ipe

N LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

Sogar
Clark Kennt
den
Laborjournal-
Newsletter

Der ist gar
nicht so
bad, man!



laborjournal.de

KI & Co.

» CRISPR/Cas-Schnitte sind zwar präzise, doch die folgende Zellreparatur ist oft unberechenbar. Nicht selten entstehen Fehler im Genom. Das KI-System Pythia der Arbeitsgruppe um **Soeren Lienkamp** an der **Universität Zürich (UZH)** sagt voraus, wie Zellen CRISPR/Cas-generierte DNA-Brüche reparieren, und entwirft einzelsträngige DNA-Fragmente als Reparaturvorlagen für die Mikrohomologie-vermittelte Endverknüpfung (MMEJ). In *Xenopus*- und Maus-Modellen bewährte sich Pythia bereits und ermöglichte präzise Punktmutationen und Gen-Integrationen (Nat Biotechnol. doi.org/g9wtpq). Die klinische Anwendung steht noch aus.

» Wenn Menschen Bilder betrachten, registriert das Gehirn nicht nur Objekte, sondern auch ihre Bedeutungen und Zusammenhänge. Diese abstrakten Repräsentationen lassen sich auch durch große Sprachmodelle (LLM) abbilden, ist sich ein internationales Team um **Adrien Doerig** von der **Freien Universität Berlin** sicher. So korrelieren mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) extrahierte neuronale Aktivitätsmuster von Testpersonen, die Alltagsszenen betrachten, erstaunlich gut mit LLM-Embeddings, also den mathematischen Repräsentationen schriftlicher Beschreibungen dieser Szenen. Was bringt das? Es ist ein wichtiger Schritt hin zu **Hirn-Computer-Schnittstellen**, die Gedanken in Sprache oder Bilder umwandeln (Nat Mach Intell. doi.org/g9wfz3).

» Anhand von 100.000 natürlichen Kombinationen von Proteindomänen entwickelte die Arbeitsgruppe um **Dominik Niopek** an der **Universität Heidelberg** die Machine-Learning-Pipeline Protein Domain Insertion Optimizer (ProDomino). Sie sagt voraus, wie **Sensor- und Effektor-domänen** so kombiniert werden können, dass funktionale, regulierbare Fusionsproteine entstehen. Praktische Beispiele zeigen: Mit ProDomino lassen sich beispielsweise chemosensitive Hybrid-CRISPR-Varianten erzeugen, die die Genom-Editierung sicherer machen. Wie robust ProDomino im zellulären oder therapeutischen Kontext arbeitet, muss sich noch zeigen. (Nat Methods. doi.org/g9v7md). -HM-

Marburg/Genf

Wenn das Spiegelbild tötet

Während *Laborjournal* im September-Heft noch vor Spiegelbakterien warnte, zeigen die Arbeitsgruppen von **Roland Lill** an der **Philipps-Universität Marburg** und von **Jean-Claude Martinou** an der **Universität Genf**, wie D-Cystein, also das Spiegelbild von natürlichem L-Cystein, das Wachstum von Tumoren bremst. Das Enantiomer blockiert die mitochondriale Cystein-Desulfurase NFS1, ein Schlüsselenzym der zellulären Eisen-Schwefel-Protein-Biogenese, indem es sein Schwefelatom „mit der rechten Hand“ präsentiert –

zu weit entfernt von der Empfängerposition im Enzym. Ohne Eisen-Schwefel-Proteine versagen jedoch sowohl die mitochondriale Atmung als auch der Nukleotid-Stoffwechsel. DNA-Schäden und Zellzyklus-Arrest folgen. Erste Versuche an Mäusen belegen eine deutliche Wachstumshemmung von Tumoren – vor allem, wenn diese das L-Cystin-Transportsystem xCT/CD98 überexprimieren, das eigentlich die anti-oxidative Abwehr stärkt und dadurch ein Fortschreiten von Tumoren fördert (Nat Metab. doi.org/g9wznm). -HM-

Zürich

Warum manche Biere länger schäumen

Meist schätzen Bierliebhaber eine beständige Schaumkrone auf ihrem Glas. Doch nicht alle Biere schäumen gleich lang. Die Arbeitsgruppe von **Jan Vermant** an der **Eidgenössischen Technischen Universität (ETH) Zürich** untersuchte das Warum: Entscheidend ist offenbar das Lipid Transfer Protein 1 (LTP1) an der Bläschenoberfläche. Während einfach vergorene Lagerbiere – mit unverändertem LTP1 – rasch an Schaum verlieren, denaturiert das Gerstenmalz-Eiweiß bei mehrfacher Gärung wie etwa bei Trappistenbieren zu Proteingeflechten, die Schaum durch sogenannte Marangoni-Konvektion haltbar machen. Ähnlich wie Tenside in Waschmitteln erzeugen sie Spannungsgradienten, die Flüssigkeitsströmungen antreiben und Schaumbläschen so stabilisieren (Phys Fluids. doi.org/g9zghc). Auch jenseits des Bierglases lässt sich dieses Wissen anwenden, etwa um Milchschaum in Kaffee-

getränken haltbarer zu machen oder das problematische Schäumen von Schmierstoffen in Elektrofahrzeugen zu unterdrücken. -HM-



Foto: Wolfilser/Adobe

Wien

Was uns Graugänse über Influencer lehren

Erfolgreiche Influencer sind mutig, aber nicht aggressiv – schlussfolgern Forschende um **Sonia Kleindorfer** an der **Universität Wien**. Über vier Jahre dokumentierten sie hunderte Abflüge individuell markierter Graugänse zwischen Futter- und Schlafplätzen, um eine Frage zu beantworten: Warum beeinflussen bestimmte Individuen einer Gruppe kollektive Entscheidungen stärker als andere? Dazu protokollierte Kleindorfers Team, welche Gänse starteten, welche folgten und wie groß die jeweiligen Gruppen waren. Zusätzlich unterzog es die Entenvögel standardisierten Verhaltenstests, um deren Fluchtinitiationsdistanz, aka Mut, die Reaktion auf einen Spiegel, aka Aggressivität, sowie den Umgang mit

unbekannten Objekten, aka Erkundungsfreude, zu erfassen. Der Befund: Es sind die mutigen Gänse, die kollektive Abflüge initiieren und Sicherheit bei unsicheren Ausflügen bieten. Folgetiere sind hingegen eher erkundungsfreudig, wodurch sie zum Beispiel neue Futterplätze aufspüren. Aggressivität wirkte indes nicht als Einflussfaktor, obwohl aggressive Gänse oft einen höheren sozialen Rang besitzen. Welche Eigenschaften zählen also langfristig im sozialen Kontext? Kleindorfers Erkenntnisse rücken statt dominanten Persönlichkeiten, die oft durch Einschüchterung Einfluss gewinnen, schützende Führungsstile in den Mittelpunkt (iScience. doi.org/g9xdws).

-HM-

Hier gibt's mehr
„Schöne Biologie“:



Schöne Biologie Lebendige Zufälle

In der Wissenschaft hat sich ein englischer Begriff zur Bezeichnung unerwarteter Entdeckungen etabliert: Serendipity. 1754 führte ihn der Schriftsteller Horace Walpole ein, als er in einem Brief die persisch-indische Erzählung der „Drei Prinzen von Serendip“ aufgriff, die während ihrer Fahndung nach einem verschwundenen Kamel „immer wieder durch Zufall und Scharfsinn Dinge entdeckten, die sie gar nicht suchten“. 1949 bürgerte der Soziologe Robert K. Merton „Serendipity“ in den wissenschaftlichen Sprachgebrauch ein. Zu offensichtlich war für ihn, dass Forschung und Wissenschaft viele Entdeckungen und Erkenntnisse nach genau diesem Muster lieferten.

Beispiele dafür gibt es zuhauf. Die Erstentdeckung des Penicillins entsprang bekanntlich einem reinen Zufall, ebenso diejenige der Roentgenstrahlung. Alexander Fleming und Wilhelm Roentgen arbeiteten an völlig anderem, als ihnen ihre Entdeckungen förmlich „passierten“.

Solch reiner Zufall scheint jedoch nur wenigen Serendipity-Entdeckungen zugrunde zu liegen. Öfter hingegen verfolgt jemand ein klares Forschungsziel – und stößt mit den passenden Ergebnissen völlig unerwartet auf Implikationen von viel weitreichender Bedeutung. So konnte etwa keiner vorher wissen, welch enormen Einfluss die Entdeckung und Charakterisierung eines grün fluoreszierenden Proteins (GFP) aus Quallen auf die Forschung haben sollte. Dennoch war die Charakterisierung von GFP Osamu Shimomuras klares Forschungsziel, nachdem er das Protein 1962 erstmals beobachtet hatte.

Ähnlich verhielt es sich mit dem Gift der Meeresschnecke *Conus geographicus*. Zwar wollten die philippinischen Biochemiker Baldomero Olivera und Lourdes Cruz explizit dieses Omega-Conotoxin analysieren – dass es als Hemmstoff bestimmter Calcium-Kanäle nachfolgend zu einem äußerst wertvollen Werkzeug neurobiologischer Forschung wie auch zum Grundstoff mehrerer Schmerzmittel aufsteigen würde, ahnte zu diesem Zeitpunkt allerdings niemand.

Die „Serendipity“ liegt in diesen Fällen folglich in der unerwartet großen Bedeutung, die sich mit den angepeilten und letztlich auch erzielten Ergebnissen offenbarten. Das gilt zwar auch für Penicillin und die Roentgenstrahlung, allerdings war hier schon die Grundentdeckung reine „Serendipity“.

Auffällig ist, dass das Etikett „Serendipity“ oft auf Entdeckungen geklebt wird, die die Grundlage zu unerwartet potenten Anwendungen lieferten – etwa wie oben als einflussreiche Forschungswerkzeuge oder Medikamente. Dass es jedoch auch auf wichtige Entdeckungen ohne jegliches Anwendungspotenzial passt, dafür lieferte gerade ein chinesisches Team ein nettes Beispiel mit Muschelschalen (*Sci Adv.* doi.org/p49b).

Die Autoren schreiben selbst, dass ihre Entdeckung dem reinen Zufall entsprang: Sie unterwarfen die biomineralischen und demnach „totgeglaubten“ Schalen der Jakobs-muschel *Patinopecten yessoensis* einfach mal einer Standard-Nukleinsäureextraktion und stießen auf große Mengen RNA-Moleküle – ein klarer Hinweis auf lebende Zellen im Schalenmaterial. Allein das war schon neu. Viel unerwarteter aber war, dass die RNA-produzierenden Zellen den hämatopoetischen Stammzellen in unserem Knochenmark ähneln und entsprechend in Stammzellnischen leben. Und wie die Chinesen weiterhin fanden, existieren solche Stammzellen auch in den Exoskeletten von Krabben sowie in Seeigel-Stacheln und den vermeintlich toten Gräten von Knochenfischen.

Ein „lebendes“ Skelett, das im Knochenmark hämatopoetische Stammzellen speichert, galt bis dahin als Schlüsselinnovation der Wirbeltiere – sowie insbesondere als zwingende Voraussetzung für deren Landgang. Dieses Szenario ist mit den neuen Stammzellfunden der Chinesen nicht mehr haltbar; vielmehr deuten sie auf einen viel tieferen evolutionären Ursprung der skelettalen Stammzellspeicherung hin.

Wieder mal eine fundamentale Erkenntnis, die ziemlich „serendipitously“ hereinkam.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 32. Jahrgang | Heft 10/2025

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,90 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Seitzstraße 8
D-79115 Freiburg
Tel. +49-761-28 68 69
www.laborjournal.de
E-Mail: verlag@laborjournal.de

Druck & Lithos:

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

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10
D-69469 Weinheim
Tel. +49-6201-290 92-0
Fax. +49-6201-290 92-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann, Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:

Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: kalender@laborjournal-online.de

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Henrik Müller, Ralf Neumann,
Ulrich Sillmann, Harald Zähringer

Redaktion:

Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-28 68 93
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Henrik Müller (-29 25 887)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

ChatGPT
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Rafael Florés, Klaus Gärditz
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher, Ute Ipe,
Tobias Ludwig, Angela Magin, Sigrid März,
Andrea Pitzschke, Mario Rembold,
Carolin Sage, Chris Schlag, Larissa Tetsch

Bankverbindung:

Volksbank Freiburg
IBAN: DE24 6809 0000 0003 1903 15
BIC: GENODE61FR1

RNA-Welt-Hypothese 2.0

MÜNCHEN: Die Frage, mit welchen Molekülen das Leben begann, galt mit der RNA-Welt-Hypothese lange Zeit als beantwortet. Noch immer ist sie das plausibelste Erklärungsmodell – allerdings mit Einschränkungen. Denn auch Aminosäuren können die Entstehung von RNA katalysieren, was auf ein Zusammenspiel der beiden Biomoleküle vor Milliarden Jahren hindeutet.

„It’s an RNA world“, meinte Nobelpreisträger und Miterfinder der DNA-Sequenzierung Walter Gilbert sinngemäß, als er seine Ideen zur Abiogenese ab 1986 populär machte (*Nature*. doi.org/b7qcny): Leben soll in der Ursuppe aus einfachen organischen und anorganischen Verbindungen entstanden sein – nur mithilfe von RNA und ohne Proteine. Bereits Jahre zuvor hatten Stanley Miller, Harold Urey und Juan Oró experimentell gezeigt, dass Aminosäuren und Nukleobasen unter den Bedingungen der frühen Erde aus einfachen Ausgangsstoffen wie Methan, Ammoniak oder Blausäure entstehen können (*Science*. doi.org/d6gwfm; *Nature*. doi.org/ckpbzq). Die Frage war nur: Welche Moleküle waren am entscheidenden Schritt zum Leben beteiligt?

Mit der Entdeckung von Ribozymen und der RNA-katalysierten RNA-Replikation schien die Sache klar zu sein. Ein RNA-only-World-Modell war die naheliegende Schlussfolgerung. Die Suche nach einem Molekül, das sowohl genetische Information speichern als auch katalytisch aktiv sein kann, war damit beendet. RNA war als Brücke zwischen unbelebter Chemie und lebender Biologie identifiziert.

enzymatische Prozesse unter präbiotischen Bedingungen? Was ermöglichte es, den großen Nachteil von RNA – ihre chemische Empfindlichkeit – zu überwinden? „Biologisch gesehen ist die Nukleinsäure-Chemie eng mit Peptiden und Aminosäuren verbunden, aber diese Verbindung ist im RNA-Welt-Modell nicht zu finden“, beanstandet Braun. „Deshalb vermuteten wir schon lange, dass zwischen RNA und Aminosäuren eine funktionelle präbiotische Beziehung bestanden hat.“

Aminosäuren als Katalysatoren

Experimentelle Hinweise für diese Vermutung mehren sich mittlerweile: So fand Brauns Arbeitsgruppe chemische Bedingungen, unter denen Aminosäuren die Bildung von RNA-Molekülen um ein Vielfaches fördern, und zwar mit präbiotisch plausiblen Ribonukleosid-2',3'-zyklischen Phosphaten (cNMP) als Rohstoff und ohne zusätzliche chemische Aktivatoren bei Raumtemperatur (*Nat Commun*. doi.org/p59j). Braun erklärt: „Um nachzuweisen, dass Aminosäuren an der Entstehung des Lebens beteiligt waren, haben wir schon einiges experimentell getestet. Wir fan-



Dieter Braun, Professor für Biophysik an der Ludwig-Maximilians-Universität München, interessiert sich vor allem für eine Frage: Was waren die Mechanismen, die zur Darwinistischen Evolution der ersten Moleküle des Lebens auf der Erde führten?

Foto: AG Braun/LMU



Neben katalytisch aktiven Aminosäuren spielten natürlich physikalische Umweltfaktoren entscheidende Rollen in der Entstehung des Lebens. In einer weiteren Studie klärte Brauns Arbeitsgruppe 2024 auf, wie UV-Strahlung bereits in wenigen Minuten darüber entscheidet, welche Proto-Genome intakt bleiben, was die Entwicklung des genetischen Codes wesentlich prägte. Illustr.: Nach Graphical Abstract von ACS Cent Sci. doi.org/p6fz

Allerdings ist diese RNA-Welt-Hypothese nicht so lückenlos plausibel wie es scheint, erklärt Dieter Braun, dessen Arbeitsgruppe für Systembiophysik an der Ludwig-Maximilians-Universität München die präbiotische Evolution experimentell rekonstruiert. Eine ganze Reihe von Fragen bleiben noch immer unbeantwortet: Wie lassen sich RNA-Moleküle chemisch erzeugen, die lang genug für katalytische Aktivität und selbstständige Replikationszyklen sind? Welche Rolle spielten nicht-

den heraus, dass Aminosäuren die Polymerisation von cNMPs im Trockenzustand erheblich verbessern. Dabei darf jedoch der Trockenprozess nicht zu lange dauern und die Temperatur nicht zu hoch sein. Andere Arbeitsgruppen vor uns hatten extreme Bedingungen wie hohe Temperaturen untersucht und ihre Reaktionsparameter nicht groß variiert und hatten deshalb nur mäßigen Erfolg.“

Für ihre Experimente mischte Brauns Arbeitsgruppe kommerziell erhältliche cNMPs

und proteinogene, polare und unpolare Aminosäuren bei unterschiedlichen pH-Werten zwischen 3 und 12, trocknete die Gemische auf Objektträgern oder in Multiwellplatten unter Luftstrom und inkubierte sie für 20 Stunden bei Raumtemperatur. Mittels Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie und ³¹P-Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) fanden die Forschenden in ihren RNA-Oligomeren zwei verschiedene Verknüpfungstypen: zum einen die biologisch übliche 3'-5'-Verknüpfung, zum anderen aber auch weniger häufige 2'-5'-Bindungen. War das ein Hinweis darauf, dass die RNA noch eine andere Funktion ausübt, vielleicht als Übergangsform zu stabileren Molekülen dient?

Reaktivitätsboost

Um die Aminosäure-katalysierte RNA-Polymerisation zu verstehen, griffen die Biophysiker auf quantenchemische Berechnungen und Molekulardynamik (MD)-Simulationen zurück. „Die Bioinformatik ist ein wichtiges Werkzeug für unsere experimentellen Rekonstruktionen“, erklärt Braun. „Beispielsweise brauchen wir ein optimiertes Spektrometrie-Programm, um die Frage nach der Art des molekularen Reaktionsmechanismus beantworten zu können.“

Ihre Ergebnisse werfen ein völlig neues Licht auf die RNA-Welt-Hypothese: Die Zugabe von Aminosäuren verbesserte die Reaktivität aller vier Nukleotide signifikant. Braun und sein Team beobachteten, dass die RNA-Oligomere länger wurden, besser aneinanderbanden und sich sogar ihre Ausbeute steigerte.

So lieferte ohne Aminosäuren nur cGMP eine signifikante Ausbeute an 26 Prozent Oligomeren; die anderen drei Nukleotide ergaben nur Spurenausbeuten unter einem Prozent. Eine Zugabe von Aminosäuren wie Valin, Leucin oder Isoleucin resultierte hingegen in 39 Prozent Oligomeren für Guanin und zwischen 4,8 und 8,4 Prozent Oligomeren für Adenin, Cytosin und Uracil. Die am wenigsten reaktiven Nukleotide Cytosin und Adenin zeigten dabei die größten Ertragsanstiege um das 122-Fache beziehungsweise 49-Fache. Außerdem waren RNA-Oligomere in Gegenwart von Aminosäuren bis zu sieben Nukleotide lang. Ohne Aminosäure-Unterstützung fanden die Münchner Biophysiker hingegen nur Spuren von Polymeren aus maximal vier Bausteinen.

Als entscheidend für Ausbeute und Längenverteilung der RNA-Produkte erwiesen sich dabei die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Seitenketten der Aminosäuren: Hydrophobe Aminosäuren verbesserten die Ausbeute erheblich, polare hatten nur einen moderaten Einfluss. Am effektivsten war die Oligomerisierung bei alkalischen pH-Werten zwischen 9 und 10. Dies entspricht dem pK_{aH} -Wert von Aminogruppen, bei dem diese also größtenteils in ihrer nicht-protonierten – reaktiven – Form vorliegen und besonders gut als Katalysatoren für RNA-Ketten wirken können. „Unter diesen Bedingungen muss sich nur ein Phosphat ans nächste reihen“, berichtet Braun.

Ein weiterer Vorteil von Aminosäuren: In ihrer Gegenwart entstanden RNA-Polymere mit einer größeren Sequenzvielfalt aus unterschiedlichen Nukleotiden.

Und der Reaktionsmechanismus? Laut ^{31}P -NMR fördern Aminosäuren die RNA-Synthese, indem sie die Bildung der natürlichen 3'-5'-Phosphodiesterbindung begünstigen. „Wir gehen von einer Säure-Base-Katalyse aus, die ohne zusätzliche chemische Aktivatoren abläuft“, erklärt Braun. „Beim optimalen alkalischen pH-Wert liegen die Aminosäuren sowohl in neutraler als auch in negativ geladener Form vor und übernehmen dadurch die Rolle von Protonentransportern in der Polymerisationsreaktion der cNMPs.“ Als optimal erwies sich eine Aminosäure-Konzentration, die doppelt so hoch war wie die der Nukleotide.

Vulkanische Bedingungen

Und noch etwas fand die Arbeitsgruppe heraus: Auch salzarmes Süßwasser fördert die Bildung und Vervielfältigung von RNA. Derartige alkalische, salzarme Ökosysteme mit niedrigen Temperaturen finden sich heute beispielsweise auf Vulkaninseln wie Island. Auf Basis geologischer und geochemischer Belege werden ähnliche Bedingungen auch für die vulkanischen Inseln der frühen Erde vermutet: Es herrschte dort vor Milliarden von Jahren periodische Trockenheit, auch waren poröse Gesteine reichlich vorhanden – also ein Ökosystem, das Luft-Wasser-Grenzflächen, Nass-Trocken-Zyklen durch Tag-Nacht-Schwankungen sowie Schutz vor UV-Strahlung bot und damit die perfekten Bedingungen für eine RNA-Polymerisation nach Brauns Vorstellungen schuf.

Die Entstehung des Lebens muss also nochmals überdacht werden. „Die Natur hat sich genommen, was auf der frühen Erde vorhanden war – außer RNA also auch noch sehr wahrscheinlich Aminosäuren. Bisher wussten wir, dass RNA die Entstehung von Proteinen katalysiert. Dies müssen wir nun dadurch ergänzen, dass die Bausteine der Proteine auch ihrerseits zur Bildung von RNA beitragen können – Kreuzkatalyse also, eine gegenseitige Kooperation und Abhängigkeit der beiden biologischen Kernkomponenten des Lebens. Unsere Studie schließt damit eine wichtige Lücke im Verständnis der Abiose und der Entwicklung des genetischen Codes“, fasst Braun zusammen.

Als Nächstes wollen die Münchner Biophysiker weitere Reaktionsszenarien testen und die Polymerisationschemie der RNA systematisch untersuchen. „Beispielsweise wollen wir verschieden lange RNA-Oligomere kombinieren. Unser Ziel ist es, nicht nur die Bildung von RNA, sondern auch deren Replikation durch Ligation zu rekonstruieren“, so Braun. Zusätzlich hat die Forschung von Brauns Arbeitsgruppe schon längst ihren Weg in die Praxis gefunden: So gründeten seine ehemaligen Doktoranden Stefan Duhr und Philipp Baaske 2008 das Start-up NanoTemper Technologies, das sich mittlerweile mit 240 Mitarbeitenden an neun weltweiten Standorten auf die hochpräzise Charakterisierung biomolekularer Wechselwirkungen spezialisiert hat. Brauns langfristiges Ziel ist es unterdessen, chemische Evolution schnell und in nur einer einzigen Reaktionskammer zu ermöglichen. Gelänge dieser Schritt, könnte das die Möglichkeiten der Biotechnologie deutlich erweitern, so Braun.

Petra Neis-Beeckmann

Islands Heißwasserquellen wie hier im Naturschutzgebiet Hveravellir vermitteln eindrücklich, wo das uns bekannte Leben entstanden sein könnte.



Nachbarschaftlicher Nährstoffklau

ZÜRICH: Bakterien greifen zu allerlei Tricks, um an Nährstoffe zu gelangen. Einer davon: andere Zellen so zu schädigen, dass sie ihre Inhaltsstoffe nach außen abgeben.

Für jedes Lebewesen ist es wohl die wichtigste Aufgabe, an ausreichend Nährstoffe zu gelangen, um Stoffwechsel zu betreiben, zu wachsen und sich zu vermehren. Bakterien besiedeln fast alle Habitate der Erde; viele davon mit begrenztem oder schwankendem Nährstoffangebot. Um damit umzugehen, haben sie unterschiedlichste Strategien entwickelt. So können manche Einzeller ausschließlich von den anorganischen Verbindungen leben, die sie aus ihrer Umgebung aufnehmen.

Wieder andere Bakterien machen sich gar nicht erst die Mühe. „Zur Gewinnung von Nährstoffen verlassen sie sich einfach auf andere Mitglieder der mikrobiellen Gemeinschaft“, erklärt Olga Schubert. Mit ihrer Arbeitsgruppe „Mikrobielle Systemökologie“ und Ko-Leiter Martin Ackermann erforscht sie seit 2023 an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich sowie an der schweizerischen Eidgenössischen Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz (Eawag), wie mikrobielle Ökosysteme funktionieren. „Zunehmend befassen wir uns auch mit der gezielten Steuerung und Gestaltung derjenigen mikrobiellen Systeme, die zentrale Ökosystemdienstleistungen erbringen – um mit ihnen aktuelle Umweltprobleme zu lösen, insbesondere im Hinblick auf den Klimawandel“, fügt die Mikrobiologin hinzu.

Die neue mikrobielle Ernährungsstrategie entdeckte Schuberts und Ackermanns Doktorandin Astrid Stubbusch, die zusätzlich auch von der ETH-Geobiologin Cara Magnabosco betreut wurde. Dabei war die Wahl des Promotionsthemas ein längerer Prozess, wie Stubbusch erzählt. „In unserer Gruppe ist es gängig, ein PhD-Studium ohne ein vorgegebenes Projekt zu starten und dann innerhalb des ersten Jahres eigenständig ein Thema auszuarbeiten.“ Mit der Zeit entwickelte die Doktorandin großes Interesse am Kohlenstoffkreislauf. „In den letzten 30 Jahren haben Viren, die Bakterien im Ozean lysieren, zunehmend Aufmerksamkeit erregt, da sie den Kohlenstoffkreislauf im Meer wesentlich beeinflussen“, erklärt die ehemalige Doktorandin. „Daher fragte ich mich, ob ein Lysieren von Bakterien durch andere Bakterien eine ähnliche Rolle spielen könnte?“

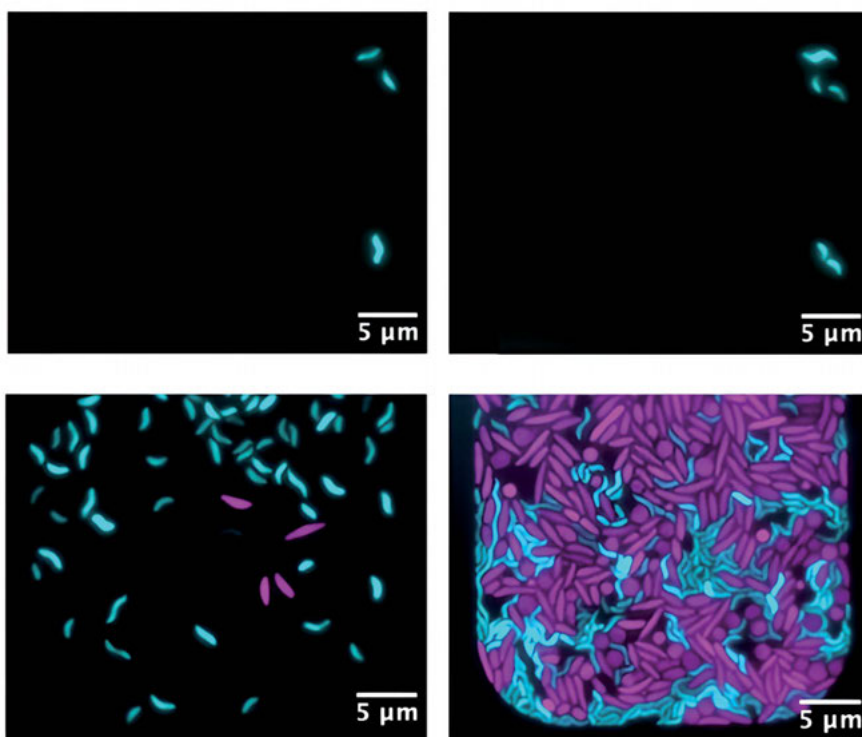
Nährstoffe aus dem Nachbarn

Zeitgleich mit Stubbuschs Überlegungen beschäftigte sich ihr Kollege und Postdoktorand Glen D'Souza – seit Anfang des Jahres

Professor an der Arizona State University – mit der Populationsdynamik und den Interaktionsmustern von Meeresbakterien während des Abbaus mariner Kohlenstoffquellen wie Alginat. Er nutzte dazu ein ökologisches Modellsystem aus zwei marinen *Vibrio*-Stämmen der Simons-Collaboration-on-Principles-of-Microbial-Ecosystems (PriME)-Sammlung: Während *Vibrio cyclitrophicus* Alginat abbaut, kann *Vibrio anguillarum* das nicht.

war, deutete darauf hin, dass *V. anguillarum* über einen Mechanismus verfügt, Nährstoffe aus *V. cyclitrophicus* zu gewinnen“, fasst Stubbusch zusammen.

„Beim Durchforsten der Genomsequenz von *V. anguillarum* fanden wir dann Gene für ein Typ-VI-Sekretionssystem.“ Derartige bakterielle Sekretionssysteme dienen üblicherweise dazu, Proteine über die Zellhülle nach außen in den extrazellulären Raum zu trans-



Während Zielzellen (pink) auf Alginat als Kohlenstoffquelle gut wachsen, gelingt dies T6SS-Zellen (türkis) nur, wenn sie sich vom Zellinhalt der Zielzellen ernähren (von links nach rechts). Große, runde Zielzellen deuten dabei auf erfolgreiche Angriffe hin. Abb.: Fig. 1 in Science. doi.org/pzv3

Stubbusch erinnert sich: „Glen konnte auf einem Mikrofluidik-Chip beobachten, wie ein Bakterienstamm den anderen tötete. Da kam uns die Idee, dass sein experimentelles Modell gut geeignet sein könnte, um die Ernährung von antagonistischen Bakterien ohne Zugang zu einer Kohlenstoffquelle aus dem Medium zu studieren.“ Mit der Zeit entstand aus dieser Idee Stubbuschs Promotionsprojekt, dessen Ergebnisse seit Juni 2025 veröffentlicht sind (Science. doi.org/pzv3). „Die Tatsache, dass *V. anguillarum* nicht in der Lage war, mit Alginat als alleiniger Kohlenstoffquelle zu wachsen, dies aber konnte, wenn *V. cyclitrophicus* im gleichen Kulturansatz vorhanden

portieren. Einige der bislang bekannten Typen sind außerdem in der Lage, Proteine in eukaryotische Wirtszellen einzuschleusen, und zumindest von den Typen IV und VI ist bekannt, dass sie benachbarte Zellen töten können. Dabei fungieren sie wie eine Art Injektionsnadel, die die Zellhülle der Nachbarzelle durchsticht und Gift ins Innere injiziert.

Gene für das Typ-VI-Sekretionssystem (T6SS) finden sich in rund jedem vierten Gram-negativen Bakteriengenom. Von Aufbau und Wirkmechanismus her erinnert es ein wenig an ein Virus, das sein Erbgut durch eine kontraktile Scheide ins Innere einer Wirtszelle schießt. Das T6SS injiziert hingegen Toxine



Weitere Journal Clubs auch aus
Ihrer Umgebung finden Sie hier ...

auf Proteinbasis. Sie sollen hauptsächlich Nahrungskonkurrenten töten, können bei humanpathogenen Arten wie *Vibrio cholerae* aber auch eukaryotische Wirtszellen schädigen. Weiterhin soll das T6SS die Aufnahme von Metallen und genetischem Material verbessern sowie zur Verteidigung dienen. „Unsere Studie zeigt nun, dass das System aber noch vielseitiger ist als bisher angenommen“, freuen sich Stubbusch und Schubert.

Angebohrte Zellhülle

So vermuteten die Zürcher schnell, dass *V. anguillarum* das T6SS nutzen könnte, um Nährstoffe aus dem Zielbakterium *V. cyclitrophicus* freizusetzen. „Diese Hypothese wollten wir überprüfen, indem wir das T6SS bei unseren Testbakterien ausschalteten“, erläutert Stubbusch. Allerdings scheiterten ihre Versuche, eine entsprechende Mutante von *V. anguillarum* herzustellen. Glücklicherweise konnte T6SS-Spezialist und Kooperationspartner Marek Basler vom Biozentrum der Universität Basel die passende Mutante von *V. cholerae* zur Verfügung stellen. Mit *E. coli* als Zielbakterium wiederholten D’Souza und Stubbusch also ihre Experimente und konnten bestätigen: *V. cholerae* vermehrt sich in Gegenwart von *E. coli* und dem Disaccharid Melibiose als einziger Kohlenstoffquelle – allerdings nur, solange das T6SS intakt ist.



Foto: S. Schneller/ETH Zürich

Olga Schubert leitet an der ETH Zürich gemeinsam mit Martin Ackermann die Arbeitsgruppe „Mikrobielle Systemökologie“.

Indem sie das Nährmedium der Zielzellen mit Deuterium markierten, konnte das Team um Stubbusch den Nährstofffluss von *E. coli* zu *V. cholerae* auch direkt visualisieren. Dabei wartete eine Überraschung auf die Mikrobiologen: So lösten sich die *E. coli*-Opfer nicht wie erwartet direkt nach dem Kontakt mit den T6SS-Zellen auf. Stattdessen veränderte sich ihre Form – ein Zeichen dafür, dass die eingeschleusten Gifte die Integrität der Zell-

wand beeinträchtigten. „Nach Kontakt mit den T6SS-Zellen wurden die eigentlich stäbchenförmigen Zellen rund“, beschreibt Schubert ihre Ergebnisse. „Das gleiche Phänomen beobachtet man bei Bakterien in Anwesenheit von Antibiotika, die die Zellwandsynthese hemmen.“ Durch einen Farbstoff, der nur durch löchrige Membranen in Zellen eindringen kann, zeigte das Team um Schubert und Stubbusch im Folgenden, dass bei den runden Zellen nicht nur die Zellwände, sondern auch die Membranen geschädigt waren. „Daher denken wir, dass diese Zellen Nährstoffe durch die angegriffene Zellhülle nach außen verlieren“, schlussfolgert Stubbusch.

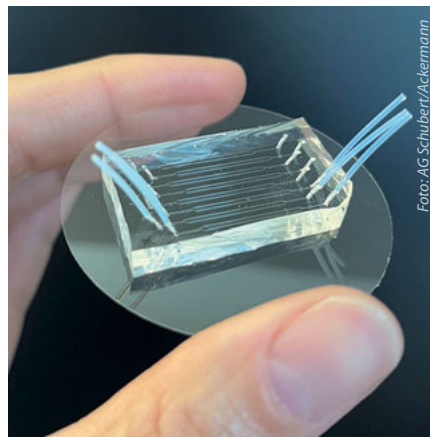


Foto: AG Schubert/Ackermann

Über dünne Schläuche und Kanäle in Mikrofluidik-Chips versorgte die Zürcher Arbeitsgruppe ihre Bakterien kontinuierlich mit frischem Nährmedium und transportierte gleichzeitig verbrauchtes Medium und überschüssige Zellen ab.

Aber anders als beim Ausschalten von Nahrungskonkurrenten, die direkt lysieren, bleiben die Zielzellen nach einem T6SS-Angriff noch längere Zeit am Leben. Und das hat einen besonderen Grund, wie ein Kollaborationsprojekt mit Francois Peaudecerf vom ETH-Institut für Umweltingenieurwissenschaften aufdeckte: „Unserem Modell zufolge kann *V. anguillarum* von langsam lysierenden Zellen mehr Nährstoffe ‚ernsten‘“, so Schubert. Platzen Zellen einfach nur, würden dagegen viele Nährstoffe an die Umwelt verloren gehen. „Die anfänglich hohe Nährstoffkonzentration würde die Importkapazität der T6SS-Zellen überschreiten“, erklärt sie. So wäre beispielsweise nur bei sehr kleinen Zielzellen eine sofortige Lyse von Vorteil. *V. cyclitrophicus* ist aber doppelt so groß wie *V. anguillarum*, sodass zwei bis drei Zielzellen ausreichend Nährstoffe für die Bildung einer neuen T6SS-Zelle liefern.

Auf diese Strategie verlassen sich anscheinend auch andere T6SS-Träger, wie eine Analyse von 600 *Vibrio*-Genomen offenbarte: „In den Stämmen mit T6SS fehlten auffällig häu-

fig Gene für den Abbau von Kohlenhydraten und Proteinen sowie für die Bildung von Metaboliten“, fasst Schubert zusammen. In ihrer Größe unterschieden sich die Genome von Bakterienstämmen mit und ohne T6SS übrigens nicht nennenswert.

Global betrachtet

Wie bedeutsam könnte T6SS für ganze Ökosysteme sein? Aus Ozeanen ist bekannt, dass lytische Viren Nährstoffkreisläufe beeinflussen, indem sie Metaboliten aus Meeresbakterien freisetzen. Um zu klären, ob der neu beschriebene bakterielle Antagonismus eine ähnliche globale Bedeutung haben könnte, untersuchten die Mikrobiologen, wie weit verbreitet T6SS bei Bakterien und Archaeen ist. Besonders in der Nähe von Pflanzenwurzeln erwies sich die Trefferquote als hoch, wie Stubbusch ausführte: „In der Rhizosphäre besitzen etwa 35 Prozent aller Arten von Prokaryoten ein T6SS, in Böden etwa 10 Prozent und in Gewässern immerhin noch etwa 5 Prozent.“



Foto: AG Magnabosca/ETH Zürich

Bereits seit Ende 2024 forscht Astrid Stubbusch als Postdoktorandin an der Monash University in Melbourne, Australien.

Auch auf molekularer Ebene bleiben viele Fragen, etwa welche Toxine genau am Antagonismus beteiligt sind oder wie sie Zellen so lysieren, dass diese ihre Nährstoffe nur langsam freisetzen. Schubert und Ackermann interessieren sich dabei für das große Bild: „Welche Rolle spielt T6SS im natürlichen Lebensraum? Wann wird es zur Nährstoffgewinnung eingesetzt? Was bedeutet das für mikrobielle Gemeinschaften?“, zählt Schubert ein paar Fragen auf. Den molekularen Mechanismus von T6SS aufzuklären, ist deshalb in Zürich nicht angedacht. „Aber wir hoffen, dass unsere Ergebnisse eine gute Grundlage für Folgearbeiten anderer Gruppen bieten“, sagt Stubbusch und widmet sich in Australien bereits ihrem Early-Postdoc-Mobility-Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds (SNF). Larissa Tetsch



Weitere Stichworte
finden Sie hier ...

Stichwort des Monats

Chlorotonile

Als Antwort auf die globale Bedrohung durch Antibiotika-Resistenzen genießt die Suche nach neuartigen Wirkstoffen höchste Priorität, beispielsweise unter bakteriellen Naturstoffen. Vielversprechende Wirkstoffkandidaten stammen unter anderem aus der Substanzklasse der Chlorotonile – von Myxobakterien gebildete, vielgliedrige und chlorhaltige Lacton-Ringe.

Hoffungsträger

Chlorotonil A wurde ursprünglich 2004 aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum*, einem gramnegativen Bodenbakterium, isoliert (*Angew Chem Int Ed Engl.* doi.org/cq79j6). Durch die zwei Chlor-Atome seiner hochreaktiven gem-Dichlor-1,3-dion-Gruppe wirkt es sowohl gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* als auch gegen grampositive Bakterien wie etwa den Methicillin-resistenten Keim *Staphylococcus aureus* (MRSA). Aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in polaren Medien und der Instabilität seiner Derivate war Chlorotonil A jedoch lange Zeit nicht im Fokus der antimikrobiellen Wirkstoffentwicklung.

Im Jahr 2022 stellte das Team von Rolf Müller aus der Abteilung Mikrobielle Naturstoffe am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland dann Chlorotonil B1 als stabiles und hochwirksames Derivat vor (*Angew Chem Int Ed Engl.* doi.org/gqdc3). Der Unterschied zu Chlorotonil A: Die polyzyklische Struktur von B1 ist um ein Chlor-Atom ärmer, besitzt dafür aber eine Alkohol-Gruppe mehr. Während es gegen *Plasmodium falciparum* und grampositive Bakterien ebenso effizient wirkt wie sein Ausgangsmolekül, ist es in polaren Lösungsmitteln löslicher. *In-vivo*-Assays bewiesen außerdem, dass das optimierte Derivat die bakterielle Belastung MRSA-infizierter Tiere um das Zehntausendfache reduziert.

Seitdem optimieren die Saarländer Wirkstoffforscher die Löslichkeit, Stabilität, Toxizität und *In-vivo*-Wirksamkeit ihrer Chlorotonil-Derivate immer weiter. Für Letzteres ist es entscheidend, dass die funktionelle gem-Dichlor-1,3-dion-Gruppe möglichst erhalten bleibt. Durch ein Einfügen weiterer polarer Gruppen ins Ringsystem versuchen sie außerdem, die Bioverfügbarkeit von Chlorotonil-Derivaten weiter zu verbessern.

einflusst es vermutlich das intrazelluläre Ionen-gleichgewicht von Bakterien. Als Folge treten Kalium-Ionen unkontrolliert aus, was die Bakterienmembran depolarisiert, osmotischen Stress verursacht und damit zahlreiche Zell-funktionen bis hin zum Zelltod beeinträchtigt. Die Details sind Gegenstand der Forschung.

Zum anderen inhibiert Dehalogenil zwei Schlüsselenzyme der bakteriellen Protein-reifung sowie Zellwand- und Membransyn-

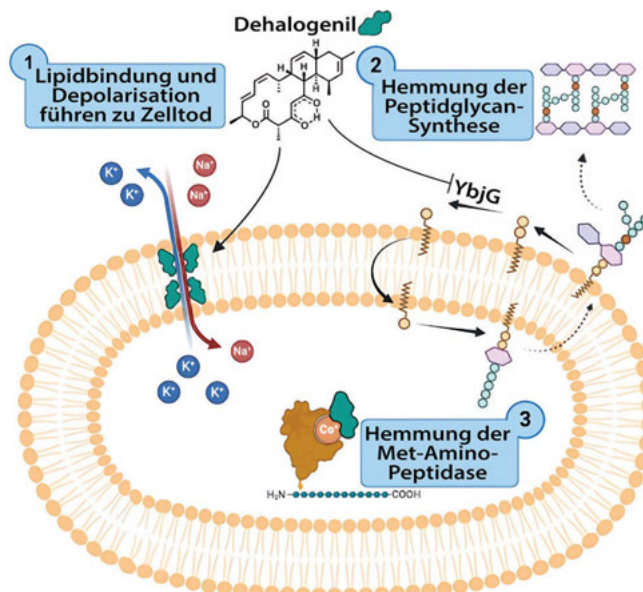
these: die Methionin-Amino-Peptidase (MetAP), die die Entfernung des ersten Aminosäure-restes neu synthetisierter Proteine katalysiert, sobald diese aus den Ribosomen austreten, sowie die Phosphatase YbjG, die Proteine, Lipide und andere Metaboliten vor allem während der Peptidoglycan-Biosynthese dephosphoryliert (*Angew Chem Int Ed Engl.* doi.org/p35q; *Cell Chem Biol.* doi.org/g9fn59).

Diese synergistische Wirkweise aus Membranschäden und Hemmung essentieller Enzyme ist vermutlich einer der Gründe für die hohe antibakterielle Wirksamkeit von Dehalogenil. Gleichzeitig erschweren seine vielfältigen Angriffspunkte vermutlich die Entstehung von Resistenzen, auch wenn mechanistische Mu-

tationen in den Zielenzymen, aktive Efflux-Mechanismen oder Veränderungen der Membranpermeabilität Bakterien potenzielle Wege bieten, seiner Wirkung zu entgehen.

Für seine klinische Anwendung ebenfalls wichtig: Obwohl Dehalogenil auf Bakterien abzielt, sind Nebenwirkungen in Säugern nicht ausgeschlossen. Eukaryotische Zellen verwenden ebenfalls MetAP. Auch sind Membranschäden durch ein gestörtes Ionen-gleichgewicht nicht bakterienspezifisch. Dehalogenil könnte also beispielsweise in Leber oder Nieren toxisch wirken. Bisher deutet dennoch alles auf einen effektiven Wirkstoffkandidaten hin.

Johanna Fröhlich und Henrik Müller



Illustr.: Nach graphischem Abstract von *Cell Chem Biol.* doi.org/g9fn59

So identifizierte die Forschungsgruppe mit Dehalogenil ein weiteres hochwirksames und wasserlösliches Frontrunner-Molekül, das selbst in Anwesenheit von Serumproteinen – also unter physiologischen Bedingungen – noch wirkt (*Angew Chem Int Ed Engl.* doi.org/p35q). Ein weiterer entscheidender Vorteil: Mikrobielle Erreger entwickeln keine Resistenz gegen das potenzielle Antibiotikum.

Kombiwirkung

Warum nicht? Weil Dehalogenil zwei unterschiedliche Wirkmechanismen kombiniert (*Cell Chem Biol.* doi.org/g9fn59): Zum einen be-



Kennen Sie sie?

Die Erblichkeitsabweichlerin

Oftmals hat es nicht leicht, wessen Daten dem vorherrschenden Dogma widersprechen. Dies umso mehr, wenn das Feld ideologisch besetzt ist. Unsere Gesuchte musste dies in der frühen Eugenik erfahren.

Eugenik – schon lange ist der Begriff negativ belegt. Das war nicht immer so. Ursprünglich bedeutet er „gute Herkunft“, und nachdem Francis Galton ihn 1883 eingeführt hatte, war Eugenik erstmal positiv besetzt. Inspiriert von Darwins Evolutionstheorie und der Vererbungslehre wie auch vom Aufkommen der empirischen Sozialforschung sah man in der Eugenik eine wissenschaftlich fundierte Möglichkeit, die Menschen und ihr Leben zu verbessern: Krankheiten sollten eingedämmt, geistige und körperliche Gesundheit gefördert sowie soziale Probleme wie Armut, Kriminalität oder Minderbegabung dauerhaft gemildert werden.

Doch bald führte die konkrete Umsetzung der eugenischen Forschung zu Zwangsmaßnahmen wie etwa Sterilisationen, bis die Eugenik schließlich in der „Rassenhygiene“ des Nationalsozialismus ihren grausamsten Ausdruck fand. Spätestens an diesem Punkt war die zunächst positive Konnotation endgültig ins Negative gekippt. Heute steht der Begriff Eugenik nicht mehr für Fortschritt, sondern als Mahnung vor den Gefahren wissenschaftlicher Hybris und ideologischen Missbrauchs.

Unsere Gesuchte war als Forscherin in der frühen Eugenik aktiv, als gerade die ersten Anzeichen für deren Kippen ins Negative erkennbar wurden. Anhand ihrer eigenen Forschungsergebnisse musste sie erkennen, wie Ideologisches die Deutungshoheit übernahm und dabei unbequeme Datenlagen einfach „passend“ machte. Nicht zuletzt deshalb verließ sie das Feld auch nach wenigen Jahren wieder.

Geboren wurde unsere Gesuchte 1889 in der Stadt, in der vier Jahre zuvor der erste

Wolkenkratzer der Welt gebaut worden war. Dort besuchte sie zunächst eine katholische Schule und studierte nach ihrem Highschool-Abschluss an einem Lehrerinnen- und Lehrerseminar, das damals für seine fortschrittliche Lehre und Prämissen hinsichtlich sozialer Randgruppen bekannt war. Danach arbeitete sie drei Jahre als Grundschullehrerin.

Nach drei Jahren Unterricht ging sie an ein College, wo sie von einem bekannten Soziologen geprägt wurde, der insbesondere die sozialen Probleme der damaligen Zeit ins Zentrum seiner Lehre stellte – darunter Krankheiten, Armut, Kriminalität und die benachteiligte Stellung von Frauen. Folglich entschloss sie sich, ein Darlehen aufzunehmen, um eine Summer School in Eugenik zu besuchen, die ein damals bekannter, im Rückblick aber eher zweifelhafter Biologe jedes Jahr an einer renommierten Forschungsinstitution knapp 60 Kilometer westlich von New York durchführte.

Direkt im Anschluss erhielt sie eine Stelle in einem staatlichen Heim für Epileptiker, wo sie mit einem Arzt arbeitete, der in der Folge zu einer wichtigen Figur der Eugenik-Bewegung werden sollte. Im Rahmen seiner Forschungsagenda wies dieser sein Personal unter anderem an, Familienprofile der Patientinnen und Patienten zu erstellen, um deren Genealogie zu erforschen. Im Zuge dessen erhielt unsere Gesuchte 1913 schließlich den Auftrag, als „Feldforscherin“ eine Familie in einer Kleinstadt im Nordosten der USA zu untersuchen, die dort wegen häufigen delinquenten Verhaltens auffällig geworden war. Deren Angehörige galten generell als unintelligent, viele waren Alkoholiker; zudem lebten einige in Armenhäusern oder in der Obhut sozialer Einrichtungen.

Am Ende erstellte unsere Gesuchte während dieser Arbeit Karteikarten für rund vierhundert Verwandte und fertigte einen umfassenden Stammbaum der gesamten Familie an. In der Eugenik war damals vorherrschend

de Meinung, dass es ein Bündel defekter Eigenschaften gibt, die zusammen auftreten und gerade innerhalb von Familien gut zu sehen sein müssten. Unsere Feldforscherin fand in „ihrer“ Familie zwar Hinweise auf die Erblichkeit einzelner negativer Eigenschaften, andere fielen jedoch deutlich aus dem Raster der reinen Erblichkeit. Ihre Ergebnisse passten demnach so gar nicht in die radikalen Überzeugungen der wortführenden Eugeniker. Als sie die Ergebnisse schließlich auf einer Tagung vorstellte, wurde sie daher umgehend ausgegrenzt. Später fälschte gar ihr ehemaliger Summer-School-Lehrer ihre Ergebnisse für einen Übersichtsartikel, sodass sie wieder in das eigene Dogma passten.

Konsterniert verließ unsere „Abweichlerin“ bald darauf die Eugenik, um zunächst in feministischen und antimilitaristischen Organisationen zu arbeiten. Im Alter von fast vierzig nahm sie ihr einst begonnenes Studium in klinischer Psychologie wieder auf, 1933 wurde sie promoviert. 1942 wurde sie Chefspsychologin an einem Krankenhaus in Washington D.C., um nach ähnlichen Positionen an zwei weiteren Krankenhäusern ihre letzten fünf vollen Berufsjahre als „Research Supervisor“ am US-National Institute of Mental Health zu verbringen. 1971 starb sie im Alter von 84 Jahren.

Wie heißt sie?

Ralf Neumann

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de. Wir verlosen zwei Laborjournal-Matchesäcke.

In LJ 6/2025 suchten wir **Brigitte Askonas**.

Gewonnen haben **Michael Reth** (Freiburg) und **Cornelia Heindl** (Würzburg).

Auflösung aus LJ 9/2025:

Der „Regulationsenzyklopädiiker“ ist **Alan Wolffe**, der mit enormer Kenntnis und Scharfsinn die Rolle der nukleosomalen Struktur für die Genregulation klarmachte, bevor er einen frühen Unfalltod starb.



Special: Hirnforschung

Foto: Sven Tränkner

Komplizierte Entschlüsselung

Hirnforschende fahren meist ziemlich große Geschütze auf, wenn sie mit bildgebenden Verfahren analysieren wollen, wie die zahllosen Nervenzellen des Gehirns Reize aus der Außenwelt empfangen und darin enthaltene Daten verarbeiten. Aber schon winzige Biomarker können ihnen signalisieren, dass in dem Netzwerk etwas schief läuft.

Neurowissenschaftler und -wissenschaftlerinnen versuchen zu verstehen, was in unseren Köpfen vorgeht. Mit komplizierten Verkabelungen, Strahlung sowie Geräten, die an gigantische Haartrocknerhauben oder auch Särgе erinnern, blicken sie in das Gehirn. Zu den gängigen Methoden zählen unter anderem Magnetresonanztomographie (MRT), funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Magnetoenzephalographie (MEG) sowie Diffusion Tensor Imaging (DTI).

Zusammen mit histologischen Verfahren sind Neuroimaging-Technologien insbesondere für die Hirnkartierung unerlässlich. Diese begann zwar schon vor 150 Jahren, ist aber noch längst nicht abgeschlossen. So sind allein in das vom Forschungszentrum Jülich koordinierte „Human Brain Project“ der EU zwischen 2013 und 2023 insgesamt 607 Millionen Euro Fördergelder geflossen, die unter anderem gut 2.500 Publikationen finanzieren. Im Rahmen des Projekts entstand zum

Beispiel ein Open-Source-Tool für den interaktiven Rundgang durch ein dreidimensionales Gehirn. Für individuelle Analysen können Forschende Positionen von Hirnschnitten definieren, die danach zusammen mit der Kennzeichnung der beteiligten Hirnareale flächig dargestellt werden.

Wie es von hier aus vor allem mit der digitalen Hirnforschung in den nächsten zehn Jahren weitergehen soll, fassen verschiedene Autorinnen und Autoren in einem Reviewartikel zusammen (*Imaging Neurosci.* 2 doi.org/g9jwbw). Einige der darin angesprochenen Technologien, etwa digitale Zwillinge, verfolgen Hirnforschende bereits im Anschlussprojekt EBRAINS 2.0 (www.ebrains.eu/projects/ebrains-2-0).

Ein fester Bestandteil in der klinischen Neurologie sind bildgebende Verfahren, mit denen Mediziner und Medizinerinnen versuchen, neurodegenerative Krankheiten zu diagnostizieren oder ihre Entwicklung vorherzusagen. Eines ihrer wichtigsten Werkzeuge

ist die funktionelle Magnetresonanztomographie, mit der sie Nervenzellaktivitäten millimetergenau lokalisieren können. Das Detektionsprinzip beruht darauf, dass Areale mit erhöhter Aktivität einen gesteigerten Stoffwechsel haben und stärker durchblutet werden. Das hierdurch veränderte Verhältnis von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin verursacht eine Magnetfeldänderung, die aufgezeichnet wird.

Qualität und Aussagekraft der MRT- und fMRT-Ergebnisse sind zuallererst eine Frage der Feldstärke. Weltweit sind rund 40.000 Magnetresonanztomographen in Betrieb, zwei Drittel mit Feldstärken von 1,5 Tesla, ein knappes Drittel davon mit 3 Tesla und zirka 90 Stück mit 7 Tesla. Letztere erreichen das 140.000-Fache des Magnetfelds der Erde. Mit der hohen Auflösung des 7-Tesla-MRT können Forschende und Kliniker auch subtile Veränderungen im Gehirn erkennen. In Europa wurde 2004 an der Otto-von-Guericke-Universität-Magdeburg das erste 7-Tesla-MRT installiert. 2023 bauten

die Sachsen-Anhalter ihre Vorreiterrolle aus und schafften das „7T-MRT-Connectome“ an. Die Anlieferung des Großgeräts war genauso spektakulär wie der Preis von 15 Millionen Euro.

Das 7T-MRT-Connectome erreicht zwar keine größere Magnetfeldstärke als das alte 7-Tesla-MRT, hat aber dennoch einiges mehr zu bieten. Oliver Speck vom Center for Advanced Medical Engineering der Universität Magdeburg schwärmt auf der Website des Sonderforschungsbereichs: „Wir können dem Gerät neue Kunststücke beibringen. Physiker, Ingenieure und Medizintechniker tüfteln daran, wie man dem Instrument durch Programmierung noch weitere Fähigkeiten geben kann – beispielsweise die Kompensierung der Kopfbewegungen. KI-basierte Algorithmen sollen die MRT-Aufnahmen beschleunigen und somit die Bildqualität verbessern, damit feinste Strukturen im Gehirn noch klarer zu erkennen sind.“

Bevor jedoch pathologische Veränderungen beim Neuroimaging zu erkennen sind, können Biomarker bereits Alarm schlagen, etwa wenn sie die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren. Die BHS hemmt den Stoffaustausch zwischen Cerebrospinalflüssigkeit und Blut, hält aber in beiden Richtungen nicht vollkommen dicht. Im Fall von einer gelockerten BHS oder von erhöhten Konzentrationen bestimmter Substanzen im Liquor können hirnspezifische Moleküle verstärkt ins Blut wandern. Das machen sich Forschende und Mediziner für die Diagnostik zunutze. Ganz ähnlich wie sich Zellen solider Tumore im Blut durch charakteristische Moleküle verraten und sich mit der Flüssigbiopsie (Liquid Biopsy) nachweisen lassen, können auch Nervenzellmoleküle als Biomarker im Serum Auskunft über den Zustand im „Oberstübchen“ geben.

Welche Biomarker für Hirnpathologien derzeit intensiv erforscht werden, hat Johannes Bergers Team am Zentrum für Hirnforschung der Medizinischen Universität Wien zusammengefasst (*J. Inherit. Metab. Dis.* 48 (3): e70032.). Demnach sind die gängigsten Biomarker für neuronale Krankheiten die Neurofilament-Leichtketten (NfL), das Saure Gliafaserprotein (GFAP), die Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase L1 (UCHL1) sowie das Amyloid-beta-Peptid und das hyperphosphorylierte Tau-Protein (p-Tau).

Favorisierter Marker

Am interessantesten erscheint den Forschenden NfL. Neurofilamente sind Strukturproteine, die nur von Neuronen exprimiert werden und das Stützskelett ihrer Axone bilden. Bei axonalen Schäden, etwa durch Hitzschlag, Schädel-Hirn-Trauma oder neurodegenerative Erkrankungen, treten die Protei-

ne in die Cerebrospinalflüssigkeit über und gelangen von dort ins Blut. NfL ist sehr stabil und lässt sich auch in aufgetauten Blutproben nachweisen. Ein erhöhter NfL-Wert weist zwar auf eine neurodegenerative Erkrankung hin, um welche es sich genau handelt, verrät der Marker aber nicht.

NfL lässt sich in Serumproben zum Beispiel mit dem sogenannten Single-Molecule-Array (SIMOA)-Verfahren der US-amerikanischen Firma Quanterix detektieren, das selbst femtomolare Mengen aufspüren kann. Ein Blick in die Klinische-Studien-Datenbank (*clinicaltrials.gov*) verrät, dass derzeit 89 Studien mit SIMOA-Analysen registriert sind, viele davon nutzen parallel auch das Neuroimaging (MRI). Dass nur wenige Institute ein SIMOA-Gerät besitzen, ist vielleicht auch den rund 30.000 Euro Anschaffungskosten und dem teuren Reagenzienbedarf geschuldet. Forschende versuchen daher, die SIMOA-Analyse durch deutlich günstigere ELISAs zu ersetzen. Bei einem Team aus Tschechien verliefen die Experimente aber ziemlich ernüchternd. Analysierten die Forschenden Proben von MS-Patienten mit SIMOA oder einem ELISA, erhielten sie voneinander abweichende NfL-Werte. Zwischen diesen bestand weder eine Proportionalität noch ein erkennbarer logischer Zusammenhang (*Mult. Scler. Relat. Disord.* 67: 104177).

Übereinstimmende Werte

Katja Akgüns Gruppe an der Technischen Universität Dresden machte bei einem Vergleichstest hingegen gute Erfahrungen (*Int. J. Mol. Sci.* 23: 12361). Das Team verfolgte in Blutproben von MS-Patienten die Wirkung einer Therapie mithilfe der SIMOA-Technik sowie mit einem automatischen Immunoassay-Analysator (ELLA). Die Messwerte der beiden Verfahren korrelierten. Mit ELLA erhielten die Forschenden jedoch um 24 Prozent höhere Messwerte.

Im klinischen Alltag ist es daher wichtig, neben den Messwerten auch die Methode zu dokumentieren. Werden Proben eines Patienten mit ELLA statt wie bisher mit SIMOA quantifiziert, würde eine Krankheitsprogression suggeriert, die vielleicht gar nicht stattgefunden hat. Mit der wachsenden Sensitivität der Nachweisverfahren stellt sich aber noch eine ganz andere Frage: Ist eine Messung immer angeraten, und wie kommuniziert man den Befund?

Weil die Blut-Hirn-Schranke (BHS) verhindert, dass Substanzen aus dem Blut ins Gehirn gelangen, lassen sich Medikamente schwer ins Hirn transportieren. Forschende versuchen daher Wirkstoffe mit Nanocarrier-Systemen etwa in Form von extrazellulären Vesikeln, synthetischen Nanopartikeln oder Carbon-Nanotubes ins Gehirn zu schleusen.

Ulrich Hofmanns Team an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg verfolgt hingegen eine Strategie, die ohne Trägersysteme auskommt, und testete diese in Ratten (*IEEE Trans. Biomed. Eng.* 72(7): 2196-06). Der Trick, mit dem die Freiburger die Durchlässigkeit der BHS manipulieren, ist Wärme. Für ihre Experimente bohrte die Gruppe zwei kleine Löcher in den Schädel betäubter Tiere und führte zwei Glasfaserkabel in das Gehirn. Ein Kabel verband sie mit einem Infrarot-Laser, das andere diente als Kontrolle. Mit dem IR-Laser variierten die Forschenden die lokale (kortikale) Temperatur im Tierhirn und verfolgten diese via Magnetresonanztomographie und Wärmebildkamera.

Durchlässig durch Hitze

Das Team injizierte den Tieren hierzu zunächst den Farbstoff Evans Blue in die Schwanzvene. Nach der IR-Bestrahlung untersuchten die Forschenden *post mortem*, ob der Farbstoff aus dem Blut ins Hirn gelangt war. Eine lokale Erwärmung von 42 Grad Celsius für eine Minute war bei den Ratten der Schwellenwert, bei dem die BHS gerade noch dicht hielt. Lag sie sechs Kelvin über der normalen Körpertemperatur, wurde die BHS durchlässig. Zwar überwinden Nanopartikel-basierte Verfahren die BHS von selbst. Ihre Entladung lässt sich aber nicht so präzise einstellen wie mit der lokalen Erhitzung von Hofmanns Gruppe.

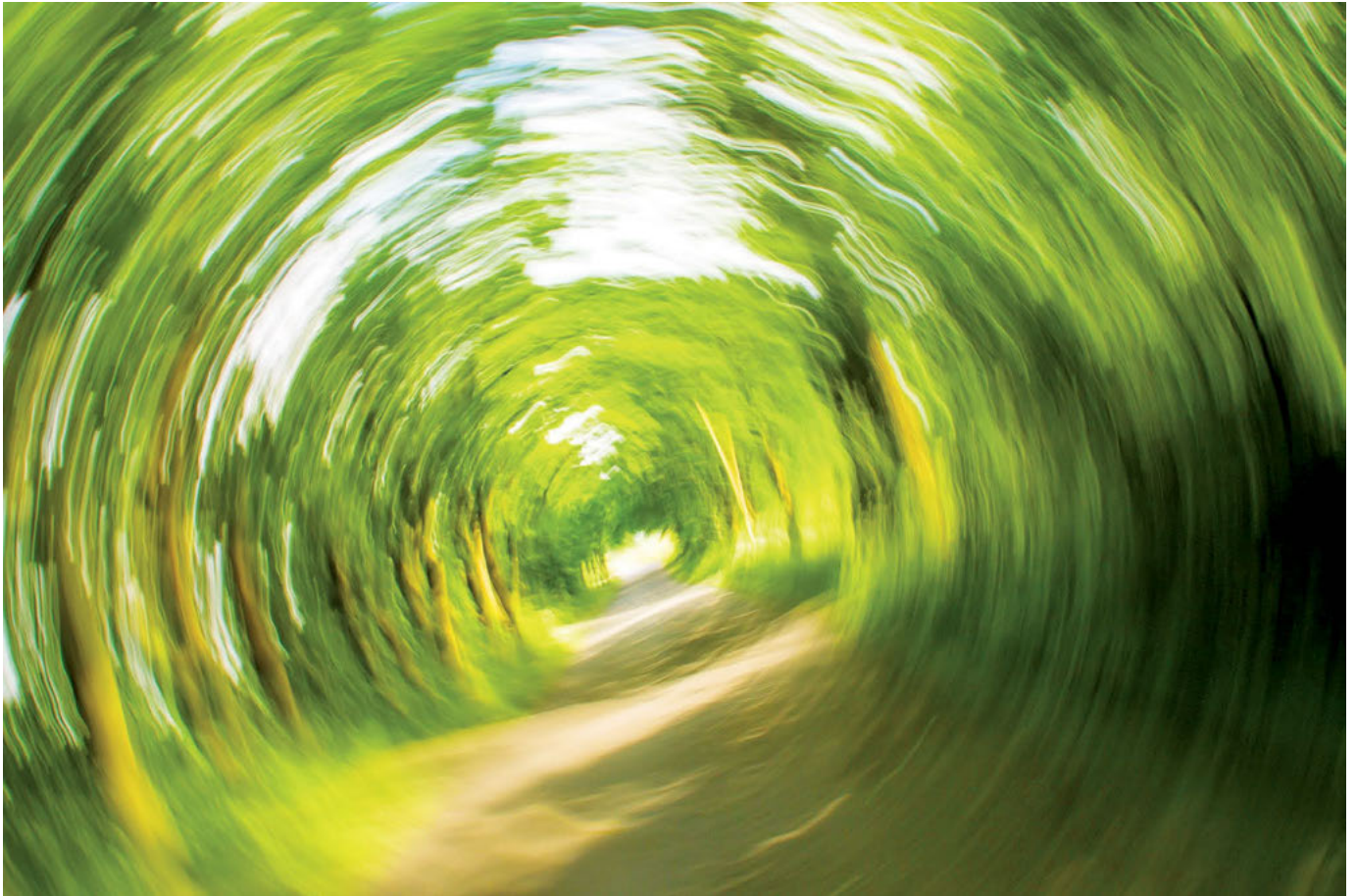
Wie vielseitig die Hirnforschung ist, zeigt sich auch in Versuchen aus der Psychologie oder der Verhaltensforschung. Hier untersuchen Forschende unter anderem, wie sich kognitive oder emotionale Prozesse verändern, wenn spezifische Hirnregionen stimuliert werden.

Daria Knoch's Gruppe an der Universität Bern analysierte zum Beispiel, welchen Einfluss das Gehirn auf Entscheidungen hat, die sich erst auf zukünftige Generationen auswirken – etwa die negativen Folgen des Konsumverhaltens der heutigen Generation, die zukünftige Generationen belasten werden (*Cortex* 146: 227-37). Die Forschenden regten dazu die Temporoparietale Verbindung (TPJ) in den Gehirnen der Probanden mit der sogenannten Hochauflösenden transkraniellen Gleichstromstimulation (HD-tDCS) an. Die TPJ gilt als Hirnregion, die für das Treffen von Entscheidungen zuständig ist. Tatsächlich agierten Probanden, deren TPJ stimuliert wurde, bei einem Angelspiel, das stellvertretend für das nachhaltige Verhalten zwischen der heutigen und den kommenden Generationen stand, fairer als die Vergleichsgruppe – und ließ der nachfolgenden Gruppe mehr Fische übrig.

Andrea Pitzschke

Chaos im Gehirn durch gestörten Ionenfluss

Bei Ionenkanal-Erkrankungen wie Epilepsie und Migräne läuft die elektrische Aktivität von Neuronen im Gehirn völlig aus dem Ruder. Forschende untersuchen, wie Mutationen in Kanal-codierenden Genen mit der Übererregbarkeit der Neuronen zusammenhängen, und versuchen, Fehlfunktionen der Kanalproteine zu beheben.



Vor Migräne- oder Epilepsie-Anfällen sehen Betroffene manchmal eine Aura. Im Gegensatz zur Epilepsie sind bei der Migräne-Aura aber keine Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) zu erkennen.

Foto: Pixaby

Könnte man den Neuronen bei der Arbeit zuschauen, sähe ein waches menschliches Gehirn ziemlich unordentlich aus. Scheinbar chaotisch blitzen Axone an verschiedenen Stellen auf, wenn wir uns orientieren, laufen, sprechen oder nachdenken. Synchronisieren sich Nervenzellen hingegen spontan miteinander und feuern im Gleichklang, könnte der Betrachter den Eindruck gewinnen, dass dies organisiert abläuft und einer Ordnung folgt. Tatsächlich sind das aber die Anzeichen für einen plötzlichen zerebralen Anfall. Treten diese wiederkehrend und ohne extreme Einwirkungen wie hohes Fieber, Drogen oder Schlafentzug auf, spricht man von Epilepsie.

Die Ursachen können vielfältig sein. Oft liegt ein komplexes Zusammenspiel von Faktoren zugrunde, das Forschende noch nicht

vollständig verstanden haben. „Circa 40 Prozent der Epilepsien sind genetisch bedingt“, weiß die Neurophysiologin Ulrike Hedrich-Klimosch und führt weiter aus: „In diesen Fällen sind häufig Ionenkanäle oder Transporter beteiligt, die für die Erregbarkeit des Gehirns eine Rolle spielen.“

Selten nur eine Ursache

Das heißt aber nicht, dass die genauen Mechanismen bekannt sind. Forschende fanden zwar mithilfe genetischer Assoziationsstudien in den vergangenen zwei Jahrzehnten etliche potenziell beteiligte Genvarianten. Doch meist müssen mehrere ungünstige Bedingungen zusammenkommen, damit ein Krankheitsbild auch phänotypisch sicht-

bar wird – das Gehirn verfügt zum Glück über jede Menge Redundanz. Hedrich-Klimosch ist jedoch sehr viel selteneren monogenetisch bedingten neurologischen Leiden auf der Spur. Am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen leitet sie die Arbeitsgruppe „Experimentelle Neurophysiologie von Kanalerkrankungen“. Im Fokus ihrer Forschung stehen Arten der Epilepsie und der Migräne, die auf veränderte Ionenkanal-Proteine zurückzuführen sind. Allgemein spricht man daher auch von Kanalopathien.

„Diese monogenen Formen sind die seltensten, aber auch die schwersten Erkrankungsformen“, erklärt Hedrich-Klimosch. Die Forscherin betrachtet also außergewöhnliche Spezialfälle. Diese können zwar Erkenntnisse zu grundsätzlichen Mechanismen bei Epilepsie

und Migräne bringen, haben aber wahrscheinlich nur für wenige Menschen einen konkreten klinischen Nutzen. Diese von seltenen Erkrankungen betroffene Patientengruppe ist in der klinischen Forschung und Therapie ohnehin stark benachteiligt. Ein Medikament, das nur einer Handvoll Menschen hilft, ist weit weniger lukrativ als ein Blockbuster-Wirkstoff, der Gewinne in Milliardenhöhe verspricht. Darüber hinaus ist der klassische Weg der Wirkstoff-Erprobung, der über große multizentrische klinische Studien mit zigtausenden Probanden führt, in diesen Fällen meist versperrt.

Auch Migräne tritt wiederkehrend und anfallsartig auf. Oft ist sie verbunden mit starken halbseitigen Kopfschmerzen. Die Ursachen sind genauso vielseitig und teilweise unverständlich wie bei der Epilepsie. Einige wenige monogenetisch bedingte Kanalopathien gehen jedoch mit Migräne einher. Manche Patienten beschreiben vor dem Anfall eine Aura, die sich in gestörten sensorischen Wahrnehmungen und verzerrten visuellen Bildern äußert. In der Regel sind diese auf eine Körperhälfte beschränkt.

Ein epileptischer Anfall kann sich ebenfalls mit einer Art Vorgefühl ankündigen – nicht jede Epilepsie ist mit Stürzen und Bewusstlosigkeit verbunden. Einige fokale, auf bestimmte Hirnregionen begrenzte Epilepsien verlaufen eher subtil. Sie werden von den Betroffenen manchmal kaum bemerkt und können auf eine Hemisphäre beschränkt sein.

Klare Abgrenzung mit EEG

Wie lassen sich Epilepsie und Migräne im Einzelfall voneinander abgrenzen? „Ein epileptischer Anfall ist im Elektroenzephalogramm (EEG) messbar, weil er zu schnellen Veränderungen neuronaler Aktivität führt“, erläutert Hedrich-Klimosch. „Daran kann man auch einen fokalen Anfall von einer Migräne-Aura unterscheiden“, ergänzt die Forscherin. „Die Aura einer Migräne zeigt als elektrophysiologisches Korrelat eine sogenannte corticale Streupolarisation. Das ist eine sehr langsame Welle über den Cortex, die zunächst eine Erregung bewirkt, auf die dann eine Hemmung folgt.“ Und: „Die corticale Streudepolarisation ist im EEG gar nicht messbar, weil sie zu langsam ist.“

Bereits 2015 hatte Hedrich-Klimosch gemeinsam mit weiteren Forschenden das *KCNA2*-Gen als einen Verursacher von Epilepsie ausgemacht (*Nat. Genet.* 47(4): 393-99). *KCNA2* codiert für einen spannungsabhängigen Kaliumkanal, mutierte Varianten können eine seltene Gehirn-Erkrankung auslösen. „Die Betroffenen haben dann schwerste Anfälle und kognitive Einschränkungen. Die Entwicklung der Sprache und Motorik ist gestört, sie leiden häufig unter Ataxien“, fasst Hedrich-Klimosch

zusammen. „Wir sprechen von entwicklungsbedingter epileptischer Enzephalopathie.“

Dennoch kommt es auf den Einzelfall an. Manche Betroffene mit *KCNA2*-Mutationen zeigen Störungen der Bewegungskoordination (Ataxien) ohne Epilepsie. Andere entwickeln eine erbliche spastische Paraplegie mit neurodegenerativen Prozessen.

Funktionsanalyse in Frosch-Eiern

2016 suchten die Forschenden nach Familien, in denen Mutationen dieses Gens sowie entsprechende Krankheitssymptome auftraten, und nahmen das mutierte Protein genauer unter die Lupe. „Wir haben uns das in Froscheiern angeschaut, um nachzuvollziehen, was genau bei einem mutierten Kanal passiert“, erinnert sich Hedrich-Klimosch an die *Xenopus*-Versuche mit einer Loss-of-Function-Version von *KCNA2* (*Ann. Neurol.* 80(4): 638-42). Nach Voltage-Clamp-Experimenten schlussfolgerten sie, dass sich die fehlerhafte Proteinversion dominant gegenüber der Wildtyp-Form auf die Elektrophysiologie der Zelle auswirkt. Als Krankheitsmechanismus der erblichen spastischen Paraplegie schlug die Gruppe eine Dysfunktion des Kaliumkanals vor.

Bei den Betroffenen mit *KCNA2*-Mutation waren seit der Studie von 2015 sowohl Allele mit Gain of Function als auch mit Loss of Function als Auslöser bekannt. „Beim Funktionsgewinn strömen zu viele Kaliumionen aus der Zelle, bei Funktionsverlust zu wenige oder gar keine“, beschreibt Hedrich-Klimosch die direkte Auswirkung innerhalb der Zellen. Schwere von der Epilepsie betroffen sind Menschen mit verstärkter *KCNA2*-Aktivität.

„Ausgehend von diesen Erkenntnissen haben wir dann überlegt, wie wir den schwer betroffenen Patienten helfen können“, blickt Hedrich-Klimosch zurück. Unter dieser Form der Epilepsie litten damals weltweit nur rund 60 Patienten. Klinische Studien waren damit ausgeschlossen. „Wir fanden aber einen Kaliumkanalblocker, der bereits für die Klinik zugelassen war: 4-Aminopyridin.“ Der Wirkstoff ist auch als Fampridin bekannt und soll zum Beispiel bei Multiple-Sklerose-Patienten die Gehfähigkeit verbessern. „Man hatte es aber auch schon gegen Ataxien verabreicht, um diese Kanalfamilie zu blockieren“, ergänzt Hedrich-Klimosch.

Da 4-Aminopyridin bereits klinische Studien durchlaufen hatte, konnte die Tübinger Gruppe die Substanz auch off-label als sogenannte individuelle Heilversuche gegen Epilepsien mit überaktiven Kaliumkanälen applizieren – und hatte Erfolg. „Gleich in der ersten Studie konnten wir 9 von 11 Patienten helfen, die nach der Einnahme eine gerin-



PhyTip®-Proteinaufreinigung mit CyBio Felix

Automatisierte Proteinaufreinigung mit PhyTip®-Säulen von Biotage – flexibel, reproduzierbar und kompatibel mit verschiedenen Affinitätsresinen.

In Kombination mit dem CyBio Felix von Analytik Jena ermöglicht das Dual-Flow-Prinzip eine effiziente Verarbeitung von bis zu 96 Proben – inklusive optionaler Pufferbefüllung und Neutralisierung.



www.analytik-jena.de/phytips



analytik jena

An Endress+Hauser Company



Ulrike Hedrich-Klimoschs Gruppe am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen hat insbesondere Kanalproteine als Auslöser für verschiedene monogene Formen der Epilepsie und Migräne im Blick.

Foto: Hertie-Institut

gere Anfallshäufigkeit und auch eine enorme Verbesserung der Motorik und Kognition zeigten“, erzählt Hedrich-Klimosch (*Sci. Transl. Med.* 13(609): eaaz4957). „Dafür bekamen wir 2018 den Eva-Luise-Köhler-Forschungspreis“, freut sich die Forscherin. Die Stifter des Preises setzen sich für eine bessere medizinische Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen ein (*elhks.de*). Ein Beispiel dafür, dass auch eine Grundlagenforscherin anderen Menschen unmittelbar helfen kann. „Für uns war das ein schöner Erfolg, eine Therapiemöglichkeit vom Labor wirklich in die Klinik zu bringen.“

Um dieser Patientengruppe zu helfen, sollte jedoch so früh wie möglich medikamentös interveniert werden, da die *KCNA2*-Kanalopathie auch eine neuronale Entwicklungsstörung auslöst. „Je früher wir behandelt haben, desto besser war der Verlauf.“

Präzisere Steuerung

Offenbar bindet 4-Aminopyridin nicht nur dort, wo es soll, sondern hat auch einige Nebenwirkungen. Die Gruppe sucht daher nach einer Antisense-Therapie mit Oligonukleotiden: „Unser Ziel ist, nur diese einzel-

ne Kanal-Untereinheit zu regulieren.“ Darüber hinaus sequenzieren die Tübinger inzwischen auch Einzelzell-Transkriptome aus den Gehirnen von Mäusen. Auf diese Weise hoffen sie, die nachgeschalteten Prozesse besser zu verstehen, etwa warum sowohl der Funktionsverlust als auch eine Überfunktion ähnliche Krankheitsbilder auslösen.

Hedrich-Klimosch hat auch die von *SCN1A* codierte Untereinheit eines Natriumkanals im Visier, die vor allem in hemmenden Neuronen eine wichtige Rolle spielt. Eine seltene Form der familiären hemiplegischen Migräne ist auf eine Mutation von *SCN1A* zurückzuführen. Betroffene leiden unter Anfällen mit starken halbseitigen Kopfschmerzen und sehen zuvor eine Aura.

2021 war die Gruppe um Hedrich-Klimosch an einer Mausstudie beteiligt, um die Auswirkungen dieser Mutation in den Nagern zu untersuchen (*J. Clin. Invest.* 131(21): e142202). Homozygote Mäuse mit der *SCN1A*-Variante waren nicht lebensfähig, während heterozygote Mäuse eine normale Lebensspanne besaßen. Allerdings waren Letztere anfälliger für die Aura-typische Streupolarisation. Das Team stellte zudem ein Gain of Function des Natriumkanals fest. Auch hier ist die Sache

komplizierter, erläutert Hedrich-Klimosch: „Es gibt umgekehrt auch Loss-of-Function-Mutationen im *SCN1A*-Gen, die zu teils schweren Epilepsien führen. Da interessiert mich, warum es diese beiden unterschiedlichen Erkrankungen gibt, die auf Mutationen im gleichen Gen zurückgehen.“

Mit Glutamat-Carrier geht's weiter

Der Forschungsverbund Treat-Ion setzt sich ebenfalls für neue Therapien gegen seltene Kanalerkrankungen ein. Durch Kooperationen innerhalb des Treat-Ion-Netzwerks wurde Hedrich-Klimosch auf Patienten und Patientinnen mit einem Defekt im *SLC1A3*-Gen aufmerksam. „Das ist ein Glutamat-Transporter. Die Betroffenen entwickeln eine schwere hemiplegische Migräne mit Halbseitenlähmung als Aura.“

Langweilig wird es der Tübinger Gruppe also nicht. Und es ist gut zu wissen, dass auch Menschen mit seltenen Erkrankungen von Forschenden nicht übersehen werden.

Mario Rembold

Schon gesehen? Wir haben neue **Dossiers**

www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php

LABORJOURNAL LABORJOURNAL Blog

Start Wissen Methoden & mehr Stellen Meinung Termine Spaß Archiv Service Mediadaten

Specials
Hintergrund
Dossiers
Rankings
Stichwort des Monats
Wirkstoff des Monats
Journalclub
Karriere
Biobiz

Dossiers

Tierversuche, Grüne Gentechnik, natürlich Corona... Diese und andere Themen brennen schon länger – und werden auch

Dossier - Einzelzellanalyse

Die Einzelzellanalyse beschränkt sich längst nicht mehr nur auf die RNA-Sequenzierung. Inzwischen fassen Forschende die Ergebnisse von Genomik, Transkriptomik, Epigenomik, Proteomik, Mikrobiomik und Metabolomik zu Multiomik-Analysen zusammen, um ein umfassendes Bild vom Zustand einzelner Zellen zu erhalten.

Kleine Zellen ganz groß

Aufbruchstimmung in der deutschen Einzelzell-Forschung. Neue Kooperationen zwischen Forschungsorganisationen, Universitäten...

Holistischer Blick auf Einzelzellen

Nur wenn Forschende die Ergebnisse von Genomik, Transkriptomik, Epigenomik, Proteomik und Metabolomik zu einer Multiomik-Analyse zusammenfassen...

Variantenreiche Verpackungskünstler

Die Mechanismen, die den Informationsfluss von Genom und Transkriptom zum Proteom steuern, sind schon kompliziert.

smid-Extraktion mit Filterprep

Man würde vermuten, dass bei der Reinigung von Plasmid-DNA alle Optimierungsmöglichkeiten ausgereizt sind. Aber selbst

Multiple Organ(oid)e auf einen Streich

Die Herstellung von Gefrierschnitten ist eine anspruchsvolle Aufgabe. Mit einer speziellen Gussform lässt sich die Arbeit er-

- Evolution

Darwin und seine Evolutionstheorie sind so aktuell wie sein Bart lang war. Die Berichte und Debatten in den Artikeln dieses Dossiers belegen es.

Genom- und RNA-Editing

Basen Editoren sind die neueste Evolution des CRISPR-Cas basierten Genom- und RNA-Editings. Im Gegensatz zu klassischen CRISPR-Systemen ... mehr

Mehr Komplexität ist weder Ziel noch Trend der Evolution

Es gibt Begriffe, die fristen ein schwieriges Dasein in der Biologie. Einer davon ist „Komplexität“. Die ganze Crux fängt schon

Neue Gene aus alten Sequenzen

Vor zwanzig Jahren tobte eine erbitterte Diskussion um die Evolutionstheorie durch das Internet. Anlass war ein Artikel, den ein

Die Geister der Evolution

Avocados sind „Geister der Evolution“, die uns Menschen für Elefanten-Vorfahren halten. Wie das? Avocados koevolvierten einst

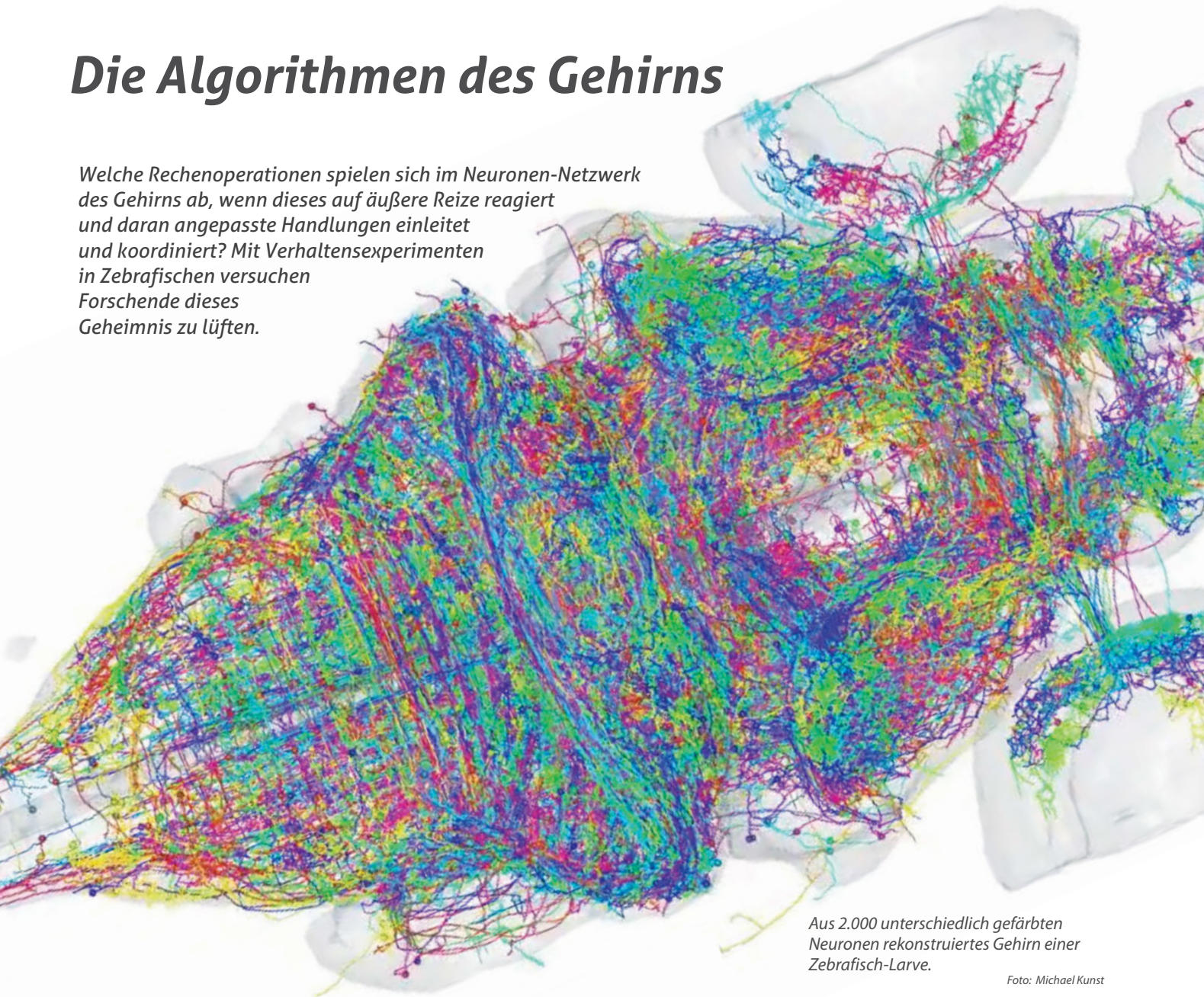
Tierversuche

Grüne Gentechnik

Replikationskrise

Die Algorithmen des Gehirns

Welche Rechenoperationen spielen sich im Neuronen-Netzwerk des Gehirns ab, wenn dieses auf äußere Reize reagiert und daran angepasste Handlungen einleitet und koordiniert? Mit Verhaltensexperimenten in Zebrafischen versuchen Forschende dieses Geheimnis zu lüften.



Aus 2.000 unterschiedlich gefärbten Neuronen rekonstruiertes Gehirn einer Zebrafisch-Larve.

Foto: Michael Kunst

„Wie verschalten sich Nervenzellen miteinander, um eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen?“, fragt der Neuroforscher und Zebrafisch-Experimentator Gregor Schuhknecht, der Anfang September im Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt am Main gerade neu eingezogen ist. In der Mainmetropole baut er in den kommenden Monaten die Forschungsgruppe für neuronale Algorithmen und Schaltkreise des Gehirns auf und sucht noch interessierte Mitstreiter für sein Team.

Wer ein gutes Händchen für die Fluoreszenzmikroskopie von Zebrafisch-Larven hat und sich von der Elektronenmikroskopie nicht einschüchtern lässt, sollte also besonders aufmerksam weiterlesen – alle anderen natürlich auch, vor allem diejenigen, die glauben, dass man doch ohnehin schon alles wisse über die grundlegenden Verschaltungen im Gehirn.

Wie wir Menschen ist der Zebrafisch ein

Wirbeltier. Er kann uns daher auch etwas über unser eigenes Nervensystem lehren. In seiner ersten Lebenswoche als Larve ist der Zebrafisch transparent und damit ideal geeignet für die Lebendmikroskopie. Bereits vor seiner Rückkehr nach Deutschland beobachtete Schuhknecht als Postdoc in Florian Engerts Gruppe an der Harvard University in Cambridge, USA, Zebrafisch-Larven unter dem Fluoreszenzmikroskop. Welche Überraschungen der Blick ins Fischgehirn bereit halten kann, zeigte er mit Kollegen und Kolleginnen aus Cambridge in einer Anfang 2024 erschienenen Publikation (*Nat. Commun.* 15(1): 364).

„Use it or lose it“, heißt es in der Neurobiologie: Inaktive Synapsen werden stillgelegt, die betroffenen Neuronen können sogar in die Apoptose gehen, falls sie nicht gebraucht werden. Die Forschenden fühlten diesem Kon-

zept noch einmal auf den Zahn, indem sie Zebrafisch-Embryos mit dem Fisch-Anästhetikum Tricain betäubten und die Reizweiterleitung im heranwachsenden Gehirn weitestgehend blockierten. „Die Frage ‚Nature versus Nurture‘ ist ja sehr alt“, erklärt Schuhknecht. „Viele Experimente waren initial so angelegt, dass eine Modalität gehemmt war – zum Beispiel durch Abdecken eines Auges. Dabei fielen kritische Phasen auf, in denen Perturbationen große Effekte haben und irreversibel sind.“

Auch wenn der grobe Bauplan des Gehirns genetisch codiert ist, würde man erwarten, dass die neuronale Aktivität für die Feinverschaltung des Netzwerks notwendig ist. Die Fisch-Embryonen entwickelten sich jedoch auch mit narkotisiertem Gehirn recht normal. Die Larven konnten schwimmen und zeigten in Experimenten zu visueller Orientierung 75 bis 90 Prozent akkurate Reaktionen.

Offenbar stört es den Zebrafisch nicht sonderlich, wenn er seine frühe Entwicklung unter Vollnarkose verbringt.

„Das Experiment ist deswegen so speziell, weil wir das gesamte Nervensystem hemmen, den Fisch später aber auch wieder aufwecken können“, so Schuhknecht. „Und die Schaltkreise waren dann zu einem faszinierend großen Teil intakt.“ Mit der Maus wären diese Versuche viel komplizierter. Beim Fisch ist es hingegen einfach, ein Anästhetikum auf ein frei im Wasser schwimmendes Ei einwirken zu lassen, und es danach wieder herauszuwaschen.

Die Aktivität der Neuronen lässt sich in den transparenten Embryonen und Larven mit ein paar Tricks visuell verfolgen. „Wir konnten das mit dem Zweiphotonen-Mikroskop in Tieren untersuchen, die einen Calcium-Sensor exprimierten“, fasst Schuhknecht zusammen. Calcium-Indikatoren sind gängige Werkzeuge in der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung. Strömt Calcium in die Nervenzelle, entsteht ein Fluoreszenz-Signal, das indirekt Aktionspotenziale anzeigt. Mit dem roten, energiearmen Licht der Zweiphotonen-Mikroskopie lässt sich das Signal gewebschonend in lebenden Organismen visualisieren. Nur an Stellen, an denen sich zwei Photonen treffen, ist genügend Energie vorhanden, um Fluoreszenz anzuregen.

Intakte Schaltkreise auch nach Betäubung

„Wir können Calcium-Indikatoren entweder in ausgewählten Zellpopulationen exprimieren oder in allen Zellen und schauen uns danach das gesamte Gehirn an“, erklärt Schuhknecht. Hierdurch können die Forschenden im Embryo sehen, ob die Reizweiterleitung effizient blockiert ist und was anschließend passiert. „Wenn wir die Fische nach fünf bis sieben Tagen aufwecken und die ersten Aktionspotenziale sehen, sind diese zu einem großen Teil nicht von denen in Fischen zu unterscheiden, die nur kurz betäubt waren. Die Schaltkreise für neuronale Antworten auf einen visuellen Stimulus sind im Zebrafisch offenbar genetisch angelegt.“

Wie aber passt das mit den Beobachtungen zusammen, dass Synapsen benutzt

werden müssen, damit ein Netzwerk arbeitet und nicht degeneriert oder sich gar nicht erst entwickelt? „Andere Perturbationsstudien, die neuronale Aktivität nur teilweise hemmen, geben dem Gehirn ja die Möglichkeit, dass noch aktive Areale Funktionen übernehmen“, ordnet Schuhknecht die Ungereimtheiten ein. „Diese Möglichkeit bestand in unserem Experiment nicht, da das gesamte Gehirn stummgeschaltet war.“

Könnte es aber nicht einzelne kritische Zeitfenster geben? Und vielleicht ist die Situation im Zebrafisch ja tatsächlich besonders. Der Forscher räumt ein, dass man im Setting vereinzelte Aktionspotenziale nicht ausschließen könne. Aber, so ergänzt er: „Die Aktionspotenziale sind vermutlich zu 99 Prozent blockiert, wir haben dazu Kontrollexperimente in unserem Paper aufgeführt.“

Schuhknecht nennt noch eine weitere Möglichkeit, wie Neuronen auch unter dem Einfluss des Anästhetikums miteinander kommunizieren könnten. „Das Messaging an den Synapsen, das unabhängig von Aktionspotenzialen stattfindet, haben wir nicht blockiert. Der molekulare Crosstalk zwischen prä- und postsynaptischen Zellen konnte ablaufen.“

In Frankfurt wird sich der Neurowissenschaftler aber vor allem den wachen Zebrafisch-Larven widmen. Er möchte verstehen, wie sie sensorische Informationen verarbeiten und daraus Verhalten generieren. Der Forscher spricht von neuronalen Algorithmen. Darunter versteht er aber keine abstrakte Simulation

am Computer, sondern biologische Vorgänge.

Decodierung des Gehirns

„Welche Rechenprozesse nutzt das Gehirn? Und wie sind diese Algorithmen in der Hardware des Gehirns codiert?“, bricht Schuhknecht sein Forschungsinteresse auf zwei zentrale Fragen herunter. „Wir wollen Verhaltensexperimente nutzen, um diese Programme innerhalb des Wirbeltiergehirns aufzudecken.“ Auch dabei stehen die bis zu sieben Tage alten transparenten Larven des Zebrafischs im Mittelpunkt.

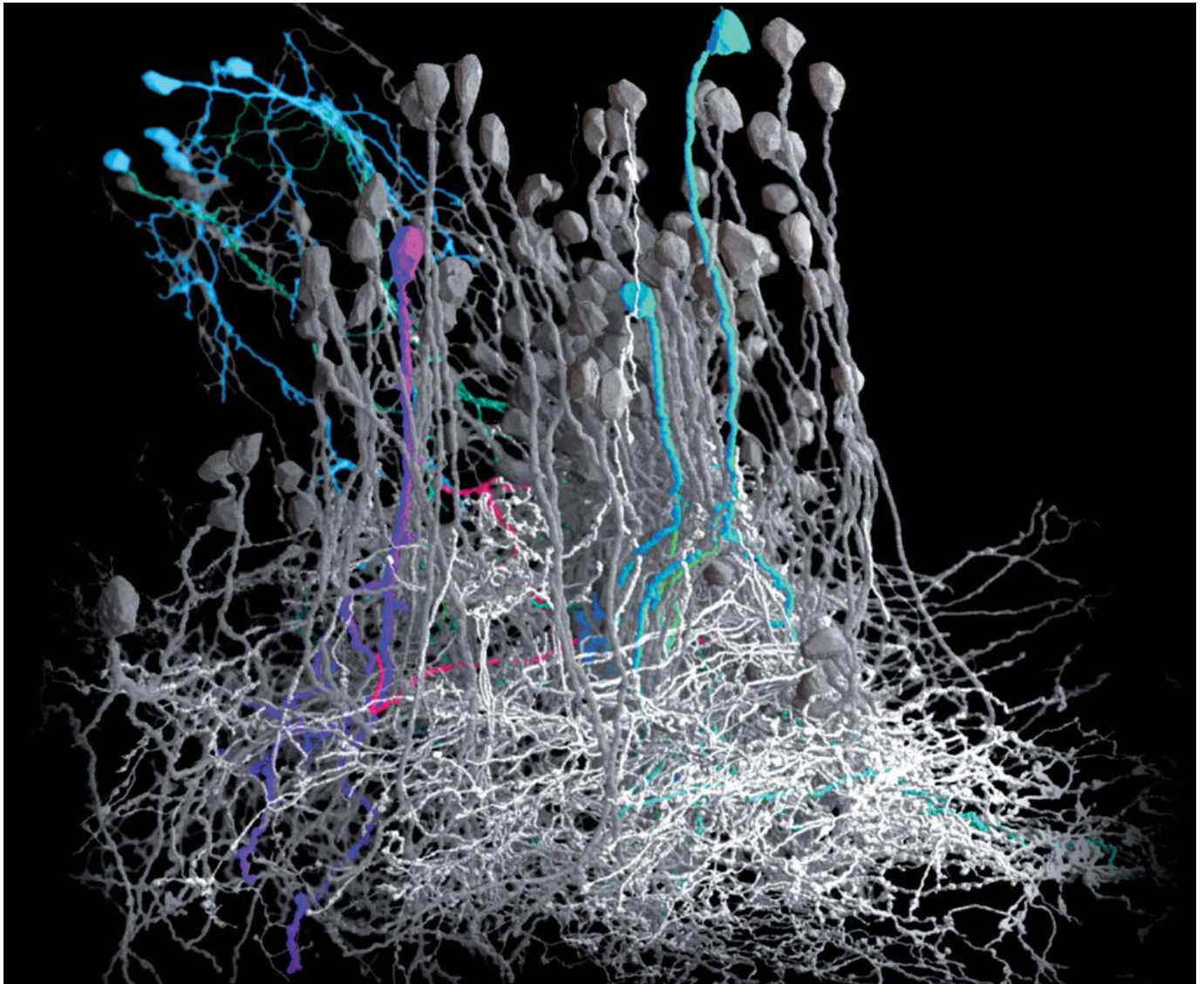
Was er in diesem Fall mit Algorithmen meint, veranschaulicht Schuhknecht am Beispiel des Jagdverhaltens der frisch geschlüpften Tiere. „Aus Verhaltensexperimenten kann ich ableiten, dass der Fisch interessiert ist an Objekten einer bestimmten Größe, Orientierung und mit einem charakteristischen Bewegungsmuster. Dafür muss also irgendwo im Gehirn ein Sensor existieren.“

Allerdings werden andere oder weitere Netzwerke aktiv sein, wenn der Fisch ein Objekt als Bedrohung interpretiert und nicht jagt, sondern fliehen möchte. Es kommt also auf die Eigenschaften der Objekte an, die das Tier sieht. Doch selbst wenn ein Reiz prinzipiell Jagdverhalten auslösen kann, sind noch die Internal States relevant. „Dieselben Schaltkreise können anders reagieren, je nachdem, ob der Fisch hungrig ist oder satt“, nennt Schuhknecht ein Beispiel.



In Florian Engerts Labor an der Harvard University untersuchte Gregor Schuhknecht die neuronale Aktivität von Zebrafischen, die während ihrer Entwicklung betäubt waren.

Foto: MPG



Elektronenmikroskopische Rekonstruktion eines Schaltkreises im Rhombencephalon (Rautenhirn) des larvalen Zebrafisches. Dieser Schaltkreis bildet ein Kurzzeitgedächtnis und integriert visuelle Informationen, die für die Entscheidungsfindung beim Schwimmen wichtig sind.

Foto: Gregor Schuhknecht

Man kann die visuellen Eindrücke, die auf das Fischgehirn einwirken, also direkt mit der Aktivität einzelner Neuronen korrelieren und mit dem ausgelösten Verhalten in Verbindung bringen – auf einen Input folgt eine Verrechnung und danach ein Output. Um relevante Neuronen-Populationen zu finden, muss man auch nicht komplett ins Blaue hinein raten, erklärt Schuhknecht. „Wenn sich der Fisch in eine bestimmte Richtung orientiert, erwarte ich gewisse Aktivitätsmuster in den motorischen Arealen. Dann kann man hypothetische Schaltkreismodelle bauen.“

Hypothetisch sind sie deshalb, weil die Forschenden zwar die Aktivität der Zellen durch die Fluoreszenzmikroskopie lebender Fische nachweisen können. Sie wissen aber dennoch nicht, welche dieser nacheinander aktiven Zellen auch physisch miteinander ver-

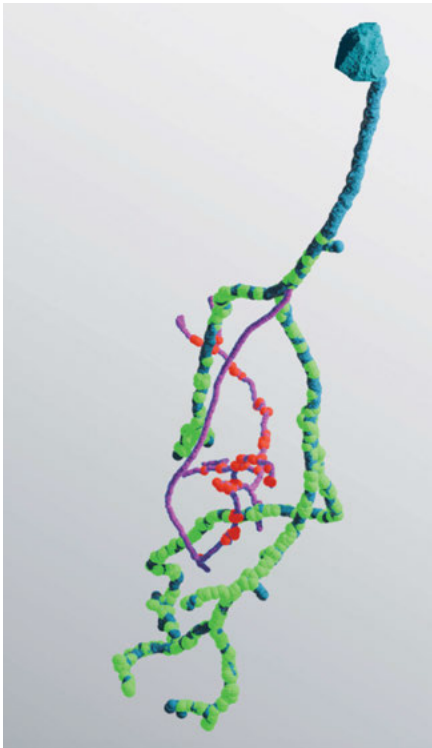
bunden sind. Dazu ist ein Abgleich mit der „Hardware“ nötig, bei dem Konnektom-Datenbanken des Fischgehirns weiterhelfen. Es ist sogar möglich, zunächst Verhaltensexperimente durchzuführen und die Echtzeit-Aktivität per Calcium-Sensoren aufzuzeichnen, und danach die neuronalen Verbindungen elektronenmikroskopisch abzubilden. „In meinem Labor in Frankfurt imagen wir also zunächst das lebende Tier, zum Beispiel während es einen visuellen Stimulus sieht und eine Reaktion zeigt. Danach generieren wir einen Elektronenmikroskop-Datensatz vom selben Tier, um darin dieselben Zellen wiederzufinden.“

Erprobtes Konzept

Dieser Strategie sollen auch die künftigen Experimente von Schuhknechts neuer Arbeits-

gruppe folgen. Dass diese Herangehensweise funktioniert, weiß er bereits aus aktuellen Versuchen. „Wir haben das jetzt erstmals durch-exerziert und dazu vorab ein Preprint veröffentlicht“, verweist Schuhknecht auf ein Manuskript aus diesem Sommer, das Florian Engerts Gruppe zusammen mit den Teams von Filippo del Bene (Sorbonne Université), Jeff Lichtman (Harvard University) und Armin Bahl (Universität Konstanz) veröffentlichte (*bioRxiv*, doi.org/g9mw44).

„Zunächst hatten wir die Verbindungen so gezeichnet, wie sie funktionell sinnvoll erschienen. Aber später beim elektronenmikroskopischen Abgleich fanden wir auch schon mal spannende Unterschiede“, geht Schuhknecht auf die Erfahrungen mit dem Workflow der korrelativen Licht- und Elektronenmikroskopie ein. „So erhalten wir schließlich



Rekonstruierte Nervenzelle. Der Zellkörper und die Dendriten sind blau eingefärbt, das Axon lila. Synapsen auf den Dendriten, die von anderen Zellen kommen, sind grün, alle Synapsen auf dem Axon, die die rekonstruierte Zelle mit anderen Zellen bildet, sind rot.

Foto: Gregor Schuhknecht

ein Schaltkreismodell, das nicht nur die Funktion, sondern auch die Anatomie berücksichtigt. Da sehen wir zum Beispiel eine funktionell wichtige Verbindung, die aber mit nur sehr wenigen Synapsen realisiert ist.“

Schuhknecht wundert sich, was das biologisch bedeutet. „Sind diese Synapsen jetzt besonders stark? Oder gibt es Mechanismen, wie sich die Synapsen verstärken – zum Beispiel durch Koinzidenz, sodass immer zwei vorgeschaltete Nervenzellen zeitgleich feuern müssen?“

Dreidimensionale Neuronen-Karten

Kombinieren Forschende die verschiedenen Schnittebenen aus der Elektronenmikroskopie, erhalten sie eine dreidimensionale Karte. Auch das Zweiphotonen-Mikroskop fokussiert jeweils eine Ebene, wechselt aber automatisch in Sekundenbruchteilen die Schichten und generiert so eine Abfolge zweidimensionaler Bilder, die schließlich zu dreidimensionalen Volumina verrechnet werden.

Der Fisch lebt während der Aufnahmen und soll sich auch bewegen können. Aber wie wollen Forschende mit dem Mikroskop dabei einzelne Neuronengruppen stabil im Blick be-

halten? „Das ist wirklich sehr schwierig“, räumt Schuhknecht ein. Die Fischlarve bewegt sich im Versuchs-Setting jedoch nicht komplett frei, sondern ist in einem Agarosegel eingebettet und fixiert. „In der Regel legen wir den Schwanz frei, damit wir mit High-Speed-Kameras aufzeichnen können, wie und wann der Fisch sich bewegt“, erläutert Schuhknecht.

„Es ist ein Virtual-Reality-Setup, in dem sich die künstliche Welt automatisch bewegt, sobald der Fisch mit dem Schwanz schlägt.“ Damit bleiben Kopf und Gehirn fixiert, während der Fisch subjektiv den Eindruck hat, durch das Wasser zu schwimmen. „Das können wir stundenlang machen, die Fische fühlen sich damit ganz wohl“, sagt Schuhknecht. In der simulierten Umgebung können die Forschenden den Fischen Fressfeinde oder Futter zeigen und zugleich aufzeichnen, wie das Tier reagiert und was die einzelnen Neuronen machen.

Schuhknecht betont, dass dieses experimentelle Vorgehen nicht neu ist, sondern in der Gruppe von Florian Engert sowie in anderen Gruppen bereits etabliert war. Als Beispiel für das Aufschlüsseln neuronaler Algorithmen nennt Schuhknecht ein Paper von Engert und Armin Bahl (*Nat. Neurosci.* 23(1): 94-02).

„Da ging es nicht um Jagdverhalten, sondern um einen simplen Entscheidungsprozess, ob der Fisch nach links oder rechts schwimmen will“, erklärt Schuhknecht. „Aus einer anderen Arbeitsgruppe gab es eine methodisch fast gleiche Arbeit zur selben Fragestellung in derselben Ausgabe“, verweist Schuhknecht auf einen Artikel von Elena Dragomir und Kollegen (*Nat. Neurosci.* 23(1): 85-93).

„Wenn ein Fisch im Wasser treibt, bewegt sich die Welt um ihn, und das Bild auf der Retina wandert.“ Diesen sogenannten Retinal Slip will der Fisch ausgleichen – ähnlich wie auch wir Menschen den Kopf oder die Augen bewegen, um das Bild auf der Netzhaut stabil zu halten. Beim Fisch dient diese Optomotor Response dazu, im bewegten Wasserkörper letztlich die Position zu halten. Als Abgleich dient die relative Bewegung des Bodens. Dabei interpretiert das Gehirn, wie sich die Position des Hintergrunds auf der Netzhaut verändert.

Die Fische bekamen in ihrer virtuellen Umgebung aber ein Rauschen angezeigt und nur einige wenige stabile Punkte, die sich gemeinsam bewegten und den Eindruck einer Umgebung erzeugten. „Die anderen Punkte haben einfach nur geblinkert, und die Autoren der beiden Paper haben untersucht, wie das Rauschen den Entscheidungsprozess beeinflusst, in welche Richtung die Fische schwimmen“, fasst Schuhknecht zusammen und weist auf ähnliche Studien aus der Psychologie an Affen und Menschen hin. „Da hatten Forscher ihren Probanden ebenfalls solche Punktwolken gezeigt und die Versuchspersonen sollten

entscheiden, in welche Richtung diese driften. Wenn sich viele Punkte in hoher Kohärenz bewegen, können wir das schnell entscheiden. Mit mehr Rauschen fällt uns das schwerer, und dabei spielt die Bildung eines Kurzzeitgedächtnisses eine zentrale Rolle.“

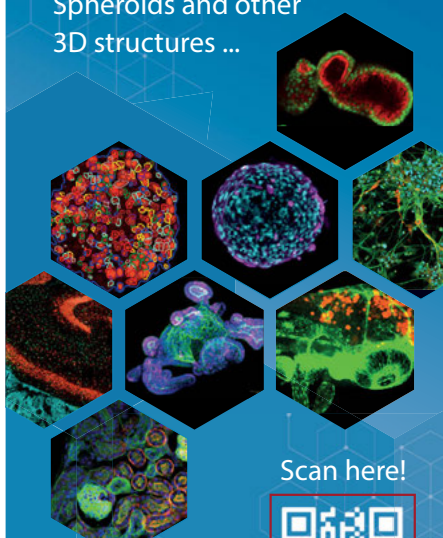
Noch Forschende gesucht

Schuhknechts Team, das neuronale Algorithmen aus der Kombination von Fluoreszenz-Imaging und Elektronenmikroskopie ableiten will, ist noch recht überschaubar. „Bis jetzt bin ich der Einzige in der Gruppe“, stellt er fest und möchte das ändern. Doktoranden und Postdocs könnten also ein Zuhause am Main finden. Der Forscher kann sich auch Quereinsteiger aus Physik, Medizin oder den Ingenieurwissenschaften vorstellen. „Ich wünsche mir, dass jeder an einem eigenen wissenschaftlichen Projekt arbeitet und nicht bloß der Programmierer oder der Experte fürs Elektronenmikroskop ist.“ In diesem Sinne: Ran an den Zebrafisch!

Mario Rembold

LOOKING AT CELLS
www.looking-at-cells.com

Dedicated Hardware and Algorithms for Organoids, Spheroids and other 3D structures ...



Scan here!



CENiBRA
life science solutions

DIGITALE DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Durch das Auge ins Gehirn

Ein UFO fliegt durch eine virtuelle Landschaft, und während der Patient zuschaut, läuft eine Diagnostik zur Lokalisation möglicher Hirnschädigungen. Eine Brille sendet ein nicht wahrnehmbares Flackern aus und könnte gegen Alzheimer & Co. wirksam sein. Zwei Firmen, zwei Ideen.

„Die Augen sind der Spiegel der Seele“, liest man gelegentlich. Nun kommen wir in den Naturwissenschaften ganz gut ohne ein Konzept der Seele zurecht, denn was Ich-Empfinden und Persönlichkeit ausmacht, ergibt sich nach aktuellem Wissensstand aus den Prozessen im Gehirn. Die Augen also als Spiegel des Gehirns? Tatsächlich ist das kein alternativmedizinischer Hokusfokus (wie etwa die Iris-Diagnostik), Netzhaut und Sehnerv sind Teil des Gehirns und entwickeln sich während der Embryogenese bei Wirbeltieren aus dem Neuralrohr. Auch die Motorik des Augapfels und der Pupillen ist eng verwoben mit Prozessen im zentralen Nervensystem. Dies macht sich das Schweizer Unternehmen machineMD aus Bern zunutze und bietet eine diagnostische Virtual-Reality (VR)-Brille an, um per Eye-Tracking Erkrankungen wie Multiple Sklerose zu erkennen oder Hirntumore und Schlaganfälle zu lokalisieren (machinemd.com). „Die visuelle Information reist von der Netzhaut über den Sehnerv bis zur Sehrinde, wird von dort aus verteilt und verarbeitet“, erklärt Mathias Abegg, medizinischer Direktor bei machineMD. „Diese Information fließt dann wieder zurück in den Hirnstamm, wo die Bewegungen der Augen programmiert und gesteuert werden.“

An dieser Stelle sollten wir uns kurz vor Augen führen, wie komplex der visuelle Datenstrom im Gehirn prozessiert wird: Wir erkennen Objekte und deren Position und Bewegung. Wir können ein sich bewegendes Objekt mit einer langsamen Folgebewegung im Blick behalten, ohne darüber nachzudenken – die Verrechnung muss also sehr zeiteffizient laufen. Stehen wir bei Seegang auf einem Schiff an Deck, gibt es einen internen „Bildstabilisator“, der den Hintergrund auf der Netzhaut stabil hält. (Widersprechen sich visueller Input und Informationen des Gleichgewichtssystems, können wir seekrank werden.) Bei Heligkeitsschwankungen regulieren die Pupillen unmittelbar die Lichtmenge, die auf die Netzhaut trifft. Und ganz nebenher bewerten wir auch noch, ob das, was wir sehen, gefährlich ist oder interessant, und ob wir uns ducken sollten oder den Gegenstand, der auf uns zufliegt, mit der Hand auffangen können.

„Das heißt, die visuelle Information geht einmal kreuz und quer durch das menschi-

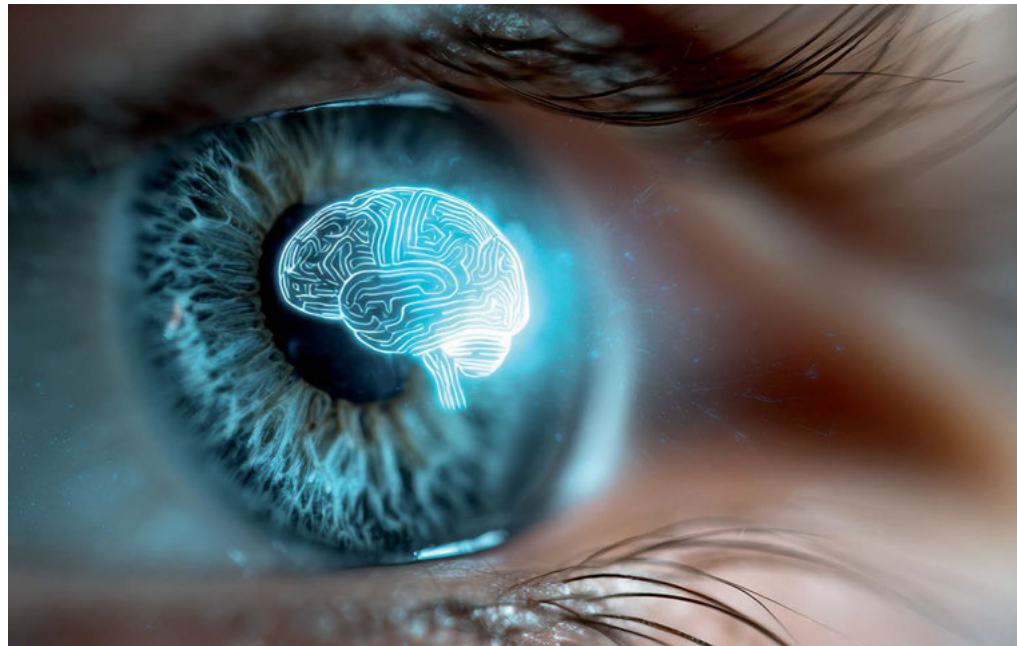


Foto: Anat Art @AdobeStock

che Gehirn“, fasst Abegg zusammen, „und zwar nicht irgendwie chaotisch, sondern sehr genau definiert.“

Das Auge für die neurologische Diagnostik zu nutzen, ist also naheliegend und sei auch lange schon Standard, ergänzt Abegg, der neben seinem Engagement bei machineMD und einer Tätigkeit an der Uni Zürich hauptberuflich eine Augenarztpraxis in Bern betreibt. Sein Spezialgebiet ist die Neuroophthalmologie. „Ich leuchte Leuten mit der Taschenlampe in das Auge, zeige Fixationsobjekte und decke mal das eine, mal das andere Auge zu – und stelle die Reaktionen fest“, fasst er zusammen. „Das ist also eine ziemlich rustikale Untersuchungsmethode.“

Schielwinkel und Pupillenreflex

Ein erfahrener Augenarzt mit neurologischem Schwerpunkt beherrscht diese Untersuchungen, aber man brauche ein jahrelanges Training für diese anspruchsvolle Diagnostik. „Deshalb haben wir die Methode modernisiert und automatisiert, sodass sie jeder einsetzen kann – aber was das Gerät macht, ist eigentlich ziemlich banal.“ Abegg erklärt, dass der Patient durch die VR-Brille eine virtuelle Umgebung sieht, in der sich visuelle Reize bewe-

gen, zum Beispiel ein UFO. „Das UFO zeigen wir in verschiedenen Richtungen und an unterschiedlichen Positionen – mal für das rechte und mal für das linke Auge.“

Das klingt tatsächlich unspektakulär, und so fragen wir Abegg nach einem konkreten Anwendungsfall. „Ein typisches Beispiel ist der Patient, der berichtet, doppelt zu sehen. Statistisch geschieht dann in über der Hälfte der Fälle das Falsche mit dem Patienten: Der eine Arzt denkt an einen Tumor und schickt ihn sofort ins MRT, der andere macht gar nichts – und beides ist ja irgendwie nicht richtig.“

Stattdessen könnte man zunächst eine neuroophthalmologische Untersuchung per machineMD-VR-Brille laufen lassen: Der Patient beobachtet das UFO, und das Gerät trackt die Ausrichtung der Augen. „So können wir feststellen, ob ein Schielen vorliegt“, fährt Abegg fort. „Wenn wir sehen, dass die Augen nach innen schielen und die Schielwinkelgröße beim Blick nach links zunimmt, beim Blick nach rechts aber abnimmt, dann wissen wir, dass der sechste Hirnnerv betroffen ist – denn der müsste sonst in der Lage sein, das linke Auge nach außen zu bringen.“

Die Schielwinkel bei verschiedenen Positionen des gezeigten Objekts seien ein wichtiger Parameter, um Rückschlüsse auf betroffene



Hirnregionen zu ziehen. Ein anderes Beispiel ist der Pupillenreflex, über den sich Schäden am Sehnerv feststellen lassen. „Wir schalten den Bildschirm zuerst am rechten Auge hell und wieder dunkel, anschließend am linken Auge. Dann vergleichen wir, ob es bei der Pupillen-Licht-Reaktion Unterschiede zwischen beiden Augen gibt. Wenn ein afferentes Pupillendefizit vorliegt, ist etwas am Sehnerv kaputt – diese Diagnose hat eine sehr hohe Spezifität.“ Je nach geschilderten Symptomen kann man ein spezielles Programm am Gerät abrufen. „Wir plädieren aber dafür, immer die vollständige Untersuchung durchzuführen, denn die dauert nur gut zehn Minuten“, rät Abegg. „Wenn jetzt etwas am Hirnnerv VI nicht stimmt, wäre ja auch von Interesse, ob benachbarte Areale beeinträchtigt sind, zum Beispiel weil ein raumfordernder Tumor vorliegt.“

Bildgebung bleibt wichtig

Nun würde nicht jeder Patient mit neurologischen Symptomen auf die Idee kommen, eine augenärztliche Praxis aufzusuchen. In der Neurologie hingegen gehöre diese Diagnostik zum Standard, beruhigt Abegg. Von dort aus würde man also eine entsprechende Untersuchung veranlassen. Auch mit dem Gerät von machineMD braucht es aber fachliche Expertise. Abegg: „Unser Gerät zum heutigen Zeitpunkt führt die Untersuchung korrekt durch und zeigt die Auswertung. Darin ist dokumentiert, wie zum Beispiel das Schielen links und rechts ausgeprägt ist. Aber die Interpretation liegt in der Verantwortung des Kliniklers.“

Abegg betont aber, dass das Eye-Tracking nicht die Bildgebung ersetzt. „Wir sind gut darin, Funktionseinschränkungen festzustellen, aber wir können nichts über die Anatomie sagen. Funktion und Struktur ergänzen sich immer, beides gehört zusammen.“ Man könne jedoch die Patienten viel gezielter ins MRT schicken. „Wir können dem Neuroradiologen sagen, wo er überhaupt suchen muss – und dann findet er die Nadel im Heuhaufen viel eher.“

Unnötige Untersuchungen per Magnetresonanz sind zwar teuer für das Gesundheitssystem, aber zumindest schaden sie nicht dem Patienten, sollte man meinen. Abegg sieht das jedoch anders: „Man hört oft das Argument, dass man zur Sicherheit ein MRT machen könnte. Aber da bekommen Sie häufig falsch-positive Befunde. Vielleicht finden Sie bei einem jungen Menschen weiße Punkte, und der macht sich dann jahrelang unnötig Sorgen. Ich sehe viel Leid, das durch solche falsch-positiven Befunde verursacht wird.“

Umgekehrt wird eine Patientin mit typischen Symptomen eines akuten Schlaganfalls nicht erst in die Neuroophthalmologie

geschickt, sondern sofort in ein Notfall-CT. Die Methoden ergänzen sich also, und nicht in jedem Fall ist die Diagnostik mithilfe eines virtuellen UFOs die erste Wahl. Kunden von machineMD sind in erster Linie niedergelassene Augenärzte und Neurologen, berichtet Abegg. Mit ihrem Gerät namens neos ist die Firma seit etwa einem Jahr kommerziell auf dem Markt und musste die Zulassung für ein



Markus Abegg, machineMD:

„Was noch nicht gut funktioniert, ist die Interpretation der Daten.“

Foto: Tim Loosli

Medizinprodukt durchlaufen. Das Augen-Tracking vollzieht es mit Infrarot; zudem, so verspricht es die Firmenwebsite, stellt es ein nutzerfreundliches Interface für den Computer zur Verfügung. Auch die Sicherheit der Daten muss gewährleistet sein, weil diese unter Umständen per Cloud auf anderen Systemen einer Praxis oder Klinik verfügbar sein sollen. Allerdings sieht sich das Unternehmen noch nicht am Ziel. „Was noch nicht gut funktioniert, ist die Interpretation der Daten – also der letzte Schritt vom Schielwinkel zur Diagnose. Da möchten wir deutlich besser werden und den Ärzten möglichst automatisiert schon eine Diagnose zur Verfügung stellen.“

Digital gegen Demenz

Reisen wir nun von Bern nach Berlin, wo die Nuuron GmbH an einer „digitalen“ Alzheimer-Therapie arbeitet. Auch hier steht eine Brille im Mittelpunkt, die ein Patient aufsetzt – in diesem Fall aber nicht für die Diagnostik, sondern zur Verbesserung des Gedächtnisses. Das Vorhaben erscheint, vorsichtig formuliert, ambitioniert. Schließlich sprechen wir

über eine Erkrankung mit klaren neurobiologischen Korrelaten, die sich wohl kaum einfach per Computer- und Unterhaltungstechnik wegzaubern lassen. Bedenken wir aber umgekehrt, dass Amyloid-Plaques und Tau-Protein-Aggregate zwar seit Jahrzehnten Gegenstand präklinischer Forschung sind, diverse Antikörper jedoch in klinischen Studien regelmäßig zu Enttäuschungen führten. Vielleicht braucht es also ganz neue Denkansätze.

„Als wir uns hier im Team das erste Mal darüber unterhielten, sagte ich ebenfalls: Leute, das funktioniert nicht!“, gesteht der Psychologe Julian Keil, heute wissenschaftlicher Leiter bei Nuuron. „Tatsächlich aber kam unsere Motivation aus der Erfahrung mit pharmakologischen Interventionen: Mittlerweile ist ja in Deutschland mit Lecanemab ein Amyloid-Beta-Antikörper am Markt, der direkt diese für Alzheimer-Demenz typischen Plaques aus dem Gehirn entfernt. Das funktioniert hervorragend, allerdings sind die Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit eher gering.“ Hier dürfte es sehr auf den Einzelfall ankommen, und wie frühzeitig man medikamentös eingreift, doch die Zahlen, die Keil nennt, scheinen ernüchternd: „Patienten zeigen eine verlangsamte Symptomverschlechterung und gewinnen etwa drei Monate; da ist also noch viel zu tun.“

Die Pharmakologie wird wohl zentraler Baustein der Alzheimer-Therapie bleiben, doch der Blick über den Tellerrand hin zu anderen Wegen der therapeutischen Intervention könnte vielen Menschen helfen. „Die Medikamente beeinflussen die Neuropathologie, machen aber nichts für die Kognition. Daher versuchen wir, gezielt in die neuronalen Mechanismen des Gedächtnisses einzugreifen.“

Auch Nuuron setzt auf ein System, das man eher aus der Unterhaltungselektronik kennt, oder aus modernen Autos. „Die haben solche Heads-up-Displays in der Windschutzscheibe, um dort Informationen hineinzu projizieren“, so Keil. Patienten müssen aber nicht vor einer großen Scheibe sitzen, auch sie bekommen eine Brille aufgesetzt. Diese kann im Gegensatz zur VR-Brille, die die echte Welt ausblendet, zusätzlich optische Eindrücke einblenden. Man spricht in diesem Fall nicht von „virtual“, sondern von „augmented“ Reality. Von dieser „erweiterten Realität“ bekommt der Nuuron-Nutzer aber bewusst nichts mit, denn die Stimulation erfolgt zu hochfrequent für die menschliche Wahrnehmung.

Um zu verstehen, was das Ganze mit Kognition und Gedächtnis zu tun hat, nimmt uns Keil zunächst mit zu einem Rückblick in die Forschung: „Schon in den 1980er-Jahren hat György Buzsáki von der Universität in New York federführend sogenannte Sharp Wave Ripples



Hier finden Sie weitere Artikel zur Life-Science-Industrie und Laborausüstern.

(SWRs) beschrieben: Das sind ganz kurze Episoden hochfrequenter neuronaler Aktivität im Hippocampus.“ Der Hippocampus wiederum ist essenziell für die Gedächtnisbildung, aber auch für das Abrufen von Erinnerungen. „Es gibt dort die Zellschichten CA1 und CA3, die diese Oszillationen erzeugen. Die SWRs sind notwendig, um Gedächtnisinhalte einzuspei-

visuell präsentieren und so im Hippocampus entsprechende Bursts auslösen. Ein bisschen muss man dabei tricksen, verrät Keil, denn die Netzhaut erfasst nur Frequenzen unter 100 Hertz. „Retinale Fotorezeptoren haben eine Antwortlatenz von etwa zehn Millisekunden“, erklärt der Psychologe, „deswegen sieht man einen Kinofilm auch kontinuierlich und nicht

sichenden die Idee vorgestellt, visuelle Stimulation für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen per SWR einzusetzen, um die Gedächtnisleistung zu verbessern oder zu erhalten (*Brain Res.* doi.org/p59q).

Leichter in die Klinik

Mitgeforscht hat auch Nuuron-Mitgründer Markus Müschenich. Müschenich rief Nuuron gemeinsam mit Fabian Queisner federführend ins Leben, und obwohl das Vorhaben einer digitalen Alzheimer-Therapie derzeit noch auf einer eher spekulativen Idee beruht, sicherte sich das Start-up vergangenen Oktober 3,5 Millionen Euro Seed-Finanzierung. Der größte Betrag kommt vom High-Tech Gründerfonds (HTGF). „Das ist eine Hochrisiko-Investition“, bestätigt Keil, denn derzeit finanzieren die Investoren vor allem Grundlagenforschung. „High risk, high reward“, zitiert Keil das Motto. Aber auch falls die Studien keinen Vorteil für Alzheimer-Patienten zeigen, habe man zumindest etwas über das Gedächtnis gelernt. Und es gebe weitere Anwendungsmöglichkeiten für die Technologie: Posttraumatische Belastungsstörungen, Schizophrenie oder Depression, so Keil.

„Natürlich hatten wir damals versucht, über DFG und BMBF finanzielle Mittel einzuwerben, aber für kleine Forschungsprojekte ist das in Deutschland unheimlich schwer“, erinnert sich Keil. Stattdessen suchten sich die Forschenden private Investoren und gründeten ein Start-up. Sollte sich die Methode bewähren, dann ist der Weg der Translation vom Labor in die klinische Anwendung aber weniger steinig als bei einem pharmakologischen Wirkstoff, denn die Entwickler arbeiten ja an einem komplett nicht-invasiven Verfahren. Die Brille mit dem Heads-up-Display unterscheidet sich in ihrer Hardware nicht von Produkten aus dem Elektrohändler. „Das sind normale Consumer-Geräte, und was die an Strahlung oder Impulsen abgeben, geht nicht über das hinaus, was man von Computern und anderen Haushaltsgeräten kennt“, so Keil.

Daher laufen auch schon Studien mit Studierenden, und auch im eigenen Team wird die Brille ausprobiert. „Ich mute meinen Teilnehmerinnen und Teilnehmern nichts zu, was ich nicht vorher selber getestet habe“, erklärt Keil. Er und seine Kollegen hatten sich zwei Wochen lang der Stimulation ausgesetzt – jeweils für eine Stunde am Tag. „Das ist derzeit unsere Empfehlung, denn wir wissen aus der Grundlagenforschung, dass eine Stunde Mittagsschlaf das Gedächtnis verbessern kann, sofern Sie eine Tiefschlafphase mit SWRs erreichen.“ Die Brille trägt der Proband im aktuellen Setting in einer ruhigen Situation – man kann sich also einfach in den Sessel set-



Via Augmented-Reality-Brille sammelt Nuuron Daten über Augenbewegungen, um neurologische Störungen aufzuspüren.

Foto: Nuuron

chern und wieder abzurufen.“ Vor allem in den letzten dreißig Jahren habe man diese hochfrequenten Hirnwellen genauer in Mäusen und Ratten untersucht, bei denen Forschende den Hippocampus elektrisch oder inzwischen optogenetisch stimulieren beziehungsweise inhibieren können. „Blockiert man SWRs, dann verschlechtert sich das Gedächtnis, aktiviert man sie, sieht man eine Verbesserung.“

Beim Menschen sind solche Experimente aus ethischen Gründen schwierig, trotzdem existieren hierzu interessante Daten, weiß Keil: „Wenn sich Probanden an etwas erinnern sollen, gibt es kurz bevor sie antworten einen SWR-Burst. Yitzhak Norman und Kollegen haben das bei Epilepsie-Patienten mithilfe implantierter Elektroden gezeigt“, berichtet Keil und verweist auf deren Publikation aus dem Jahr 2019 (*Science*. doi.org/gf6x7r). Natürlich bekamen diese Probanden die Elektroden nicht speziell für die SWR-Studie implantiert, sondern zu diagnostischen Zwecken, um die Epilepsie gezielt behandeln zu können.

Frequenzgrenzen austricksen

Zum Glück gibt es auch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren – doch Elektroden, die am Kopf kleben, oder starke Magnetfelder wären ziemlich aufwendige und kostspielige Methoden für den Alltag. Auch hier hilft wieder das Auge mit seiner Vernetzung zu allen möglichen Hirnarealen weiter: Die SWR-typischen Frequenzen lassen sich nämlich auch

als Folge von Einzelbildern.“ Die Nuuron-Brille projiziert daher geringere Frequenzen jeweils verteilt auf verschiedene Regionen der Netzhaut – und später in der neuronalen Verarbeitung addieren sich diese zu einer SWR-typischen höheren Frequenz.

Letztlich ist das Feld aber recht neu: Erst 2024 hat Keil gemeinsam mit weiteren For-



Julian Keil, Nuuron:

„Selbst wenn ein Start-up scheitert, ist das kein Weltuntergang.“

Foto: Katja Scherle

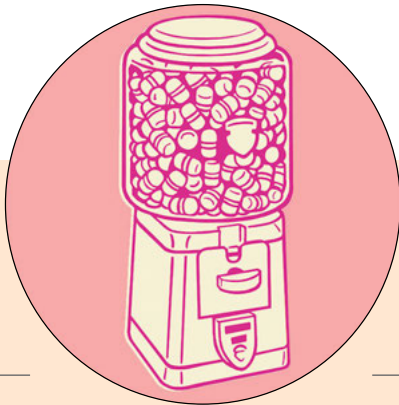
zen und abwarten. „Markus Mutschenisch ist davon sehr begeistert und sagt, ihm helfe das beim Verbessern der Konzentrationsfähigkeit“, berichtet Keil, ergänzt aber, dass die Erfahrungen im Team recht unterschiedlich seien. „Der große Lackmустest für uns sind natürlich die experimentellen Studien, die aktuell laufen.“

Sofern die Studien erfolgreich sind, könnte die Nuuron-Brille als Medizinprodukt zugelassen werden. Im Idealfall kämen dann auch die Krankenkassen für eine Behandlung auf. So

weit denkt Keil derzeit aber noch nicht, vielmehr möchte er einen Schritt nach dem anderen gehen. Anderen Forscherinnen und Wissenschaftlern rät er, sich auch einmal mit der Idee einer Firmengründung oder dem Wechsel ins Biobusiness auseinanderzusetzen. „Ich war lange Grundlagenforscher und hatte das Problem, dass ich kein Vorbild hatte“, blickt er zurück. „Ich kannte einfach niemanden, der aus der Wissenschaft herausgegangen ist.“ Schon jetzt habe sich Nuuron gelohnt, weil es ein

neues Netzwerk von Menschen gibt, mit denen er sich austauschen kann. „Selbst wenn ein Start-up scheitert, ist das ja kein Weltuntergang“, findet Keil. „Nur empfehle ich, sich vor einer Firmengründung den Rat anderer Gründerinnen und Gründer zu holen – denn gerade dieses Suchen nach Finanzierung und das Einsammeln von Risikokapital ist ein Netzwerkspiel.“

Mario Rembold



Hier gibt's die Geschichten zu weiteren Wirkstoffen.

Wirkstoff des Monats

Kontrazeptivum YCT-529

Die Antibabypille für die Frau gibt es seit den frühen Sechzigerjahren. Die Pille für den Mann ist bis heute eine unendliche Geschichte. Obwohl Forschende in der Vergangenheit verschiedene Zielmoleküle identifizierten, die sich für die Entwicklung einer Verhütungsmethode für den Mann eignen könnten, gibt es bisher kein entsprechendes Kontrazeptivum. Nun veröffentlichte ein US-Team um Gunda Georg von der University of Minnesota in Minneapolis erste Ergebnisse einer Phase-1-Studie mit einem nicht-hormonellen Wirkstoff namens YCT-529, der in einen bis dahin noch nicht adressierten Signalweg eingreift, in dem Retinsäure eine entscheidende Rolle spielt (Commun Med. doi.org/g9t9h7). Als Säureform von Vitamin A kontrolliert sie über die Bindung an nukleäre Rezeptoren im Zellkern nicht nur die Embryonalentwicklung, sondern auch die Spermatogenese erwachsener Säugetiere. Das war bereits bekannt aus Beobachtungen bei Vitamin-A-Mangel.

Wie wirkt nun YCT-529? Das Molekül mit der Summenformel $C_{29}H_{25}NO_3$ bindet an den Retinsäure-Rezeptor alpha (RAR-α) und wirkt dort als Retinsäure-Antagonist. Schon 2001 hatten Forschende festgestellt, dass sich solche Moleküle bei Ratten und Kaninchen als „toxisch“ auf die Testikel der Tiere auswirken (Tox Sci. doi.org/bkb2zw). 2011 hieß es dann in einer Publikation über Tests mit Mäusen: „Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Hoden äußerst empfindlich auf Störungen der Retinoid-Signalübertragung reagieren und dass RAR-Antagonisten neue Leitmoleküle für die Entwicklung nicht-steroidaler Verhütungsmittel für Männer darstellen könnten“ (Endocrinology. doi.org/fc2ggn).

YCT-529 ist zwar ein anderes Molekül als das zuvor getestete, verursacht aber den gleichen Effekt, wie die Daten von männlichen Knockout-Mäusen zeigten, denen die RAR-α-Isoform 1 fehlte (Commun Med. doi.org/g89w5t). Oral verabreichtes YCT-529 machte die Tiere fast vollständig zeugungsunfähig. Nachdem 15 Mäuseriche zwei Wochen lang den Wirkstoff gefressen hatten, konnte nur einer

von ihnen innerhalb der darauffolgenden zwei Wochen Nachkommen zeugen – obwohl sie alle sich redlich darum bemüht hatten. Die histologischen Untersuchungen an deren Hodengewebe bestätigten schließlich, dass die Spermatogenese ausgesetzt war. Der Effekt war überdies reversibel: Sechs Wochen nach Absetzen des Wirkstoffs waren die Tiere wieder fertil.

Auch bei Makaken senkte YCT-529 vorübergehend die Spermienproduktion auf ein Niveau, das in der Tierzucht als zeugungsunfähig gilt. Logisch also, dass man anschließend zu klinischen Prüfungen überging.

Diese liegen nun in den Händen der Firma YourChoice Therapeutics aus San Francisco, deren Gründer Nadja Mannowetz und Akash Bakshi bereits an der Mausstudie mitgewirkt hatten. Bei den ersten Tests galt es herauszufinden, ob der Wirkstoff unerwünschte Nebenwirkungen hat. Dafür nahmen acht vasektomierte Männer je eine Tablette mit unterschiedlichen Mengen YCT-529 ein. Das hatte keinerlei Auswirkungen auf den Hormonhaushalt, die Herzfrequenz, den Appetit und auch nicht auf das Sexualleben. Ein Mann hatte zwar zeitweise Herzrhythmusstörungen, doch ist fraglich, ob diese von dem Wirkstoff verursacht wurden. Eine Folgestudie über einen Zeitraum von 90 Tagen soll nun zutage fördern, ob das Molekül auch tatsächlich die Spermatogenese unterbricht und ob es unerwünschte Langzeitwirkungen gibt.

Aktuell laufen mehrere klinische Studien mit verschiedenen Wirkstoffen, die andere Zielmoleküle als YCT-529 adressieren (LJ 12/2024: 12-15). Ob die unendliche Geschichte von der Suche nach der Pille für den Mann dann in absehbarer Zukunft ein Ende findet? Frauen sollten dies gespannt beobachten. Denn, und da hat YourChoice Therapeutics ganz recht: „Preventing pregnancy is a lifetime's work for men, too“.

Karin Hollricher



FIRMENPORTRÄT: PHALCONBIO, WÄDENSWIL (SCHWEIZ)

Biofilm-Schredder deluxe

Antibiotika verlieren ihren Biss gegen Bakterien. Im schweizerischen Wädenswil rüstet das Team des Start-ups PhalconBio Bakteriophagen auf, damit diese bakterielle Krankheitserreger eliminieren.

Der Falke im Logo von PhalconBio stürzt ziel-sicher herab, er steht sinnbildlich für die Präzision der Werkzeuge, die das Start-up herstellt. „Wir möchten Phagen durch Engineering verbessern“, sagt der Molekularbiologe Samuel Kilcher, der sich seit mehr als zwanzig Jahren mit Viren beschäftigt. Zuletzt lag sein Fokus auf Viren, die Bakterien befallen und töten, also Bakteriophagen oder kurz: Phagen. Doch warum – und vor allem wozu will er mit seinem Team ausgerechnet diese „verbessern“?

Große und kleine Firmen tüfteln derzeit an neuen Wegen, um die Abwehrmechanismen von krankmachenden Bakterien zu überrumpeln. Das müssen nicht automatisch pharmakologische Substanzen wie Antibiotika sein. Im Gegenteil, da gerade Letztere aufgrund von Resistenzbildungen der Bakterien zunehmend an Wirksamkeit einbüßen, lohnt es sich, auch mal über flauschige *Penicillium*-Rasen hinwegzulugen. Schließlich existieren mit den Phagen virale Bakterienkiller, die den Keimen in der Natur gnadenlos den Garaus machen.

Wirtsspezifität als Problem

Grob lässt sich hierbei sagen: Es gibt mehr Phagenarten als Bakterienspezies. Also wirklich viele. Das liegt auch daran, dass jeder Phage sein spezielles Wirtsbakterium hat. An dieses dockt das Virus per Schlüssel-Schloss-Prinzip an und pumpt sein Erbgut in die Zelle. Das Bakterium vermehrt die Viren-DNA – ob es will oder nicht –, und produziert Dutzende neuer Phagen. Irgendwann sprengen diese ihre Wirtszelle und infizieren weitere Bakterien.

Warum also nicht Phagen als Waffe gegen multiresistente Keime nutzen? Neu ist dieser Gedanke nicht, erste Ansätze gab es bereits, lange bevor Alexander Fleming seinen bakterientötenden Plüsch im Inkubator heranzog. Vor allem im militärischen Kontext und in der Sowjetunion kamen Phagen zur Anwendung, während der Westen sich auf Antibiotika verliebte. Mit der Resistenzkrise wächst das Interesse an Phagen weltweit wieder.

Aber die Viren haben einen Haken: Ihre enge Wirtsspezifität ist Segen und Fluch zugleich. Einerseits kann man Bakteriophagen einnehmen, ohne – wie bei Breitbandantibiotika – große Teile des Mikrobioms niederzumetzeln, denn der Phage konzentriert sich auf „seinen“ pathogenen Keim. Nebenwirkungen

wie Durchfall bleiben aus. Andererseits benötigt man eben auch für jeden Krankheitserreger einen ganz bestimmten Phagen – und den müssen Forschende erst einmal finden.

„Na ja, oder eben basteln“, dachten sich findige Wissenschaftler. Zum Beispiel an der ETH Zürich: Bereits vor rund 30 Jahren entwickelten Martin Loessner und Kollegen am dortigen Institut für Lebensmittel, Ernährung und Gesundheit Reporterphagen. Die Phagen der Schweizer Forscher injizierten außer ihrer DNA auch Gene für das Luciferase-System in ihre Wirtszellen – in diesem Fall *Listerien*. Daraufhin leuchteten sie.

Wenn man den Phagen also beibringen kann, leuchtende Proteine in Bakterien zu pflanzen, warum dann nicht auch direkt verschiedene Schlüssel für mannigfaltige bakterielle Schlösser kreieren und damit Phagen, die theoretisch jedes beliebige Bakte-

rium infizieren können? Heute wissen wir: Über optimierte Rezeptorbindeproteine ist genau das möglich. Synthetische Phagen gelten als die große Hoffnung im Kampf gegen multiresistente Keime.

Den Biofilm durchdringen

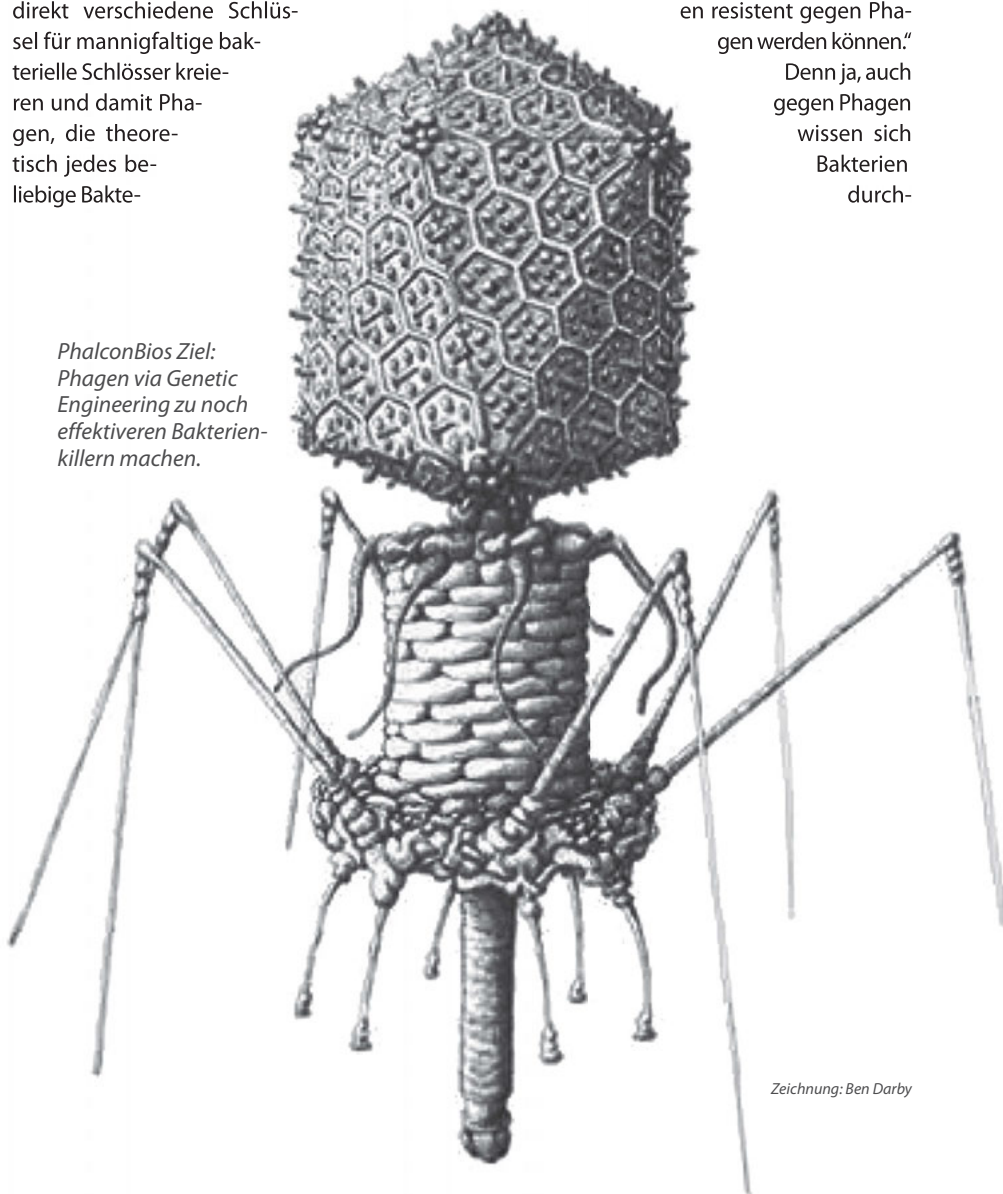
Und hiermit sind wir wieder bei Samuel Kilcher gelandet. Die molekularbiologischen Werkzeuge für synthetische Phagen entwickelte er maßgeblich in Loessners Labor – und sah das therapeutische Potenzial: „Wir können Phagen effektiver machen und sie zugleich funktionalisieren“, sagt er. Damit ließe sich eines

der Probleme der Phagentherapie an-
gehen: „Nämlich dass Bakteri-

en resistent gegen Pha-
gen werden können.“

Denn ja, auch
gegen Phagen
wissen sich
Bakterien
durch-

PhalconBios Ziel:
Phagen via Genetic
Engineering zu noch
effektiveren Bakterien-
killern machen.



Zeichnung: Ben Darby

aus zu wehren. Der Jahrmillionen-langen Koevolution von Wirtsbakterium und Phage sei Dank. Platt gesprochen: Wenn es einem Phagen irgendwann gelingen sollte, seine Wirtsspezies komplett auszuradieren, wäre auch mit dem Phagen Schluss. Deshalb ist im Wettrüsten durchaus vorgesehen, dass es immer wieder Bakterien gibt, die dem Phagen entkommen.

Für den Einsatz als Therapeutikum ist das aber nicht erwünscht, hier soll wirklich auch der letzte fiese Keim im Körper des Patienten zugrunde gehen. Und was machen Forschende, die ihre Grundlagenforschung in die Anwendung bringen möchten? Genau, sie gründen ein Start-up. Wobei Samuel Kilcher noch eine dreijährige Ehrenrunde als Gruppenleiter bei einem kleinen Biotech-Unternehmen drehte.

Rückblickend seien das hilfreiche Erfahrungen gewesen, sagt Kilcher. So habe er schon einmal ins Unternehmertum schnuppern können, bevor er am 5. November 2024 mit PhalconBio seine eigene Firma gründete. Untergebracht ist das Start-up im Life Science Cluster Grow im schweizerischen Wädenswil. Dort bastelt das Team an Engineered Phage Therapeutics (EPTs). Und der bakterielle Gegner heißt *Pseudomonas aeruginosa*. Der häufig multiresistente Keim kann gefährliche Lungenentzündungen auslösen. Um sich vor Wirkstoffen sowie Immunzellen zu schützen, produziert *Pseudomonas aeruginosa* einen zähen Schleim, den Kilcher wissenschaftlich vornehmer Biofilm nennt. Auch Phagen hätten ihre Mühe, durch die klebrige Masse zu den Bakterien durchzudringen.

Aufrüsten mit Enzymen

„Wir nutzen unsere Phagen nicht nur direkt als Antibiotikum, sondern bringen sie auch dazu, Proteine herzustellen, die eine zusätzliche antibiotische Aktivität haben“, beschreibt Kilcher PhalconBios Ansatz. Die engineerten Phagen produzieren zum Beispiel Enzyme, die den Biofilm in kleine Häppchen zerlegen und so das Pathogen enttarnen. Der Molekularbiologe erklärt: „Dadurch wird es wieder anfälliger für die Bakteriophagentherapie, aber eben auch für klassische Antibiotika.“

Um was für ein Enzym es sich konkret handelt, darf Kilcher nicht sagen. Die Patentanmeldung laufe noch, sicher ist sicher. Nur so viel verrät er: „Biofilme bestehen aus Zuckern, Proteinen und Nukleinsäuren, mit Zuckerpolymeren als Hauptbestandteilen.“ Jeder Organismus habe seine spezifische Biofilm-Zusammenstellung. Die Enzyme seien deshalb genau abgestimmt auf eine Komponente des Biofilms, die – in diesem Fall – eben nur *Pseudomonas aeruginosa* hat.



„Wir bringen unsere Phagen dazu, Proteine mit antibiotischer Aktivität herzustellen.“
— Samuel Kilcher, PhalconBios Gründer und Geschäftsführer.

Das macht den Ansatz so elegant: Nicht nur die synthetischen Phagen sind exakt auf den Erreger zugeschnitten, auch ihre Biofilm zerlegende Enzym-Armada konzentriert sich auf einen Organismus. Ein solches Therapeutikum käme mit wenigen bis keinen Nebenwirkungen daher – bei gleichzeitig optimaler Wirkung. Ein weiterer, besonders relevanter Vorteil dieser Strategie: „Weil wir den Krankheitserreger gleich an mehreren Stellen attackieren, hat er kaum eine Chance, resistent zu werden“, sagt Kilcher.

Geldprobleme

Geld für diese Entwicklungen kommt aktuell auch von öffentlich-privaten Förderorganen. Sowohl Pathways to Antimicrobial Clinical Efficacy (PACE) als auch Incubator for Antibacterial Therapies in Europe (INCATE) haben es sich zur Aufgabe gemacht, der klammen Forschung rund um antibiotikaresistente Keime unter die Arme zu greifen (siehe dazu auch „Inkubator für neue Antibiotika“ in LJ 11/2024 ab S. 48).

Denn ein großes Problem ist die maue Finanzierung. „Es gibt so viele gute Ideen sowie Leute, die sie umsetzen möchten“, sagt Kilcher. Aber die Investitionsbereitschaft in Antibiotika sei gering. Aus Pharmafirmensicht lässt sich mit neuen Ansätzen nicht sicher genug Geld verdienen. Sie bevorzugen – mit Blick auf den Markt – die Entwicklung von Medikamenten für chronische Erkrankungen wie Krebs oder Stoffwechselkrankheiten. Bei akuten Infektionen – und gerade bei solchen, die nicht mehr auf Standardantibiotika reagieren – würden mit Reserveantibiotika Wirkstoffe eingesetzt, die nur kurzfristig und vergleichsweise selten zum Einsatz kommen. Die Entwicklung solcher – wenn auch lebensnotwendigen – Wirkstoffe rechnet sich oft nicht.

„Die Innovationstätigkeit liegt aktuell deshalb vor allem bei kleinen und mittleren Unternehmen“, sagt Kilcher. Also bei Start-ups wie PhalconBio. PACE unterstützt das junge Unternehmen mit einer Million britischer Pfund. Zudem pflanzen sie in Kürze eine zusätzliche Finanzierungsrunde, sagt Kilcher. Er hofft auf weitere Geldgeber, die in PhalconBio investieren.

Und noch etwas bremst die Phagenrevolution: Bisher ist keine Therapie für die Anwendung am Menschen zugelassen, weder mit wildtypischen noch mit synthetischen Phagen. Allerdings laufen aktuell viele klinische Studien. „Phagen leben zwar nicht“, sagt der Molekularbiologe, „aber sie replizieren sich.“ Das erschwere die Zulassung. Die Behörden wüssten nämlich gern, wie sich ein Arzneimittel in einem Körper verhält und ob und wie es den Körper wieder verlässt. „Da ist ein Medikament, das sich im Körper des Patienten sogar noch vermehrt, ein Novum.“

Seine Idee: Die Zulassungsbehörden akzeptierten eine Handvoll von Phagen, die sich in klinischen Studien als besonders sicher herausgestellt haben, als eine Art Blaupause für personalisierte Bakteriophagen. Man müsse sich das wie einen Legobaukasten vorstellen, bei dem alle Einzelteile getestet sind, und die man bei Bedarf dann unterschiedlich zusammensetzt.

Wie bei den Grippeimpfstoffen

Je nach Anwendung könnten Forschende dann hier ein Bindeprotein anpassen, um einen Erreger spezifisch attackieren zu können, oder dort den Effektor optimieren, um die Bakterienabwehr zu schwächen. Innerhalb kürzester Zeit hätten Mediziner einen Phagen zur Hand, der optimal auf die Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten wäre.

Prinzipiell sei das mit den Grippeimpfstoffen ja auch so, sagt Kilcher. „Jedes Jahr ist der Impfstoff anders, weil sich Influenzaviren schnell verändern.“ Trotzdem müssten die Impfungen nicht jedes Jahr die Phasen 1 bis 3 einer klinischen Prüfung durchlaufen. „Man sagt: Okay, die sind ähnlich, der Produktionsprozess ist bekannt und standardisiert – passt also.“ Genauso könnte es in der Zukunft für Bakteriophagen laufen.

PhalconBio möchte demnächst weitere Krankheitserreger angehen. Denn technisch gesehen sind synthetischen Phagen kaum Grenzen gesetzt. Auch wenn erste Phagentherapeutika vermutlich nicht für die Breite, sondern für nischige Indikationen gelten würden, ist Kilcher zuversichtlich: „Ich denke, dass wir in zehn Jahren Phagentherapeutika auf dem Markt haben.“ Darunter eventuell auch welche von PhalconBio.

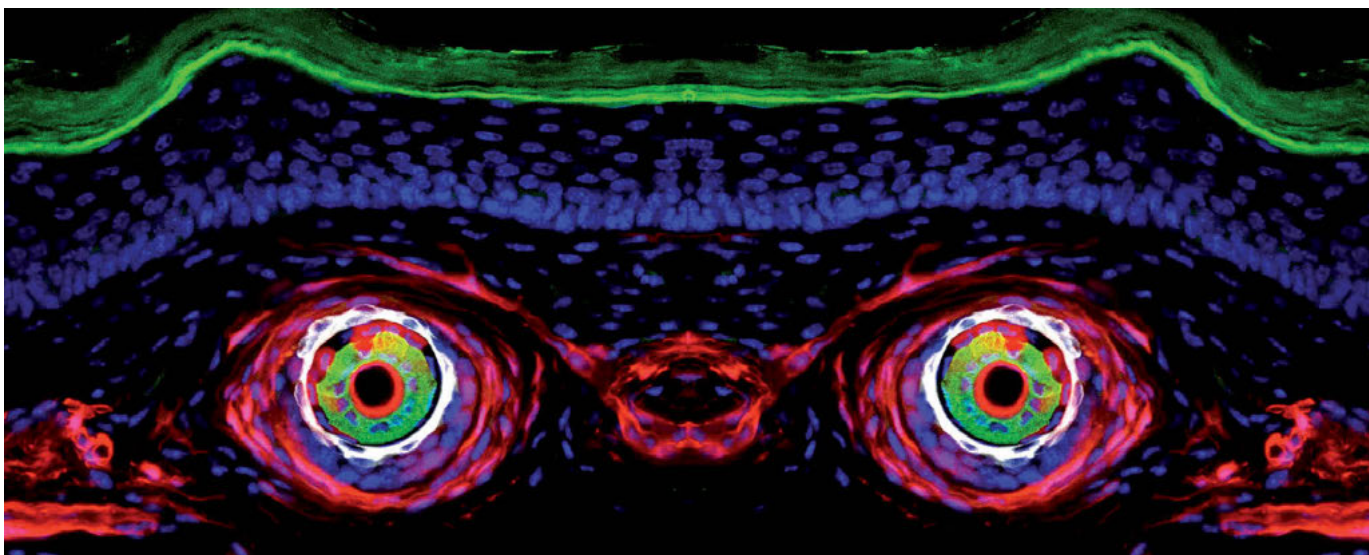
Sigrid März



PRODUKTÜBERSICHT: LIVE-CELL-IMAGING-SYSTEME

Buntes Farbspektakel oder verschobene Phasen

Das Spektrum des Live Cell Imagings reicht von kurzen Schnappschüssen bis zu tagelangen Zeitrafferaufnahmen des Zellgeschehens. Entsprechend vielfältig sind auch die in der Lebendzell-Mikroskopie eingesetzten Instrumente.



Was den Betrachter hier etwas grimmig anschaut, ist harmloses Hautgewebe, das für die Lebendzell-Mikroskopie unterschiedlich gefärbt wurde.

Foto: Karl Annusver

Als der Schweizer Biologe Julius Ries zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts den Einfall hatte, die Entwicklung von Seeigel-Eizellen in kurzen Zeitraffer-Filmchen festzuhalten, tat er dies vor allem aus didaktischen Gründen. Zur damaligen Zeit konnten sich die wenigsten Menschen vorstellen, dass aus einer einzigen Zelle, die sich fortlaufend teilt, ein ganzer Organismus entsteht. Damit nicht nur Ries' Medizinstudenten am damaligen Institut Marey in Paris die Eizell-Entwicklung mit eigenen Augen sehen konnten, filmte der Mediziner die Zellteilung mit einer auf das Mikroskop montierten Kamera.

Die Zeitraffer-„Videos“ von Ries sind zwar in den Wirren der Zeit leider verloren gegangen. In einer seiner Veröffentlichungen zur „Kinematographie der Befruchtung und Zellteilung“ aus dem Jahr 1910 ist aber noch eine Abbildung („Chronophotography“) eines Zeitrafferfilms zu sehen (*Travaux de l'Association de l'Institut Marey 2: 225-28*).

Der Anspruch von Ries, lebende Zellen in ihrer natürlichen Umgebung in bewegten Bildern festzuhalten, ist auch hundert Jahre nach seinen ersten Filmversuchen ein wesentlicher Aspekt des modernen Live Cell Im-

gings. Über die Gerätschaften, die Forschenden im einundzwanzigsten Jahrhundert dafür zur Verfügung stehen, wäre der Pionier der Lebendzell-Mikroskopie sicher mehr als begeistert gewesen. Die Palette erstreckt sich inzwischen von kleinen Inkubator-Mikroskopen und klassischen Weitfeld-Mikroskopen über superschnelle konfokale Spinning-Disc- und zellschonende Lichtscheiben-Mikroskope bis hin zu High-End-Mikroskopen für die verschiedenen Spielarten der höchstauflösenden Mikroskopie.

Invertierte Mini-Mikroskope

Den meisten Spaß hätte Ries vermutlich mit den winzigen Inkubator-Mikroskopen gehabt, die in den vergangenen Jahren verstärkt auf den Markt gekommen sind. Die kompaktesten Varianten nehmen im Innenraum des Inkubators kaum mehr Platz ein als eine Mikrotiterplatte und sind nicht viel höher als zwei oder drei übereinandergestapelte Zellkulturflaschen. In der Regel sind die Winzlinge als inverse Transmissions-Mikroskope konzipiert, deren Form bei den schlanksten Varianten an ein liegendes U erinnert. Die Kulturplatte mit

den Zellen ist in einer Halterung auf dem „Boden“ des U fixiert, in dem sich auch die Aufnahmeeinheit mit Objektiven und Kamera oder einzelnen Photodioden befindet. Die meist aus LEDs bestehende Beleuchtung ist direkt darüber in der „Decke“ des U untergebracht.

Trotz ihrer minimalistischen Ausstattung sind schon die abgespecktesten Inkubator-Mikroskope für viele Routinen in Zellkulturlaboren geeignet, etwa für die Überwachung der Zellproliferation, morphologische Analysen, Apoptose-Assays, Zytotoxizitäts-Tests oder die Visualisierung der Transfektions-Effizienz. Dazu sind die Instrumente neben einer Optik für die einfache Hellfeld-Mikroskopie häufig auch mit Lasern oder farbigen LEDs sowie den entsprechenden Bauteilen für die Fluoreszenzmikroskopie bestückt – im simpelsten Fall sind ein roter und ein grüner Farbkanal mit an Bord, in etwas luxuriöseren Geräten auch noch ein zusätzlicher blauer.

Völlig ohne Fluoreszenzkanäle und Farbstoffanregung kommen hingegen lafeldfreie Live-Cell-Imaging-Systeme aus, die zum Teil ebenfalls im Inkubator Platz finden. Auf den ersten Blick unterscheiden sich diese nicht von üblichen inversen Inkubator-

Mikroskopen – das Objektiv ist wie gehabt unter dem Objektisch installiert, ein Spiegel lenkt die Strahlen eines Lasers senkrecht von oben auf die Probe.

Bild aus Hologramm

Die Aufnahme der mikroskopierte Zellen entsteht aber nicht wie im klassischen Mikroskop aus dem reellen Bild zwischen zwei Sammellinsen, sondern aus der Rekonstruktion eines Hologramms. Ausgangspunkt der Bilderzeugung ist ein energiearmer Laserstrahl, der in einen Proben- sowie einen parallel geführten Referenzstrahl aufgesplittet wird. Der Probenstrahl passiert den Objekträger mit den Zellen und interferiert danach wieder mit dem Referenzstrahl. Wie bei der klassischen Phasenkontrast-Mikroskopie verschiebt sich die Phase des Probenstrahls, sobald dieser die optisch dichteren Zellstrukturen mit ihren leicht veränderten Brechungsindizes passiert.

Statt wie in Phasenkontrast-Mikroskopen die Phase des Hintergrundstrahls mit einer ringförmigen Apertur so weit zu verschieben, dass sich Probenstrahl und Hintergrundstrahl in der Bildebene gegenseitig auslöschen, nutzt man beim quantitativen Phasenimaging jedoch einen anderen optischen Effekt für die Bilderzeugung. Hier fangen Bildsensoren das hologrammartige Interferenzmuster ein, das entsteht, wenn sich der phasenverschobene Probenstrahl und der unveränderte Referenzstrahl überlagern. Aus dem Hologramm mit dem „eingravierten“ Muster der Probenumrisse rekonstruiert ein Algorithmus schließlich ein Bild der Zellen.

So stellt sich zumindest der unbedarfte *Labjournal*-Reporter das ziemlich ausgefallene Prinzip der holographischen Mikroskopie vor. Für Biologinnen und Biologen ausschlaggebender ist aber ohnehin, was sie mit den Instrumenten anfangen können. Da für die labelfreie Mikroskopie energiearmes Laserlicht ausreicht und Forschende auf das Markieren der Zellen mit Farbstoffen verzichten können, ist die Methode neben den oben genannten Zellassays und -analysen insbesondere für das Monitoring von Zellen über längere Zeiträume geeignet.

Labelfreies Wirkstoffscreening

Die labelfreie Mikroskopie funktioniert aber auch mit der üblichen Phasenkontrast-Technik. Eine Gruppe aus schwedischen und englischen Forschenden unter Federführung von Pär Jonsson von Sartorius Corporate Research in Umeå, Schweden, setzte sie zum Beispiel für das Live Cell Imaging in Wirkstoffscreenings ein (*bioRxiv* doi.org/p6fb). Üblicherweise färben Forschende lebende Zellen mit

zellpermeablen Farbstoffen, um zu beobachten, wie die Zellen auf einzelne Substanzen reagieren. Damit nehmen sie jedoch in Kauf, dass die Fluorophore insbesondere über lange Aufnahmezeiten hinweg Artefakte produzieren oder das Verhalten der Zellen unnatürlich beeinflussen.

Jonssons Team wollte dies vermeiden und ersann ein Protokoll, mit dem es die Wirkungsweise von Therapeutika auf ungelabelte Zellen mit einem Phasenkontrast-Mikroskop anhand ihrer morphologischen Veränderungen analysieren konnte.

Die Gruppe behandelte die Zellen dazu mit Substanzen aus sechs verschiedenen Wirkstoffklassen und ließ diese drei Tage auf die Zellen einwirken. Während dieser Zeit schoss ein Phasenkontrast-Mikroskop, das mit einem speziellen Modul für die Verstärkung des Bildkontrasts ausgestattet war, jede zweite Stunde ein Bild der Zellen. Aus den hieraus entstandenen mehr als 80.000 Zeitreihen-Bildern generierte eine Deep-Learning-unterstützte Software Wirkstoff-Profile, die die zeitabhängigen dynamischen Effekte der einzelnen Substanzen auf die Zellen abbilden.

Farbexplosion

Das genaue Gegenteil der labelfreien Mikroskopie ist das Multispektrale Live Cell Imaging, bei dem Forschende versuchen, statt der üblichen drei oder vier verschiedenen Fluoreszenzfarben deutlich mehr Farben in den Zellen aufleuchten zu lassen, um möglichst viele unterschiedliche Merkmale der untersuchten Zelle parallel sehen zu können.

Da die Absorptionsmaxima der Fluoreszenzsignale sehr eng beieinander liegen, überlappen die Fluoreszenzsignale jedoch häufig und geraten in die falschen Farbkanaäle des Mikroskops. Verschiedene spektrale Entmisch-Verfahren wie zum Beispiel die Auftrennung in viele einzelne Farbbänder oder eine sequenzielle punktförmige Anregung sollen dies verhindern, führen aber zu schwachen Signalen oder langen Aufnahmezeiten.

Wesentlich effektiver scheint eine neue Technik zu sein, die sich ein illustres Team um den Mikroskop-Spezialisten James Manton vom MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, UK, ausgedacht hat (*Nat. Photon.*, doi.10/p54q).

Für die Ausarbeitung der optischen Feinheiten holte Manton den Experten für Computer-basiertes Imaging Sjoerd Stallinga von der Delft University of Technology, Niederlande, mit ins Boot. Den biologischen Teil der Arbeit übernahmen Emmanuel Derivery vom MRC und der Nobelpreisträger David Baker von der University of Washington, USA. Neben einem optimierten Entmisch-Algorithmus

ist insbesondere eine neu konstruierte Optik der Detektionskanäle für die effektivere Entmischung der Spektralfarben verantwortlich. Der Aufbau des Entmisch-Moduls ist erstaunlich einfach. Das von der Probe ausgehende Licht wird durch sieben baumartig positionierte dichroitische Spiegel gelenkt, die immer im 45-Grad-Winkel zum Lichtstrahl angeordnet sind. Dichroitische Spiegel lassen jeweils nur ein definiertes Spektrum des Lichts passieren und reflektieren die restlichen Wellenlängen in einem Winkel von 90 Grad zum transmittierten Licht.

Farbenentmischer

Durch die geschickte Positionierung der Spiegel wird der Lichtstrahl in acht Farben mit Wellenlängen zwischen 450 und 700 Nanometern aufgetrennt, die jeweils eine separate Kamera einfängt. Im Gegensatz zur Aufspaltung des Lichtspektrums mit Gittern oder Interferometern genügt eine einzige kurze Belichtung, um alle räumlichen und spektralen Informationen einzufangen, die in einem Bild enthalten sind. Und da die Spiegel das Licht nur umlenken und nicht absorbieren, gehen auch fast keine Photonen auf dem Weg durch den Strahlengang verloren. Das Signal-Rausch-Verhältnis ist hierdurch deutlich besser als bei bisherigen Verfahren für das multispektrale Live Cell Imaging.

Nach einigen erfolgreich verlaufenen Vorversuchen mit einem Spinning-Disk-Konfokal-Mikroskop koppelte das Team das Multispektral-Modul mit einem Lichtscheiben-Mikroskop, um Sortierprozesse in Endosomen zu analysieren. Damit hatten die Forschenden die Latte ziemlich hoch gelegt. Das Imaging von Endosomen ist aufgrund ihrer schnellen Bewegungen in der Zelle alles andere als einfach und mit den üblichen fluoreszierenden Fusionsproteinen eine unendliche Sisyphusarbeit. Die Gruppe beschloss daher, die Fluoreszenzproteine durch Minibinder-Proteine zu ersetzen, die Bakers Team am Computer so designte, dass sie die extrazellulären Regionen von Transmembranrezeptoren erkannten. Die Forschenden labelten die Minibinder mit unterschiedlichen Fluorophoren und inkubierten sie schließlich mit Säugerzellen. Im Lichtscheiben-Mikroskop konnten sie danach beobachten, wie die Minibinder von den Zellen einverleibt werden und danach verschiedene Endocytose-Wege einschlagen.

Und ganz im Sinne von Julius Ries hat das Team nicht nur die Endocytose-Experimente mit den Minibindern in bewegten Bildern festgehalten, sondern auch die Ergebnisse der vorangegangenen Versuche. Zu finden sind die Videos in den Supplementary Files des Papers.

Harald Zähringer

Live-Cell-Imaging-Systeme

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BILDRATE PRO SEKUNDE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Agilent Technologies Waldbronn www.agilent.com Kontakt: Tel. +49 7243 6020 biosupport@agilent.com	BioTek Lionheart FX	10 (Full Resolution) 20 (Binning)	– Automatisiertes, inverses Mikroskop für Brightfield-, High-Contrast-Brightfield-, Color-Brightfield-, Phasenkontrast- und Fluoreszenzaufnahmen – Geeignet zum Mikroskopieren im 6- bis 384-Well-Format und weiteren Gefäßen mittels Adapter – Für Live-Cell-Imaging vorbereitet (Inkubation bis 45 °C) und optional mit Gaskontrollmodul (CO₂/O₂), Feuchtigkeitskammer und Injektorsystem (5–1.000 µl) erweiterbar	Auf Anfrage
	BioTek Cytation 1	10 (Full Resolution) 20 (Binning)	– Kombination aus Multimode-Reader (Absorption, Fluoreszenz, Lumineszenz) und inversem Mikroskop (High-Contrast Brightfield, Fluoreszenz) – Geeignet zum Messen von Reader Assays & Mikroskopieren von Zellen im 6- bis 384-Well-Format und weiteren Gefäßen mittels Adapter – Für Live-Cell-Imaging vorbereitet (Inkubation bis 45 °C) und optional mit Gaskontrollmodul (CO₂/O₂) und Injektorsystem (5–1.000 µl) erweiterbar	Auf Anfrage
	BioTek Cytation 5	10 (Full Resolution) 20 (Binning)	– Kombination aus Multimode-Reader (Absorption, Fluoreszenz, Lumineszenz) und inversem Mikroskop (Brightfield, High-Contrast Brightfield, Color Brightfield, Phasenkontrast, Fluoreszenz) – Geeignet zum Messen von Reader Assays & Mikroskopieren von Zellen im 6- bis 384-Well-Format und weiteren Gefäßen mittels Adapter – Für Live-Cell-Imaging vorbereitet (Inkubation bis 45 °C) und optional mit Gaskontrollmodul (CO₂/O₂) und Injektorsystem (5–1.000 µl) erweiterbar	Auf Anfrage
	BioTek Cytation 7	10 (Full Resolution) 20 (Binning)	– Kombination aus Multimode-Reader (Absorption, Fluoreszenz, Lumineszenz), inversem Mikroskop (Brightfield, High-Contrast Brightfield, Color Brightfield, Fluoreszenz) und aufrechtem Mikroskop (Color Brightfield) – Geeignet zum Messen von Reader Assays & Mikroskopieren von Zellen im 6- bis 384-Well-Format und weiteren Gefäßen mittels Adapter – Für Live-Cell-Imaging vorbereitet (Inkubation bis 45 °C) und optional mit Gaskontrollmodul (CO₂/O₂) und Injektorsystem (5–1.000 µl) erweiterbar	Auf Anfrage
	BioTek Cytation C10	10 (Full Resolution) 30 (Binning)	– Kombination aus Multimode-Reader (Absorption, Fluoreszenz, Lumineszenz), inversem Mikroskop (Brightfield, High-Contrast Brightfield, Color Brightfield, Phasenkontrast, Fluoreszenz) und Spinning-Disk-Konfokal-Mikroskop – Geeignet zum Messen von Reader-Assays und Mikroskopieren mit Luft- und Wasserimmersions-Objektiven im 6- bis 384-Well-Format und weiteren Gefäßen mittels Adapter – Für Live-Cell-Imaging vorbereitet (Inkubation bis 45 °C) und optional mit Gaskontrollmodul (CO₂/O₂) und Injektorsystem (5–1.000 µl) erweiterbar	Auf Anfrage
Luxendo A Bruker Company Heidelberg www.bruker.com Kontakt: Malte Wachsmuth Tel. +49 6221 187 3150 Malte.wachsmuth@bruker.com	Luxendo TruLive3D Imager	--	– Invertierte Dual-Side-Illumination – Kompaktes, robustes und Vibrations-freies Design – Optimierte für schnelles Langzeit-/in-vivo-Imaging	Auf Anfrage
Cenibra Bramsche www.cenibra.de Kontakt: Tel. +49 5461 7089089 info@cenibra.de	Yokogawa CQ1/CQ3000 Confocal Imaging Systems	Bis zu 100 fps	– Konfokales Kompaktmikroskop, Konfokal-, Hellfeld- und Phasenkontrast-Optik, integrierte Inkubationskammer für Langzeitaufnahmen – Automatisierte Live-Cell-Confocal-Imaging-Analysen an intrazellulären Partikeln (z. B. intranukleäre Granuli, Lokalisierungsstudien), Zellpopulationen (z. B. Zellzyklus, Transfektionseffizienz) und 3D-Zellkulturen (z. B. Tumor-Sphäroide, Stammzell-Differenzierungsstudien)	Auf Anfrage (je nach Konfiguration)
	PHI Holomonitor M4	ca. 1 fps	– Sehr kleines, automatisiertes Holographie-Mikroskop für Langzeitaufnahmen mit extrem geringem Lichteintrag und vielseitiger Morphologie-Analyse für Einzelzellen und Populationen für die Nutzung im Inkubator – Labelfreie, minimalinvasive Assays, zusätzliche Fluoreszenz-Option	Auf Anfrage (je nach Konfiguration)

Das Arbeitspferd für Mikroplatten- Imaging und -Analyse in Tischgröße



Agilent BioTek Cytation C10 confocal imaging reader

Vom konfokalen Imaging über Widefield- und Live-Cell-Imaging bis hin zum Multimode-Reading - der Agilent BioTek Cytation C10 confocal imaging reader liefert gestochen scharfe, hochauflösende Bilder und ermöglicht die Aufnahme und Analyse von 3D-Proben. Außerdem müssen Sie keine Zeit in einer Core Facility einplanen und haben somit mehr Kontrolle über Ihren Arbeitsablauf. Klein und leistungsstark - passt perfekt in jedes Labor.



[Scannen Sie den QR-Code, um mehr zu erfahren.](#)

Live-Cell-Imaging-Systeme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BILDRATE PRO SEKUNDE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 2683 43094 info@dunnlab.de <i>Hersteller: InnoME</i>	ZenCELL owl	20 Sekunden pro Well; dauerhafte Aufnahme über 24 Stunden	– Inkubator-Mikroskop – 24 Wells auf einmal beobachten – Zeitrafferfilme möglich	11.000,- bis 14.000,- (je nach Ausstat- tung)
Etaluma Inc. San Diego, CA (USA) www.etaluma.com Kontakt: Tel. +1 760 281-2212 info@etaluma.com	Lumascope	10–200 fps	– Passt in Inkubator – 1.25x bis 100x Objektive – Open-Source-Python-Software	50.000,-
Evident Europe Hamburg https://evidentscientific.com Kontakt: Tel. +49 40 23773 4612 info@evidentscientific.com	IXplore IX85 Live Inverted Motorized Microscope System	--	– Reduzierte Phototoxizität und geringes Photobleaching – Öl-Immersion-Objektiv – Großes Sehfeld	Auf Anfrage
Image Computing & Infor- mation Technologies (ICIT) Frankfurt/M. www.icit.bio Kontakt: Tel. +49 6101 5961 663 info@icit.bio	Aurox Unity All-in-One Spinning Disc Confocal Microscope	40 fps pro Kanal (10 fps/4-Kanalbild)	– Kompakter Laser-freier All-in-One Spinning Disc Imager mit LED-basierter strukturierter Beleuchtung, integriertem direkt gesteuertem Inkubator sowie eingebautem Anti-Vibrationssystem – 4 Benutzer-definierte Fluoreszenzkanäle, Phasenkontrast, DIC und Hellfeld, Inkubator für Einzelproben, Schalen, Kammer- und Multiwellplatten, Langzeit-Lebendzell-Mikroskopie, eigenes Netzwerk und Datenserver – Intuitiver Versuchsaufbau, parallele Verarbeitung von mehreren Proben aus verschiedenen Experimenten; Steuerung und Echtzeit-überwachung mit PC/iPad (LAN, WLAN oder LTE); OME-TIFF-Datei-format, wartungsfrei, für Labore mit mittelhohen Probenvolumina	Auf Anfrage (je nach Konfigu- ration)
Leica Mikrosysteme Wetzlar www.leica-microsystems.com Kontakt: Tel. +49 6441 29 4000 sales.dach@leica-microsystems.com sales.germany@leica-microsystems.com	Mica	4 Fluorophore simultan aufgenommen mit 25 fps (Mica High Power Workstation) oder 10 fps (Mica Work- station)	– Microhub mit Weitfeld- und konfokaler Bildgebung, ideale Bedingungen für die Kurz- und Langzeitbeobachtung von Lebendzellen – 60 Prozent weniger Workflow-Schritte, nahtloser Wechsel von schneller Übersicht zu hoher Auflösung – Fluosync erfasst bis zu 4 Marker gleichzeitig	Auf Anfrage (je nach Ausstat- tung)
	Thunder	Kamera-abhängig, bis zu über 500 fps	– Schnelle multidimensionale Fluoreszenz-Bildaufnahme und 3D-Rekonstruktion – Erhältlich als inverse und aufrechte Mikroskopsysteme sowie als Stereomikroskopsystem – Opto-digitale Entfernung des Hintergrundes und hohe Aufnahme-geschwindigkeit, schnelles Scannen von großen Bereichen durch die Kombination von 22 mm FOV-Optik mit leistungsstarken Kameras und Quantum Stage	Auf Anfrage (je nach Ausstat- tung)
	Stellaris	Bis zu 40 fps bei 512x512 Pixel Bis zu 423 fps bei 512x16 Pixel	– Konfokale Imagingplattform mit spektraler Freiheit bis in das NIR-Spektrum – Schonende Lebendzellaufnahme (Weißlichtlaser, resonanter Scanner), hochaufgelöste Aufnahmen in Real-Time, erweiterte Lebendzell-Bildgebung mit Nanoscale Auflösung (TauSTED Xtend) – Fluoreszenz-Lebensdauer-basierte Techniken (TauSense, Fast Lifetime Contrast, FALCON, FLIM), Deep-<i>In-Vivo</i>-Imaging (DIVE, Multiphotonen-Mikroskopie), Label-freie Mikroskopie, Coherent Raman Scattering (CRS, Chemisches Fingerprinting), Lichtblattmikroskopie (Digital Light Sheet, DLS)	Auf Anfrage (je nach Ausstat- tung)
	Viventis Deep	10 Ebenen/s bei 10 ms Belichtungszeit und vollem FOV	– Dual-View-Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop – Detaillierte volumetrische Bildgebung durch Kombination aus dualer Beleuchtung, Dual-View-Erfassung, Multi-Position und oben offenem Probenhalter – Abbildung großer, lichtstreuender Proben über Zeitverlauf mit minimierter Lichtdosis und konstanter Probenzugänglichkeit	Auf Anfrage (je nach Ausstat- tung)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BILDRATE PRO SEKUNDE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
LTF Labortechnik Wasserburg/Bodensee www.labortechnik.com Kontakt: Tel. +49 8382 98520 info@labortechnik.com	EzScope	--	– Sehr gute Bildqualität, zwei austauschbare Linsen (10x/20x), XY-Stativ (optional) – Sichere Daten (USB), Software überwacht bis zu vier Geräte in einem Inkubator (auch CO₂-Inkubator) – Einfache Bildaufnahme mit Zeitrafferfunktion	Ab 6.689,-
Molecular Devices München www.moldev.com Kontakt: Tel. 00800 665 32860 (innerhalb Deutschlands) Tel. +44 118 944 8000 (außerhalb Deutschlands) info@moldev.com	ImageXpress HCS.ai	--	– Hellfeld-, Weitfeld-, konfokales Fluoreszenz-Imaging, labelfreies Imaging – Spinning-Disc-Technologie – Automatisches Wasser-Immersion-Objektiv	Auf Anfrage
NanoEntek Europa (Mts med-tech supplies) Martinsried www.nanoentek.eu Kontakt: Tel. +49 89 2155 3843 cell@nanoentek.eu	JuLI Stage Live Cell Imaging System	53 fps	– Kompakt, kompatibel mit Standard-CO₂-Inkubatoren – Vollautomatische X-Y-Z Bühne mit Z-Stacking – Mehrkanal-Fluoreszenz-Imaging (GFP, RFP, DAPI and Brightfield)	Unter 50.000,-
	JuLI Stage Spheroid stat	--	– Bietet verschiedene Analysefunktionen für 96 Sphäroide in Echtzeit	Auf Anfrage
	JuLI Stage Scratch stat	--	– Generiert Scratch-Linien in 96-Well-Platten – Analyse von Scratch-Assays	Auf Anfrage

SARTORIUS

Simplifying Progress

Clarity from Complexity

The Incucyte® CX3 Live-Cell Analysis System allows you to study complex 3D models over time in a physiologically relevant environment, offering unmatched throughput.

- Continuous, long-term imaging using spinning disk confocal, wide-field fluorescence, HD phase and brightfield imaging
- Monitor up to six 96-well plates in parallel
- Multiplex with up to three fluorescence channels

 www.sartorius.com/incucyte-cx3

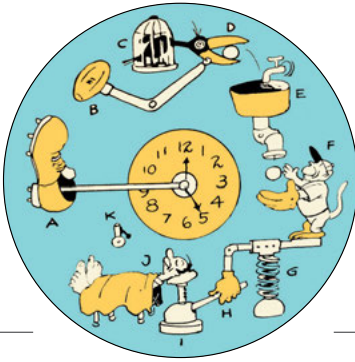
Specifications subject to change without notice. *2025. All rights reserved. Incucyte® and all names of Sartorius products are registered trademarks and the property of Sartorius AG.



Live-Cell-Imaging-Systeme

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BILDRATE PRO SEKUNDE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Nanolive Tolochenaz, Schweiz www.nanolive.com Kontakt: Tel. +41 21 353 0600 lookinginsidelife@nanolive.ch	3D Cell Explorer	--	– Label-freies Imaging – Keine Phototoxizität und kein Ausbleichen – Kompakt und günstig	Auf Anfrage
Nikon Europe Düsseldorf www.nikon.com Kontakt: Tel. +49 211 94 14 888 nikoninstruments.us@nikon.com	Eclipse Ti2-E	Je nach Kamera, bis zu 500 fps bei 3.200x3.200 Pixel	– Großes Sehfeld – Beobachtungsoptik mit großem Durchmesser – Optimierter Fokus	Auf Anfrage (je nach Ausstat- tung)
	Eclipse Ji	Je nach Kamera, bis zu 500 fps bei 3.200x3.200 Pixel	– Automatisierte Bedienung des Mikroskops mit KI – Beschleunigte Datenanalyse bei Einzelzellen oder Zellpopulationen – Verbesserte Flexibilität und Skalierbarkeit	Auf Anfrage (je nach Ausstat- tung)
OMNI Life Science Bremen www.ols-bio.de Kontakt: Tel.: + 49 421 276 169 0 info@ols-bio.de <i>Hersteller: Agilent Techno- logies</i> <i>Hersteller: IDEA Bio-Medical</i> <i>Hersteller: InnoME</i>	xCELLigence RTCA eSight	--	– Kombiniert Live-Cell-Imaging mit Echtzeit-Impedanzmessung für quantitative Messung von Zellzahl, Morphologie, Adhäsion, Migration, Sphäroiden und mehr – 3 Fluoreszenzkanäle plus Hellfeld – Parallele Analyse von bis zu fünf 96-Well-Platten	Auf Anfrage
	WiScan Hermes	>10 Bilder pro Sekunde	– High-Content/High-Throughput-Screening-Mikroskop für schnelle, hochqualitative Bildaufnahme, 24/7-Betrieb möglich – Bis zu 7 Fluoreszenzkanäle plus Hellfeld – Unterstützt Luft- und Ölobjektive mit 2x- bis 60x-Vergrößerung und 100 Nanometer Auflösung	Auf Anfrage
	zenCELL owl	--	– Kompaktes Inkubator-Mikroskop (10,5 cm x 18 cm x 18 cm) für Live-Cell-Imaging in Standard-Zellkulturplatten – 24 unabhängige Kameras erstellen Hellfeld-Scans für parallele Analysen von bis zu 24 Wells der Zellkultur in Echtzeit – Platzsparend, bedienerfreundlich und aus der Ferne abrufbar	Auf Anfrage
Revvity Hamburg www.revvity.com Kontakt: Tel. +49 0800 0006679	Opera Phenix Plus High-Content Screening System	100 fps	– Konfokal und Weitfeld – Laser-Illumination – Optionaler On-board-Liquid-Handler	Ab 610.000,- (inkl. Wasser-Immer- sions-Objektiv)
	Operetta CLS High- Content Analysis System	100 fps	– Konfokal und Weitfeld – LED-Illumination – Optional mit KI-basierter Bildanalyse	Ab 380.000,- (inkl. Wasser-Immer- sions-Objektiv)
Sartorius Göttingen www.sartorius.com Kontakt: Tel. +49 551 3080 info@sartorius.com	Incucyte SX1	--	– Günstigstes Incucyte-Modell	Auf Anfrage
	Incucyte S3	--	– 2 Farben (Grün/Rot) plus HD-Phase – 6 Positionen für Gefäße	Auf Anfrage
	Incucyte SX5	--	– Bis zu fünf Farben plus HD-Phase – 6 Positionen für Gefäße	Auf Anfrage
	Incucyte CX3	--	– Konfokales Incucyte für 3D-Zellkulturen	Auf Anfrage
Synentec Elmshorn www.synentec.com Kontakt: Tel. +49 4121 4631113 info@synentec.com	CELLAVISTA 4	Bis zu 40	– Automatisiertes Zellkulturmikroskop für den Hochdurchsatz, einfach in Automation integrierbar, schnelle Messung der Multiwellplatten mit minimaler Zeit außerhalb des Inkubators – Integrierte High-Content-Zellanalyse-Software – LEDs statt Laser verringern Phototoxizität und Lichtschäden	Auf Anfrage (je nach Konfigu- ration)
	NYONE	Bis zu 40	– Automatisiertes Zellkulturmikroskop für mittleren Durchsatz mit kleinem Platzbedarf – Mit integrierter High-Content-Zellanalyse-Software – Schnelle, präzise Messung der Multiwellplatten verkürzt die Zeit außerhalb des Inkubators – LEDs statt Laser verringern Phototoxizität und Lichtschäden	Auf Anfrage (je nach Konfigu- ration)
	myrImager	50	– Video-optisches Wirkstoffscreening für Langzeit- und Akutmessungen mit einer Bildgebung von 48 Proben (Gewebe) in 60 s – Kontraktionskinetik (Kraft-Zeit-Kurven) für funktionelle IC50/EC50-Studien; Funktionsanalyse von kontraktilem Gewebe – Einfache Integration in einen Standard-Inkubator für chronische 24/7-Langzeitmessungen seltener Ereignisse mit benutzerfreundlicher externer Kontrolle zur Vermeidung von Kontaminationen	Auf Anfrage (je nach Konfigu- ration)



Neue Produkte

DIGITALES LABOR

Schnittstelle

Name und Hersteller:

VisioNize box 2 von Eppendorf

Technik: Die Box verbindet bis zu vier Eppendorf-Geräte und fungiert zudem als Hub für das VisioNize-sense-System. VisioNize sense nutzt Sensoren, um die Einbindung von temperaturgeführten Geräten anderer Hersteller (wie ULT-Gefrierschränke) sowie die Überwachung von Umgebungsbedingungen wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit zu vereinfachen.



Vorteile: Das kompakte Gerät dient als zentrale Schnittstelle für die digitale Anbindung unterschiedlichster Laborgeräte. Über die cloudbasierte VisioNize Lab Suite können Labormitarbeitende alle wichtigen Gerätedaten zentral erfassen, überwachen und Geräte auch aus der Ferne verwalten.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2232 418 0

www.eppendorf.com

SPETROSKOPIE

Spektralphotometer

Name und Hersteller:

UV-1900i Plus von Shimadzu

Technik: Das Instrument ist mit einer modernen Bildschirmoberfläche ausgestattet, die sich durch kontrastreiche Symbole auf dunklem Hintergrund auszeichnet. Es lässt sich mit einer integrierten Abschalt- und Weckfunktion nach Gebrauch in den Ruhemodus versetzen und vor Beginn des Labortages automatisch hochfahren.

Vorteile: Die Hardwareplattform gewährleistet eine höhere Empfindlichkeit und geringere Rauschpegel im Vergleich zu früheren Modellen. Sie ermöglicht hierdurch eine präzise Erkennung selbst bei Spurenkonzentrationen. Dank der Scan-Geschwindigkeit von bis zu 29.000 nm/min können Forschende vollständige Spektralscans in weniger als sieben Sekunden durchführen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 203 7687 0

www.shimadzu.de



PCR

ddPCR-System

Name und Hersteller:

QX700 von Bio-Rad

Technik: Das System unterstützt 7-Farben-Multiplexing und bietet für jeden 16-Well-Chip ein separates Temperaturprofil. Die zugehörigen Verbrauchsmaterialien sind auf vielseitige Anwendungen ausgelegt – vom Labormaßstab bis zu Hochdurchsatz-Experimenten für mehrere Nutzer.



Vorteile: Das Instrument ist eine All-in-one-Lösung für die digitale PCR. Es bietet vielseitige Anwendungsmöglichkeiten wie die Analyse von Kopienzahlvariationen, die Identifizierung seltener Mutationen und die absolute Quantifizierung. Das Gerät ermöglicht einen automatisierten Betrieb und liefert Ergebnisse in einem Zeitraum, der mit der qPCR vergleichbar ist.

Mehr Informationen:

Tel. +49 89 31884 177

www.bio-rad.com

TITRATION

Titratör

Name und Hersteller:

TitroLine 5000 von SI Analytics

Vertrieb: Carl Roth

Technik: Der Titratör ist optimal geeignet für gängige Säure-Base-Titrationen wie Säurekapazität und Stickstoff nach Kjeldahl. Nach Auswahl der gewünschten Methode aus den hinterlegten Programmen wird die Elektrode angeschlossen und danach die Start-Taste gedrückt. Die Probe wird innerhalb weniger Minuten vollautomatisch titriert. Das Messergebnis erscheint auf dem Display.

Vorteile: Der Titratör zeichnet sich durch eine sehr gute technische Ausstattung und eine exakte Messgenauigkeit aus. Die Volumbereiche der Titrierungen reichen von 0,000 ml bis 9999,999 ml bei einer exakten Anzeigeauflösung von bis zu 0,005 ml.

Mehr Informationen:

Tel. +49 721 56060

www.carlroth.com





NEULICH AN DER BENCH (238): SEQUENCING BY EXPANSION (SBX)

Sequenzieren mit aufgeblasenen Nukleotiden

Seit gut zwanzig Jahren werkeln Forschende, die mittlerweile bei Roche auf der Gehaltsliste stehen, an der Sequencing-By-Expansion-Technologie. Was steckt hinter dem neuen Verfahren für die Nanoporen-Sequenzierung?

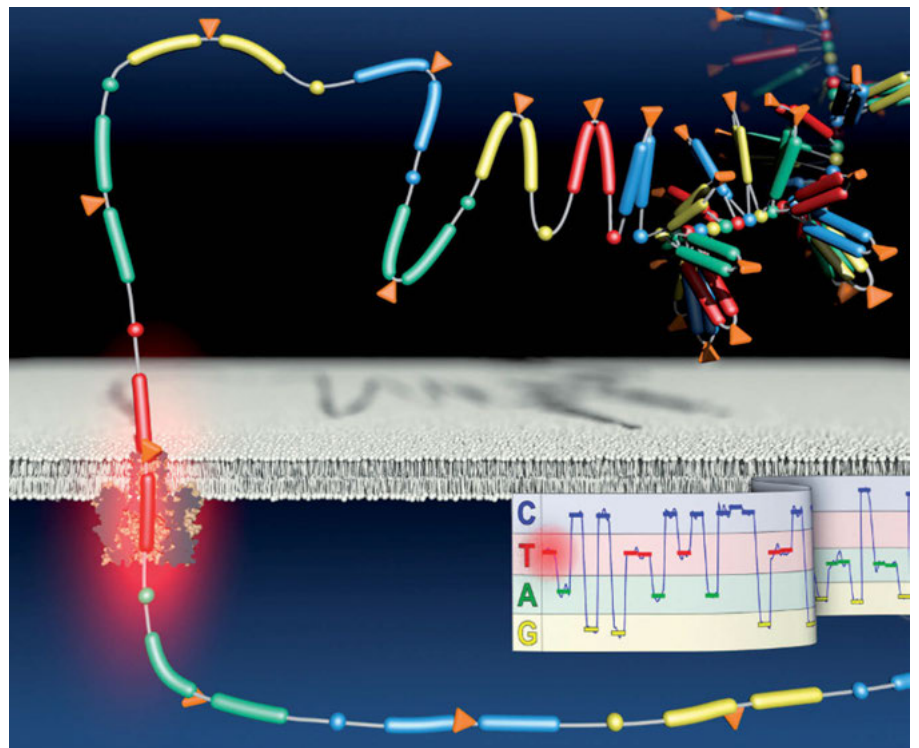
Vor fünf Jahren übernahm Roche Diagnostics das 2006 gegründete US-amerikanische Start-up Stratos Genomics, das die Sequencing-By-Expansion (SBX)-Technik ausgetüfelt hat. Aktuell baut Roche an seinem Standort im oberbayrischen Penzberg ein neues Laborgebäude für die SBX-Technologie. Anfang 2026 sollen die ersten Geräte zunächst für Forschungszwecke auf den Markt kommen. Parallel dazu kooperiert der Konzern mit den Broad Clinical Labs in Burlington (USA), um SBX auch im klinischen Alltag in der genetischen Routinediagnostik zu etablieren.

„Wenn du dich verbessern willst, so ertrage es geduldig, für töricht oder dumm gehalten zu werden.“ Mit diesem Zitat des Philosophen Epiktet startet Mark Kokoris, Mitgründer von Stratos Genomics und seit 2020 Head of SBX Technology von Roche Sequencing Solutions in Seattle (USA), die Vorstellung der neuen Methode in einem Webinar. Er spielt damit auf die Beharrlichkeit an, die man haben muss, um ein neues Verfahren nicht nur zu erfinden, sondern auch zur Marktreife zu führen.

Ausgangspunkt der SBX-Technik war eine zentrale Frage der Nanoporen-Sequenzierung: Wie kann man in der Nanopore ein eindeutiges und stabiles elektrisches Signal generieren? Bei der Suche nach Antworten kamen die Forschenden von Stratos Genomics auf die Idee, nicht nur die Messung zu verändern, sondern auch die DNA umzugestalten. Nach fast zwei Jahrzehnten Entwicklungsarbeit veröffentlichten Kokoris und Co. Anfang 2025 ihre Ergebnisse in einem Preprint (*bioRxiv*, doi.org/p595).

Expandierte DNA

Das SBX-Verfahren lässt sich in einen Synthese- sowie einen Sequenzier-Schritt unterteilen. Bei der Synthese wird die DNA in ein etwa fünfzigmal größeres Xpandomer übersetzt. Die umgewandelten Nukleotide (XNTPs) enthalten lange basenspezifische Reporterstrukturen, die in der Nanopore unterscheidbare Signale erzeugen und hierdurch eine exakte



Damit bei der Messung in der Nanopore ein definiertes Signal für jedes Nukleotid entsteht, werden diese mit verschiedenen Tricks zu kleinen „Würstchen“ aufgeplustert.

Illustr.: Roche

Identifizierung bei hohem Signal-Rausch-Verhältnis ermöglichen.

Die Herstellung der Xpandomere erfolgt zunächst auf mikrofluidischen Chips aus zyklischem Olefin. Die DNA-Vorlage wird hierzu an einen speziellen säurestabilen Primer (Extension Oligo, EO) gebunden, der über einen sogenannten Concentrator, einen Leader sowie einen Support Spacer mit dem Trägermaterial verbunden ist. Der Concentrator ist hydrophob und bewegt sich an Lipidmembranen entlang. Zusammen mit dem negativ geladenen Leader unterstützt er im Sequenzier-Schritt die Annäherung des Xpandomers an die Nanopore, sodass sich das Molekül mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit einfädelt.

Nachdem die Ziel-DNA an den Primer gebunden hat, schreibt das Enzym Xp-Synthase die DNA-Vorlage Schritt für Schritt in ein

Xpandomer um und baut dazu die entsprechenden XNTPs in dieses ein. Eine anschließende Säure-Behandlung löst die DNA-Vorlage ab und entfaltet das Molekül, damit es für die Sequenzierung lesbar ist. Zum Schluss sorgt eine Photospaltung dafür, dass das Xpandomer von der Trägerplattform abgelöst und für die Nanoporenmessung vorbereitet wird.

Nach der Synthesephase wird das Xpandomer schrittweise durch eine Nanopore geleitet, wobei jeweils nur ein Reporter – also ein einzelnes XNTP – pro Messung im Porenkanal erfasst wird. Die Messung in der Pore verläuft sehr kontrolliert. Um dies zu gewährleisten, haben die Forschenden einzelne Regionen der XNTPs so angepasst, dass sie mithilfe der Moleküle während der Messung in der Pore festzuhalten. Zudem sorgen Spannungszyklen während des Messvorgangs da-

für, dass die Xpandomere in der Pore kontrolliert gestoppt und weitergeschoben werden.

Besonders wichtig war es den Forschenden, das Sequenzier-Sensormodul wiederverwenden zu können. Dies erreichten sie mit einem (CMOS)-basierten Sensor-Array, den die 2014 von Roche übernommene US-Firma Genia Technologies entwickelt hatte. In jedem Lauf werden in dem Array Lipidmembranen und Nanoporen neu gebildet und nach dem Sequenzieren wieder ausgewaschen. Das Modul arbeitet effizient und ermöglicht durch die etwa acht Millionen parallelen Messkanäle einen hohen Durchsatz.

Aufwendige Umgestaltung

Ziemlich viel molekulare Ingenieurskunst steckt in den XNTPs. Sie bestehen aus einem symmetrisch synthetisierten Reporter-Linker (SSRT), der an beiden Enden mit einem modifizierten Nukleotid verknüpft ist und dadurch ein zyklisches Molekül bildet. Die Forschenden stellten die Verbindungen mit der Click-Chemie her und ließen hierzu eine Azid-Gruppe im Linker mit einer Alkin-Gruppe im Nukleotid miteinander reagieren.

Jedes SSRT enthält ein zusätzliches Translocation Control Element. Dieses sorgt dafür, dass der Reporter-Teil des XNTPs während der Messung in der Nanopore stabil im Porenkanal gehalten wird, bis das Signal erfasst ist. Erst ein kurzer hoher Spannungsimpuls bewegt das Molekül weiter, damit die Messung des nächsten Reporters beginnen kann. Zusätzlich integrierten die Forschenden in jedem SSRT Enhancer-Regionen mit positiv geladenen Polyaminen. Die Enhancer erleichtern die Einbindung der XNTPs und stabilisieren die Verlängerung des Strangs.

Eine der wichtigsten Veränderungen der XNTPs ist die Phosphoramidat-Bindung zwischen dem alpha-Phosphor und dem Stickstoff des Nukleotids. Ohne diese würden die XNTPs nicht in die Kette eingebaut werden. Die Bindung dient zudem als „Sollbruchstelle“, die sich gezielt mit einer Säurebehandlung spalten lässt. Das Molekül „faltet“ sich hierdurch auf, erweitert sein Rückgrat und macht die Reporter für die Sequenzierung zugänglich.

Synthase für dicke Nukleotidbrocken

„Man kann sich vorstellen, dass die meisten Polymerasen keine XNTPs mögen“, erklärt Kokoris im Webinar. Herkömmliche Polymerasen können mit den voluminösen und stark modifizierten Nukleotiden nichts anfangen. Das Team musste daher auch die Xp-Synthase neu konstruieren. Als Basis diente die Dpo4-Polymerase aus *Sulfolobus solfataricus*,



Bringt neuen Schwung in Roches Sequenzier-Business: Mark Kokoris, der Erfinder der Sequencing-By-Expansion-Technik

Foto: Roche

ricus, die zwar genug „Platz“ für die großen XNTP-Strukturen hatte, aber nur ein bis zwei XNTPs einbauen konnte.

Die Forschenden veränderten das Enzym daher durch gezielte Mutagenese. Sie führten beispielsweise aromatische Seitenketten ein, die mehr Halt am ungeladenen XNTP-Rückgrat versprachen. Heraus kam schließlich eine Xp-Synthase, die die XNTPs prozessiv und mit hoher Genauigkeit in das wachsende Xpandomer einbaut. Zusammen mit sogenannten Polymerase Enhancing Moieties (PEMs), die die Heteroduplex-Struktur während der Verlängerung zusätzlich stabilisieren, kann die Xp-Synthase Xpandomere mit einer Länge von mehreren hundert Basen synthetisieren.

Die Gruppe optimierte auch die Reaktionsbedingungen für die SBX-Technologie. Da die üblicherweise bei Polymerasen verwendeten Mg^{2+} -Ionen den Einbau der XNTP-Basen nicht unterstützen, mussten die Forschenden auf Mn^{2+} -Ionen ausweichen. Das Co-Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) setzte die Gruppe ein, um einen präziseren Einbau der XNTPs zu erreichen.

Auch die Konzentration und Auswahl der Puffersalze spielen eine wichtige Rolle. Anstelle des in der Nanoporen-Sequenzierung üblichen Kaliumchlorids verwendete das Team Ammoniumchlorid und erhielt damit deutlich bessere Signale. Darüber hinaus modifizierte es auch die Umgebung der Nanopore. Um den Durchsatz in der Nanopore zu erhöhen, nutzten die Forschenden DphPE-Lipide anstelle herkömmlicher Membranen.

Die Orientierung der von alpha-Hämolyisin gebildeten Nanopore wirkt sich ebenfalls auf die Performance aus. Zeigten die sogenannte Barrelseite des Porenproteins in Richtung der Cis-Seite der Membran und der Vestibül-Anteil

in Richtung der Trans-Seite, begünstigt dies einen hohen Durchsatz und verringert das Signalrauschen.

Nach den Angaben der Forschenden erzielt die SBX-Methode auch im Hochdurchsatz eine hohe Präzision. Für die Sequenzier-Genauigkeit geben sie einen Wert von etwa 98,3 Prozent an. Die Nanoporen-Sequenzierung von Oxford Nanopore (ONT) erreicht je nach Übersetzungssoftware einen Wert zwischen 95 und 96,8 Prozent. Während der MinION-Sequenzierer von ONT rund 50.000 Basen pro Sekunde schafft, kann SBX mit einem 8-Millionen-Poren-Array über 500 Millionen Basen pro Sekunde verarbeiten.

Ergebnis ist sofort da

Ein weiterer Vorteil von SBX: Die Auswertung erfolgt nahezu in Echtzeit. Die Signale liegen als kurze, klar getrennte Ereignisse vor und können direkt mit der Hardware analysiert werden. Algorithmen übersetzen sie zeitnah in Basenfolgen, sodass man schon während des Sequenzierens Ergebnisse erhält. Damit lassen sich Laufzeiten flexibel gestalten: „Man kann die Sequenzierung vier Minuten, 40 Minuten oder vier Stunden laufen lassen“, betont Kokoris. Forschende können also zwischen einem schnellen Überblick oder maximaler Genauigkeit wählen.

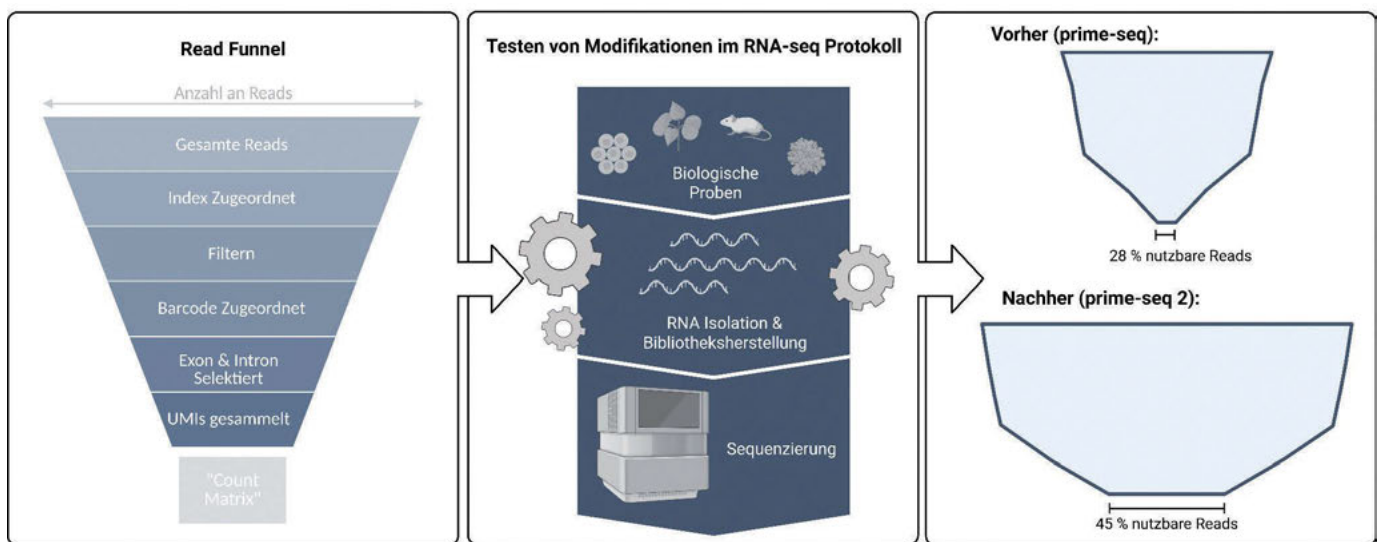
Was Roches SBX-Technik tatsächlich leistet, wird man aber erst sehen, wenn die Geräte zum Praxistest in den Sequenzierlaboren von Core-Facilitys und Dienstleistern antreten. Dort scharren die Forschenden vermutlich schon ungeduldig mit den Hufen und warten gespannt auf die neuen „Spielzeuge“ aus Penzberg.

Melanie Wellnitz



Ich kenne da einen Trick...

RNA-Seq-Trichter



Mit einer Trichter-Strategie perfektionierten Eva Briem und Felix Pförtner von der Ludwig-Maximilians-Universität München die RNA-Sequenzierung mit dem prime-seq-Protokoll.

Illustration: Felix Pförtner & Eva Briem

Die RNA-Sequenzierung (RNA-Seq) ist eine der populärsten Standardmethoden in der Biologie. Forschende setzen sie ein, wenn sie wissen wollen, welche Gene in einer Zelle oder in einem Organismus gerade aktiv sind. Genauer gesagt ist die RNA-Seq aber kein einzelnes Verfahren, sondern eher ein Werkzeugkasten, der mit vielen Varianten und Protokollen bestückt ist. Die meisten basieren auf der ursprünglichen Bulk-RNA-Seq, bei der man eine größere Menge biologischen Materials aufarbeitet und daraus die RNA extrahiert. Nach einigen weiteren Arbeitsschritten, die darauf abzielen, nur den relevanten Teil der RNA zu behalten – meist mRNA –, erstellt man aus dieser eine RNA-seq-Bibliothek, die schließlich sequenziert wird.

Aus den großen Zellmengen lässt sich viel RNA extrahieren, was die weiteren Schritte vereinfacht. Die Bulk-RNA-Seq kann aber nur Auskunft über die durchschnittliche Genexpression in dem gesamten „Zellhaufen“ geben. Ist das zu ungenau, muss man die RNA aus einzelnen Zellen extrahieren und mit der Single-

Cell-RNA-Seq (scRNA-Seq) die Genexpression in den Einzelzellen quantifizieren. Wer will, kann mit der räumlichen (spatial) RNA-Seq auch noch analysieren, wo die einzelnen sequenzierten Zellen im Gewebe ursprünglich lokalisiert waren.

Viele Zellen, weniger Fehler

Auch wenn derzeit viel von Single-Cell- und Spatial-Analysen die Rede ist, sind diese Techniken für die Beantwortung vieler biologischer Fragen gar nicht nötig. Hat man eine einigermaßen einheitliche Zellpopulation vorliegen und möchte diese mit einer anderen vergleichen, ist die Bulk-RNA-Seq nach wie vor die Methode der Wahl. Sie ist meist auch deutlich günstiger und aufgrund der größeren Mengen des eingesetzten Probenmaterials auch weniger anfällig für schwankende Messwerte.

Bleibt aber noch die Frage, welches der zahllosen RNA-Seq-Protokolle am besten zum Wunschkatalog des jeweiligen Labors passt.

Wer sich Arbeit sparen will und bereit ist, mehr Geld auszugeben, kann sich für kommerzielle Anbieter entscheiden, die Kits für die Probenvorbereitung anbieten oder die RNA-Seq von A bis Z übernehmen. Deutlich günstiger fährt man dagegen mit einem der vielen, meist von akademischen Arbeitsgruppen entwickelten, hausgemachten Protokolle. Zwischen Letzteren und kommerziellen Protokollen bestehen zwar durchaus Unterschiede. Vergleiche zeigen jedoch, dass die allermeisten Protokolle hochwertige Daten produzieren.

Entscheidend sind inzwischen vor allem die Kosten und ein einfacher Workflow. Lange Zeit war das Sequenzieren so teuer, dass die Kosten für die Herstellung der RNA-Seq-Bibliothek keine große Rolle im Gesamtpaket spielten. Allein in den vergangenen zehn Jahren sind die Sequenzierpreise aber um das Zehnfache gesunken. Forschende bauten die RNA-Seq daher immer weiter aus, um genauere Einsichten in biologische Prozesse zu erhalten. Mit den damit einhergehenden hohen Probenzahlen rückten aber auch die Kosten für die Her-

stellung der RNA-Seq-Bibliotheken stärker in den Fokus.

Nicht zuletzt um den finanziellen Aufwand pro RNA-Seq-Probe zu reduzieren, hat unsere Arbeitsgruppe an der Ludwig-Maximilians-Universität München eine optimierte Version des prime-seq-Protokolls entwickelt.

Bei prime-seq werden die mRNAs bereits beim Umschreiben in cDNA mit einem Proben-spezifischen Barcode versehen. Die Proben können danach in allen weiteren Schritten gemeinsam bearbeitet werden. Mit diesem Trick belaufen sich die Kosten für die Erstellung der RNA-Seq-Bibliothek pro Probe ungefähr auf ein Zehntel der Sequenzierkosten. Damit rückt die Qualität der RNA-Seq-Bibliothek stärker in den Fokus, da diese mit der Menge der Daten korreliert, die nach der Sequenzierung tatsächlich nutzbar sind. Am Ende zählt also nicht nur der Preis der hergestellten Bibliothek, sondern auch der Anteil brauchbarer Sequenzschnipsel (Reads) nach der Sequenzierung. Auswertbar sind nur Reads, die sich eindeutig einem bestimmten Gen zuordnen lassen, dessen Expressionslevel man messen will. In dieser Hinsicht variieren Bulk-RNA-Seq-Protokolle enorm.

Wir haben daher überlegt, wie wir die Anzahl der nutzbaren Reads maximieren können. Das Ergebnis ist eine sogenannte Trichter-Strategie, die die Prozessierung der Reads ab dem Sequenzieren als Trichter (funnel) darstellt und verdeutlicht, wie viele Reads aussortiert werden. Die Engstellen des Trichters weisen auf Probleme im jeweiligen RNA-Seq-Protokoll hin. Beim ursprünglichen prime-seq-Protokoll sind uns mit der Funnel-Strategie drei zentrale Engstellen aufgefallen.

Verlorene Reads

Das erste Problem sind weniger Reads, als man eigentlich erwarten würde. Das Sequenzieren findet auf sogenannten Flowcells statt, die in verschiedenen Größen erhältlich sind, um sie an die Zahl der benötigten Reads anpassen zu können. Hat ein Teil der DNA-Fragmente nicht die gewünschte Struktur, werden sie auf der Flowcell nicht amplifiziert oder ergeben keine validen Reads. Das reduziert die Anzahl der Reads, die mit der Flowcell maximal möglich wären.

Der zweite Engpass ist die Index-Zuweisung von prime-seq. Offensichtlich sortiert das Protokoll relativ viele Reads aus. Die Indices sind kleine DNA-Barcodes, die jede



RNA-Seq-Bibliothek erhält. Mithilfe der Barcodes lassen sich mehrere RNA-Seq-Bibliotheken mischen, gemeinsam auf einer Flowcell sequenzieren und später in den Daten wieder anhand der bekannten Index-Sequenzen trennen. Können die Indices beim Sequenzieren nicht korrekt gelesen werden, weil die DNA-Fragmente nicht die korrekte Struktur aufweisen, können die entsprechenden Reads nicht zugeordnet werden und müssen aussortiert werden.

Der dritte Schwachpunkt ist die Klassifizierung relativ vieler Reads als „intergenisch“. Das bedeutet, dass Reads einer Stelle im Genom zugeordnet werden, die zwischen bekannten Genen liegt oder außerhalb. Bei der RNA-Seq erwartet man solche Reads zunächst nicht, da die quantifizierte mRNA eigentlich nur von Genen herrühren kann. Intergenische Reads können aber zum Beispiel von der DNA der analysierten Zellen stammen. Das kann darauf hinweisen, dass die DNA im Verlauf des Protokolls nicht vollständig entfernt wurde.

Nach dieser Bestandsaufnahme haben wir viele kleine Änderungen am prime-seq-Protokoll ausprobiert und jeweils untersucht, ob damit am Ende mehr brauchbare Reads entstehen. Modifikationen, die den Anteil nutzbarer Reads erhöhten, ohne klassische Qualitätsmetriken zu beeinträchtigen, haben wir in unser neues prime-seq-2-Protokoll integriert.

Die Optimierungen fanden an allen drei Engstellen des prime-seq-Protokolls statt. Die erste betraf den DNA-Verdau. Die Reaktionsbedingungen des ursprünglichen prime-seq-Protokolls beeinträchtigen die Effizienz des Enzyms, wodurch die DNA nicht vollständig entfernt wird. Mit den verbesserten Bedingungen des prime-seq-2-Protokolls

Der Autor **Felix Pförtner** und die Autorin **Eva Briem** promovieren an der Ludwig-Maximilians-Universität München – Pförtner in Ines Hellmans Gruppe, Briem bei Wolfgang Enard. Seniorautor ihres bioRxiv-Preprints ist Enards Postdoc Daniel Richter.

wird die DNA jedoch vollständig abgebaut. Der Anteil intergenischer Reads ist hierdurch deutlich kleiner.

Im nächsten Schritt haben wir in alle verwendeten PCR-Primer Phosphorothioat (PTO)-Bindungen integriert. Studien belegen, dass PTO-Bindungen die Genauigkeit der DNA-Amplifikation erhöhen. Mit prime-seq-2 sollten daher weniger DNA-Fragmente entstehen, die von der gewünschten Struktur abweichen. Tatsächlich wirkten sich die PTO-Bindungen in den PCR-Primern positiv auf die Anzahl der sequenzierten Reads und erfolgreich zugeordneten Indices aus.

Getrimmte Adapter

Die dritte Modifikation erfolgte an der Struktur des Ligations-Adapters, der vor der Amplifikation der Sequenzier-Bibliothek an die DNA-Fragmente ligiert wird. Im klassischen prime-seq-Protokoll produziert der Adapter teilweise falsche DNA-Fragmente. Im neuen Protokoll wird dies durch kleine Veränderungen an den Enden der Adapter verhindert.

Zum Schluss haben wir die Primer und Reaktionsbedingungen der finalen Library-PCR optimiert. Dabei ging es wieder darum, möglichst nur Strukturen zu produzieren, die nutzbare Reads ergeben, und ungewollte Fragmente zu minimieren.

Mit prime-seq-2 entstehen insgesamt 60 Prozent mehr nutzbare Reads zum gleichen Preis wie mit prime-seq. Die Kosten für zehn Millionen nutzbare Reads sinken von 53 Euro auf 33 Euro (bei einem Preis von 1,50 Euro für eine Million Reads und 3,50 Euro je RNA-Seq-Probe). Unsere Gruppe nutzt prime-seq-2 für eigene Experimente und auch bei Kollaborationen. Wir sind überzeugt, dass es aktuell eines der attraktivsten Bulk-RNA-Seq-Protokolle ist, wenn man RNA-Seq-Bibliotheken selbst im Labor herstellen möchte.

Die Reagenzien und Oligonukleotid-Sequenzen für prime-seq-2 haben wir auf der Website von protocols.io veröffentlicht (doi.org/p6d6). Dort ist auch ein detailliertes Schritt-für-Schritt-Protokoll aufgeführt, mit dem sich die Methode replizieren lässt. Im Rahmen unserer Tests sind uns noch weitere interessante Eigenschaften des Protokolls aufgefallen. Mehr dazu finden interessierte Leser in unserem Preprint ([bioRxiv doi.org/p6d7](https://doi.org/p6d7)).

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt.
Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de
(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

Im Schatten der DNA

Der biografische Roman „Das verborgene Genie“ von Marie Benedict zeichnet die Stationen im Leben von Rosalind Franklin nach. Spannend aufbereitet, aber mit Bremsfaktoren.

Rosalind Franklin gilt als Paradebeispiel für den Matilda-Effekt – die Tatsache, dass wissenschaftliche Errungenschaften von Frauen häufig den Männern in ihrem Umfeld zugerechnet werden statt den eigentlichen Urheberinnen. In Franklins Fall nutzten James Watson und Francis Crick ihre Arbeit als Steilvorlage für die Entschlüsselung der DNA-Struktur. Allerdings ohne Franklins Zustimmung.

Dieses Stück Wissenschaftsgeschichte (auch nachzulesen auf *LJ* online: „Nicht nur DNA“ vom 23.07.2020) diente der US-Autorin Marie Benedict als Vorlage für ihren biografischen Roman „Das verborgene Genie“. Paperback- und E-Book-Ausgabe erschienen bereits im März 2024. Ab Oktober 2025 ist der Roman auch als Taschenbuch erhältlich, und für diejenigen, die lieber hören als lesen, gibt es auch eine Hörbuch-Version.

In Paris fühlt sie sich wohl

In flüssig zu einer Geschichte zusammengeführten Momentaufnahmen bildet Benedict drei wichtige Phasen von Franklins Leben ab, beginnend mit ihrer Zeit in Paris (1947–1950): Nach Studium und Promotion in England, wo Frauen in der Wissenschaft ein unwillkommenes Novum sind, kann Franklin in Frankreich endlich ihre Forschungsinteressen in einem inspirierenden Umfeld verfolgen. Von den Kollegen im „labo“ wird sie herzlich aufgenommen und pflegt bald einen großen Freundeskreis, mit dem sie neben der Wissenschaft das Interesse für Kultur, Politik und ausgedehnte Wandertouren verbindet. Franklin, zuvor immer Außenseiterin, fühlt sich wohl. In kurzer Zeit entwickelt sie sich zur Spezialistin für Röntgenkristallografie, mit der sie die molekulare Struktur von Kohle erforscht. Doch der familiäre Druck, nach England zurückzukehren, ist hoch; Liebeskummer kommt noch hinzu. So tritt Franklin im Jahr 1950 eine Stelle als Stipendiatin am King's College in London an.

Anstatt Kohle soll sie nun DNA untersuchen, trägt ihr neuer Chef John Randall ihr an und beschwört so einen Konflikt zwischen Franklin und Maurice Wilkins herauf, dessen Aufgabe dies vorher war. Dass Wilkins die ihm formal gleichgestellte Franklin als seine Assistentin betrachtet und diese ihm technisch haushoch überlegen ist, schürt das Feuer weiter. Zudem zwingen Randalls Ambitionen Franklin, ihre Forschung in den Dienst eines Rennens zu stellen, das sie für zutiefst unwissenschaftlich hält: Wer entschlüsselt zuerst die



Marie Benedict
(Übersetzung: Kristin Lohmann)

Das verborgene Genie
Kiepenheuer & Witsch, Köln 2024, 352 Seiten
ISBN 978-3-462-31025-2
Taschenbuch: 13,- Euro,
Paperback: 17,- Euro, E-Book: 13,99 Euro

Struktur der DNA? Franklin stürzt sich in die Arbeit, einzig unterstützt durch ihren Doktoranden Raymond Gosling. Von der Männergesellschaft am King's College ist sie weitgehend ausgeschlossen. Wilkins verlegt die Mittagspause in die nur für Männer zugängliche Cafeteria und konspiriert im Pub mit der Konkurrenz vom Cavendish Laboratory in Cambridge: Watson und Crick.

Ungeliebtes King's College

Während Franklin und Gosling der DNA-Struktur in minutiöser Arbeit Schritt für Schritt näher kommen, nehmen Watson und Crick die Abkürzung. Sie besorgen sich kurzerhand Franklins Daten und entwickeln daraus ihr DNA-Modell. Ob Franklin der Diebstahl bewusst war, ist nicht belegt – dies ist wohl einer der Punkte, an denen Benedict nach eigenen Angaben „mit einer Kombination [ihrer] Vorstellungskraft, Rechercheergebnissen und logischen Schlussfolgerungen die Lücken zwischen den bekannten Fakten [gefüllt hat]“.

Bewiesen ist dagegen, dass Franklin sich am King's College nie wohlfühlt hat. Ihr Wechsel ans Birkbeck College im Jahr 1953 ist die logische Folge. Zwar arbeitet sie dort nicht weiter an DNA, doch ihre Forschung am Tabakmosaikvirus und anderen Pflanzenviren liefert herausragende Ergebnisse, und die stiehlt niemand. Im Gegenteil, am Birkbeck findet sie endlich ein kollegiales, unterstützendes Umfeld, in dem sie ihr Talent entfalten kann – bis ihr früher Krebstod sie 1958 buchstäblich aus der Arbeit reißt.

Fachlich kritisch

„Das verborgene Genie“ startet gemächlich, bevor die Geschichte Tempo aufnimmt. Bremsfaktoren sind lange Schachtelsätze sowie die Hingabe der Autorin an historische Details, insbesondere zu Personen. Auch wenn diese das Bild der Menschen und ihrer Zeit verdichten. Zum Beispiel erwähnt Benedict an einer Stelle, dass Franklins Onkel den britischen Premierminister Winston Churchill einmal mit einer Peitsche angegriffen hat. Ist das wirklich wichtig für Franklins Karriere?

Aus Biologinnen-Sicht wird es kritisch, wenn die Autorin – studierte Juristin – versucht, fachliche Inhalte zu erklären. Das geht leider nicht immer gut. Da bestehen Proteine schon mal aus „zwanzig verschiedenen Arten von Aminosäuren“. Auch lassen die an Franklins Wissenschaft angelehnten Metaphern die Rezensentin zusammenzucken. Beispielsweise als sich die Familie der auf dem Sterbebett liegenden Franklin von ihr verabschiedet: „Ich habe das Gefühl, von meiner Familie und durch sie hindurch getragen zu werden [...], als wären sie die Basen auf den spiralförmigen Stufen der DNA und ich die Trägerin ihres genetischen Erbes in die Zukunft.“ An solchen Konstrukten haben Germanisten wohl mehr Freude als Biologinnen. Die verwenden schließlich eher die umgekehrte Variante: einfache Alltagsvergleiche, um komplexe Inhalte zu erklären.

Alles in allem liest sich das Buch dennoch gut und gibt einen interessanten Einblick in die weniger bekannten Seiten von Rosalind Franklins Leben. Auch ist für Stoff zum Weiterlesen gesorgt: In der Reihe „Starke Frauen im Schatten der Weltgeschichte“ von Marie Benedict sind fünf weitere biografische Romane erschienen, unter anderem über Einsteins erste Ehefrau Mileva Maric.

Angela Magin

Zeit zum Umdenken

Die Rassezucht zielt darauf ab, das Erbgut von Hunden zu verändern. Dabei sollten wie aber die Epigenetik nicht vergessen, ist Wissenschaftsjournalist Peter Spork überzeugt.

„Genetisch gesehen ist der Hund eigentlich immer noch ein Wolf“, zitiert Peter Spork in seinem im Kosmos-Verlag erschienenen Buch „Die Epigenetik des Hundes“ die Genetikerin Violeta Munoz-Fuentes vom Senckenberg-Forschungsinstitut in Gelnhausen. Der Unterschied im Genom beider Arten sei minimal – auch wenn man das beim Mops oder Chihuahua kaum glauben mag. Rund 350 Hunderassen erkennt der internationale Hundezüchterverein FCI (Fédération Cynologique Internationale) derzeit an: alle mit einem unverkennbaren Körperbau und spezifischen Verhaltensweisen, die die Rasse für bestimmte Aufgaben prädisponieren – sei es als Jagdhund, Hütehund oder Lawinensuchhund. Über Jahrhunderte hat der Mensch diese Merkmale durch die Auswahl geeigneter Elterntiere herausgebildet. Oder etwa doch nicht? Tatsächlich spiegeln sich viele Merkmale eben nicht wie erwartet im Hundegenom wider. Einen Erklärungsansatz dafür liefert Spork in seinem neuen Buch.

Gene sind nicht alles

Seit 1991 schreibt Spork, der Biologie, Anthropologie und Psychologie studiert hat, populärwissenschaftliche Artikel und Bücher. Die Epigenetik liegt ihm dabei besonders am Herzen, seit er vor 17 Jahren das erste Buch über den „zweiten Code“ geschrieben hat. Außerdem veröffentlicht der Wissenschaftsautor seit 2010 den Newsletter Epigenetik, und im Jahr 2017 folgte das zweite Sachbuch mit epigenetischer Ausrichtung: „Gesundheit ist kein Zufall“.

Zu Beginn seines neuen Buch referiert Spork eine Studie aus dem Jahr 2022, in der die Genetikerin Elinor Karlsson von der Harvard University mit Kollegen die Genome von 2.155 Hunden miteinander verglich. Das Ergebnis überraschte nicht nur die Fachwelt: Lediglich neun Prozent der rasse typischen Wesensmerkmale eines Hundes sind auf Genvarianten zurückzuführen. Dazu, so Spork, seien selbst diese neun Prozent keine rasse typischen Genvarianten, sondern vermutlich solche, die bereits entstanden waren, als der Hund zum Haustier wurde. Die Schlussfolgerung der Studie: Rassetypisches Verhalten von Hunden ist kein Ausdruck von rasse typischen Genvarianten.

Über 200 Jahre Rassehundezucht spiegeln sich also weit weniger im Genom der Tiere wider als gedacht, und doch sind Unterschiede zwischen den Rassen unverkennbar da. Zum Glück lassen sie sich auch anders erklären. Denn insbesondere bei komplexen

Merkmale wie Verhalten spielt häufig die Epigenetik eine Rolle: Veränderungen an der DNA in Form von Methylierungen oder in der Packungsdichte des Chromatins. Und damit kommt die direkte Verbindung zur Umwelt ins Spiel. Für den Hund bedeutet das laut Spork: Rassetypisches Verhalten entsteht durch rasse typische Umwelten, also indem Hunde in der Zucht über Generationen immer ähnlichen Lebensbedingungen ausgesetzt werden, um sie für die immer gleichen Aufgaben auszubilden.

Mit „Die Epigenetik des Hundes“ hat Spork ein solides, populärwissenschaftliches Sachbuch geschrieben, das die Grundlagen der Molekularbiologie und der epigenetischen Regulation anschaulich erklärt und auch auf neue Erkenntnisse der Forschung eingeht. Der Autor stellt verschiedene Studien vor, die zeigen, wie sich epigenetische Schalter – und darüber das gesamte genetische Programm der Zelle – durch eine Veränderung der Umwelt beeinflussen lassen. Dies illustriert er unter anderem mit einem Exkurs, wie Epigenetik dazu beiträgt, dass sich eineiige Zwillinge trotz gleicher Erbsubstanz unterschiedlich entwickeln.



Peter Spork:

Die Epigenetik des Hundes

Kosmos Verlag, Stuttgart 2025, 152 Seiten

Hardcover: 25,- Euro

(ISBN-13: 978-3-440-18039-6)

E-Book: 20,99 Euro

(ISBN: 978-3-440-51165-7)

Überhaupt schweift Spork gerne zum Menschen ab. Etwa auch, wenn er darüber schreibt, dass die durch Umwelteinflüsse ausgelösten epigenetischen Veränderungen mit der Zeit zunehmen – eine Erkenntnis, die zur Entwicklung der epigenetischen Uhr durch den US-Amerikaner Steve Horvath geführt hat. Demnach lasse sich aus dem Methylierungsgrad ausgewählter Genomregionen das biologische Alter eines Lebewesens abschätzen. Zwar sei die Methode zur Datierung des Lebensalters von Hunden derzeit noch zu ungenau, aber sie macht andere Versprechungen: So soll beim Menschen das biologische Alter im Gegensatz zum Lebensalter eine Aussage darüber erlauben, wie gesund man bisher gelebt hat. Und von dort sei es nur noch ein kleiner Schritt zur Idee, den Alterungsprozess durch Abspaltung von Methylgruppen rückgängig zu machen.

Die Umwelt spielt mit

In einem weiteren Kapitel beschäftigt sich Spork mit der Vererbung epigenetischer Veränderungen, über die der Nachwuchs Informationen über die Umwelt erhält, in die er geboren wird. Insbesondere bei kurzlebigen Arten ist das sinnvoll, beim langlebigen Menschen jedoch eher unwahrscheinlich – wodurch sich gewisse Probleme ergeben (können). So haben Studien gezeigt, dass sich traumatische Erfahrungen teils über mehrere Generationen hinweg auswirken können, obwohl die belastenden Umstände nicht länger bestehen. Wie dies möglich ist, obwohl der epigenetische Code bei der Bildung der Keimzellen sowie kurz nach der Befruchtung gelöscht wird, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Die für den Hundefreund aus Sporks Sicht frohe Botschaft: Epigenetische Prozesse lassen sich beeinflussen und bei Bedarf auch umkehren. Konkrete Ratschläge kann (und will) das Buch aber keine geben. Wie Spork richtig erklärt, wissen wir heute zwar, dass die Umwelt das Epigenom verändert, aber nicht, wie sich dies gezielt nutzen ließe. Handlungsempfehlungen bleiben daher auf dem Boden solider Tatsachen: Gesunde Ernährung, viel Bewegung, soziale Kontakte und wenig Stress seien die Formel für ein gutes Leben – beim Hund wie beim Menschen. Vor diesem Hintergrund ist auch Sporks abschließende Aufforderung zu verstehen: „Versuchen Sie nicht, Ihren Hund zu ändern, sondern ändern Sie, wie er lebt.“

Larissa Tetsch

Kongresse, Tagungen, Symposia

2025

17.10.–21.10.2025 Berlin
ESMO Congress 2025 (European Society For Medical Oncology) |
 Info: www.esmo.org/meeting-calendar

21.10.2025 Oberschleißheim
LGL Campus: Gene, Stress und die innere Uhr – Wie Stresshormone unsere Gene kontrollieren | Info: www.lgl.bayern.de/fort_weiterbildung

22.10.–24.10.2025 Leipzig
Deutscher Kongress für Laboratoriumsmedizin 2025 | Info: <https://laboratoriumsmedizin-kongress.de>

22.10.–25.10.2025 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Organoids – Model Organism Development and Discovery in 3D |
 Info: www.embl.org/events



Termine 2025

22.10.2025, 20:00 Uhr: Hamburg
 (Laeiszhalle - Kleiner Saal)

23.10.2025, 20:00 Uhr: Nürnberg
 (Deutsches Museum)

28.10.2025, 20:00 Uhr: Osnabrück
 (Lagerhalle e.V.)

6.11.2025, 20:00 Uhr: Kassel
 (Filmpalast)

12.11.2025, 20:00 Uhr: Berlin
 (Zeiss-Großplanetarium)

12.11.2025, 20:00 Uhr: Köln
 (Gebäude 9)

15.11.2025, 20:00 Uhr: Düsseldorf
 (Robert-Schumann-Saal)

18.11.2025, 18:00 Uhr: Wuppertal
 (Pina Bausch Zentrum „under construction“)

18.11.2025, 20:30 Uhr: Hamburg
 (Uebel & Gefährlich)

26.11.2025, 20:00 Uhr: Stuttgart
 (Delphi Arthouse Kino)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

24.10.–27.10.2025 Köln
Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
 Info: www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com

26.10.–29.10.2025 Heidelberg
50 Years of Cell Biology: The Heart of Life Sciences – Past, Present and Future – International Meeting of the German Society for Cell Biology |
 Info: www.zellbiologie.de/dgz-international-meeting-2025

27.10.2025 Berlin
Leopoldina Symposium: Neurotechnologie zwischen Vision und Verantwortung: Ethik, Risiken und Governance | Info: www.leopoldina.org/neurotechnologie

27.10.–28.10.2025 Berlin
4th International Conference on Microbiology and Infectious Diseases |
 Info: <https://microbiology-infectious.averconferences.com>

28.10.–29.10.2025 Jena
Aging and Microbiome Conference |
 Info: <https://amc25.leibniz-fli.de>

3.11.–5.11.2025 Weimar
CellCommSummit 2025 – 28th Meeting on Signal Transduction |
 Info: <https://sigtrans.de/meeting-2025>

3.11.–5.11.2025 Wien (AT)
BIO-Europe 2025: Where Biotech Meets Partnerships – Digital Partnering | Info: <https://informaconnect.com/bioeurope>

4.11.2025 Frankfurt/M.
Smart Proteins: Der Summit für alternative Proteinquellen |
 Info: <https://dfvcg-events.de/smart-proteins>

6.11.–7.11.2025 Berlin
1st European Animal Research Association (EARA) Conference: Shaping the Future of Animal Research Communication | Info: www.eara.eu/eara-conference-2025

11.11.–14.11.2025 Heidelberg/Online
EMBL Conference: Cancer Genomics |
 Info: www.embl.org/events

KAISERSLAUTERN

Montag, 20. Oktober 2025, 17:15 Uhr
Antrittsvorlesung, Rheinland-Pfälzische Technische Universität Kaiserslautern-Landau (RPTU), FB Biologie, Raum 52-207

Michelle Gehringer (Kaiserslautern): Ancient Influencers: How Cyanobacteria changed the wO₂rd



Vor etwa 2,4 Milliarden Jahren spielte sich im späten Archaikum eine Veränderung der Erdatmosphäre ab, die entscheidend für die weitere Entwicklung des Lebens auf der Erde war: Der Sauerstoffgehalt stieg dramatisch an und ersetzte das bis dahin vorherrschende Methan. Forschende gehen davon aus, dass der Sauerstoff von frühen Fotosynthese-betreibenden Cyanobakterien produziert wurde. Die Mehrheit der Cyanobakterien entwickelte sich aber schon weit vor dem großen Sauerstoff-Ereignis, vor etwa 3,2 bis 2,8 Milliarden Jahren. Warum stieg der Sauerstoffgehalt dann erst so viel später an? Was die Verfügbarkeit von Nährstoffen wie Stickstoff, Eisen und Phosphat damit zu tun haben könnte und wie Forschende die urzeitlichen Bedingungen für Wachstumsversuche mit modernen Cyanobakterien simulieren, erläutert **Michelle Gehringer** in ihrer Antrittsvorlesung am **20. Oktober** in Kaiserslautern.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine

12.11.2025 Augsburg
Lab-Supply Augsburg: Regionale Fachmesse für instrumentelle Analytik, Labortechnik, Laborchemikalien und Life Science | Info: www.lab-supply.info/besuchen/augsburg

12.11.–14.11.2025 Düsseldorf
BMFZ Meeting 2025: 6th Symposium on Neurodegenerative Diseases – Amyloids, Prions, Clinical Trials and Biomarkers | Info: www.ipb.hhu.de/duesseldorf-juelich-symposium

12.11.–14.11.2025 Quedlinburg
Young Scientists Meeting (YSM) at the Julius Kühn Institute | Info: <https://tagung.julius-kuehn.de/ysm>

17.11.–20.11.2025 Düsseldorf
Medica 2025 (Messe) |
 Info: www.medica.de

18.11.–21.11.2025 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Cell Biology of the Nucleus |
 Info: www.embl.org/events

19.11.–21.11.2025 Hamburg
2nd Young Researchers Symposium on Magnetoreception and Navigation in Animals | Info: www.sfb1372.de/young-researchers-symposium

20.11.2025 Online
47th Plant Science Seminar of the European Plant Science Organisation (EPSO) |
 Info: <https://epsoweb.org/all-events/eps0-47th-plant-science-seminar>

21.11.2025 Frankfurt/M.
6th Day of Immune Research of Fraunhofer CIMD (Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases) | Info: www.cimd.fraunhofer.de/en/events/immunology-day-2025.html

24.11.–26.11.2025 Düsseldorf/Neuss
PharmaLab Congress and Exhibition – Analytics, Bioanalytics and Microbiology | Info: www.pharmalab-congress.com

25.11.–30.11.2025 Hannover
33. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin: Kleine Wahrnehmungen – große Welle |
 Info: <https://dgs-m-kongress.de>

27.11.2025 Berlin
6. BfR-Symposium „Lebensmittel-assoziierte Viren“ | Info: www.bfr-akademie.de/deutsch/veranstaltungen/viren2025.html

2.12.–3.12.2025 Freiburg
1st International Symposium on „Advances in Single-Cell Technologies“ | Info: www.uniklinik-freiburg.de/single-cell-technologies.html

2.12.–3.12.2025 Online
Cancer Cell Plasticity: Cracking the Code of Adaptation and Survival – Conference of the European Association for Cancer Research (EACR) | Info: <https://eacr.org/conference/cancer-cell-plasticity2025>

3.12.–4.12.2025 Online
Boom or Doom? Taxonomy in the 21st Century – 1st International Online Conference on Taxonomy | Info: <https://sciforum.net/event/IOCTX2025>

13.12.2025 Bern (CH)
2nd Joint Meeting AG Lymphome / Swiss Bone Marrow Pathology Group | Info: <https://sgpath.ch/customer/files/412/AGLY-SBMPG-Joint-Meeting-25.pdf>

16.12.2025 Oberschleißheim
LGL Campus: Starke Pflanzen im Klimawandel – Wie machen wir unsere Pflanzen fit für stressige Zeiten? | Info: www.lgl.bayern.de/fort_weiterbildung/veranstaltungen/index.htm

2026

11.2.–12.2.2026 Zürich (CH)
The Complexity of Life: From Molecular Assemblies to Networks – LS2 Annual Meeting 2026 | Info: www.swissbiotech.org/listing/ls2-annual-meeting-2026

11.2.–13.2.2026 Freiburg
From Genes to Conservation: Building the European Genetic Monitoring network – FRIAS (Freiburg Institute for Advanced Studies) Conference | Info: <https://uni-freiburg.de/frias/genmon>

16.2.–19.2.2026 Heidelberg/Online
EMBL Conference: The New Cardiology – Engineering, Vascular and Molecular Insights | Info: www.embl.org/events

18.2.–21.2.2026 Berlin
37. Deutscher Krebskongress | Info: www.deutscher-krebskongress.de

24.2.–25.2.2026 Berlin
Modern Molecular Methods in Biotechnology: Perspectives for Research and Applications – Expert Forum of the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety Germany (BVL) | Info: www.bvl.bund.de/mmmb2026

24.2.–27.2.2026 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Collectivity in Living Systems – Emergence, Function and Evolution | Info: www.embl.org/events

2.3.–5.3.2026 Genf (CH)
Keystone Symposia: Epigenetics and Gene Regulation in Health and Disease – Linking Basic Mechanisms with Therapeutic Opportunities | Info: www.keystonesymposia.org/conferences/conference-listing/meeting/C12026

10.3.–13.3.2026 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: AI and Biology | Info: www.embl.org/events

11.3.–13.3.2026 Freiburg
NK & ILC Symposium 2026 – German Society for Immunology (DGfI) | Info: <https://nk-symposium.org>

11.3.–13.3.2026 Münster
German Conference on Synthetic Biology (GCSB 2026) | Info: <https://gcsb2026.de>

11.3.–14.3.2026 Davos (CH)
20th World Immune Regulation Meeting – Immune Activation, Effector Functions and Immune Tolerance with a special focus on Allergy and Autoimmunity | Info: www.wirm.ch

17.3.–20.3.2026 Düsseldorf
11th German Pharm-Tox Summit – 92. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) | Info: <https://gpts-kongress.de>

17.3.–20.3.2026 Heidelberg
35th Annual Meeting of the Society for Virology | Info: <https://virology-meeting.de>

17.3.–20.3.2026 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Cellular Mechanics of Symbiosis – Sensing Friend From Foe | Info: www.embl.org/events

22.3.–25.3.2026 Berlin
Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology 2026 (VAAM) | Info: <https://vaam-kongress.de>

23.3.–26.3.2026 Freiburg
2nd International Symposium on „Dynamic Organization of Cellular Protein Machineries“ (SFB 1381) | Info: www.sfb1381.uni-freiburg.de/symposium2026

24.3.–27.3.2026 München
analytica 2026 – Weltleitmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica conference | Info: <https://analytica.de>

26.3.–28.3.2026 Mosbach (Baden)
77. Mosbacher Kolloquium: More than Lipidic Barriers – New Horizons in Membrane Biology | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

8.4.–10.4.2026 Berlin
15th Symposium of the Young Physiologists | Info: www.jp2026.de

21.4.–22.4.2026 Leipzig
German Biotech Days 2026 | Info: www.german-biotech.day/dbt26.html

27.4.–30.4.2026 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Sex Differences in Health and Disease | Info: <https://s.embl.org/ees26-07>

27.4.–30.4.2026 Hannover
Keystone Symposia: Closing the Diversity Gap in Global Genomics, Medicine & Population Health | Info: www.keystonesymposia.org/conferences/conference-listing/meeting/D22026

9.5.–15.5.2026 Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Single-Cell Genomics | Info: www.grc.org/single-cell-genomics-conference/2026

16.5.–22.5.2026 Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Cell Death | Info: www.grc.org/cell-death-conference/2026

International Symposium Dynamic Organization of Cellular Protein Machineries March 23-25, 2026 Freiburg im Breisgau, Germany



Keynote Speaker: Michael N. Hall (Basel)

Confirmed External Speakers:

Morgan Beeby (London)	Heidi McBride (Montreal)
Agnieszka Chacińska (Warsaw)	Melanie McDowell (Frankfurt)
Tim Clausen (Wien)	Torsten Ochsenreiter (Bern)
Ben Engel (Basel)	Jacob Piehler (Osnabrück)
Helge Ewers (Berlin)	Matthias Rief (München)
Julia Fritz-Steuber (Stuttgart)	Sebastian Schuck (Heidelberg)
Johannes Herrmann (Kaiserslautern)	Katja Sträßer (Gießen)
Thomas Langer (Köln)	Sharon Tooze (London)
Edward Lemke (Mainz)	

Scientific Organizing Committee:
 Sonja-Verena Albers, Thorsten Hugel, Hans-Georg Koch,
 Claudine Kraft, Chris Meisinger, Nora Vögtle



SCAN ME

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Info and registration:
www.sfb1381.uni-freiburg.de/symposium2026

19.5.–22.5.2026 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Cellular
Mechanisms Driven by Phase Separa-
tion | Info: www.embl.org/events

21.5.–22.5.2026 Berlin
Deutscher Labortag 2026: 70 Jahre
Berufsverband Deutscher Labor-
ärzte – Labor: Schlüsselfach der
Medizin | Info: www.bdlev.de/veranstaltungen/2736266/2026/05/21/deutscher-labortag-2026.html

23.5.–29.5.2026 Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar & Con-
ference on Salt and Water Stress in
Plants | Info: www.grc.org/salt-and-water-stress-in-plants-conference/2026

27.5.–29.5.2026 Heidelberg/Online
EMBL Conference: BioMalPar XXII –
Biology and Pathology of the Malaria
Parasite | Info: www.embl.org/events

30.5.–5.6.2026 Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar & Con-
ference on Signal Transduction by
Engineered Extracellular Matrices |
Info: www.grc.org/signal-transduction-by-engineered-extracellular-matrices-conference/2026

6.6.–12.6.2026 Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar & Con-
ference on Chemotactic Cytokines |
Info: www.grc.org/chemotactic-cytokines-conference/2026

Workshops

2025

15.10.–16.10.2025 Berlin
3rd Workshop „One Health and
Zoonotic Viruses“ – Zoonotic Virus
Transmission and One Health |
Info: <https://onehealth.g-f-v.org>

16.10.2025 Hamburg
Droplet Digital PCR World On Tour |
Info: <https://info.bio-rad.com/droplet-digital-pcr-world-on-tour-emea-2025.html>

28.–30.10.2025 Heidelberg/Online
EMBO Workshop: The EpiTranscripto-
me | Info: www.embl.org/events

30.10.2025 Basel (CH)
Droplet Digital PCR World On Tour |
Info: <https://info.bio-rad.com/droplet-digital-pcr-world-on-tour-emea-2025.html>

4.11.–7.11.2025 Heidelberg/Online
EMBO Workshop: The Mobile Ge-
nome – Genetic and Physiological
Impacts of Transposable Elements |
Info: www.embl.org/events

20.11.2025 Frankfurt/M.
Fraunhofer ITEM Workshop: Alterna-
tives to Animal Testing | Info:
www.item.fraunhofer.de/en/events

20.11.–21.11.2025 Erlangen
Viral Vectors for Gene Therapy and
Vaccination – jGfV-Workshop |
Info: <https://g-f-v.org/events>

25.11.–27.11.2025 Wien (AT)
EMBO Workshop: Plant Evolution –
From Origins to Diversification on
Land | Info: www.embo.org/events

2.12.–5.12.2025 Heidelberg/Online
EMBO Workshop: Computational
Structural Biology | Info: www.embl.org/events

2026

4.3.–6.3.2026 Bamberg
6. Spring School of the Deutschen Ge-
sellschaft für Immunogenetik (DGI) für
MTL und alle Mitarbeitenden im Be-
reich des technischen Laboratoriums
dienstes | Info: www.immunogenetik.de/index.php/veranstaltungen

15.3.–20.3.2026 Ettal
Spring School of the German Society
for Immunology (DGfI) | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie>

21.4.–24.4.2026 Heidelberg/Online
EMBO Workshop: Brain (epi)ge-
nome | Info: www.embl.org/events

27.4.–30.4.2026 München
EMBO Workshop: Advances in Stroke-
Immunology – From Molecular
Mechanisms to Clinical Translation |
Info: www.embo.org/events

13.5.–15.5.2026 Online
EMBO Workshop: Building Networks
– Engineering in Vascular Viology |
Info: www.embl.org/events

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

15.10.–16.10.2025 Online
Lab-Academy-Kurs: ELISA –
Assaydevelopment und Validierung |
Info: www.lab-academy.de

1.12.2025–28.2.2026 Online
Springer-Kurs: Biochemie 2 f. Labor-
fachkräfte (3 Mon./10-15h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.12.2025–31.3.2026 Online
Springer-Grundlagenkurs: Biochemie
und Zellbiologie für Laborfachkräfte
(4 Monate/10-15h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

BIOTECHNOLOGIE

25.11.–27.11.2025 Berlin
Springer-Zertifikatskurs: 1x1 der
Verfahrenstechnik | Info:
www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

20.10.–10.11.2025 Online
Springer-Kurs: Grundlagen in der
Massenspektrometrie (3 x montags/
je 3 h) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

17.11.–1.12.2025 Online
Springer-Kurs: HILIC, SFC und weitere
polare Trenntechniken (3 x montags/
je 3 h) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

17.11.–1.12.2025 Online
Springer-Kurs: HILIC, SFC und
Other Polar Separation Techniques
(3 x montags/je 3 h) | Info:
www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

24.11.2025 Online
LifeScience-Akademie:
HPLC leicht gemacht |
Info: www.lifescience-akademie.de

25.11.2025 Online
LifeScience-Akademie: HPLC-Metho-
den erfolgreich entwickeln – Effizi-
ente Strategien f. verlässliche Analy-
sen | Info: www.lifescience-akademie.de

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

25.11.2025 Online
LifeScience-Akademie: HPLC-
Strategien für den Erfolg: Effiziente
Fehlerbehebung und methodische
Optimierung |
Info: www.lifescience-akademie.de

26.11.2025 Online
LifeScience-Akademie: HPLC-
Fehleranalyse – Lösungen für
eine störungsfreie Trennung |
Info: www.lifescience-akademie.de

27.11.2025 Online
LifeScience-Akademie: Massen-
spektren richtig interpretieren –
Ein Leitfaden für Laborprofis |
Info: www.lifescience-akademie.de

IMMUNOLOGIE

17.10.2025 Online
Lab-Academy-Crashkurs:
Therapeutische Antikörper |
Info: www.lab-academy.de

14.11.2025 Online
Lab-Academy-Crashkurs:
Immunbiologische Methoden |
Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

27.10.–31.10.2025 Online
EMBL-EBI Virtual Course:
Structural Bioinformatics |
Info: www.ebi.ac.uk/about/events

3.11.–5.11.2025 München
NGS Epigenomics Workshop:
Exploring DNA Methylation and
Chromatin Landscapes with Next-
Generation Sequencing Data |
Info: www.ecseq.com

10.11.–14.11.2025 Heidelberg
EMBL Course: Hands-on
Flow Cytometry – Learning By
Doing! | Info:
<https://s.embl.org/cyt25-01>

17.11.–21.11.2025 Hamburg/Online
EMBL Course: Solution Scattering
From Biological Macro-
molecules | Info:
<https://s.embl.org/sbm25-01>

KARRIERE

28.10.2025 Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur – Nur für Frauen! |

Info: www.dhvseminare.de

28.10.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Prüfungsge-
 staltung im Zeitalter von ChatGPT –
 Chancen und Herausforderungen** |

Info: www.dhvseminare.de

30.10.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Juniorprofes-
 sur und Tenure-Track-Professur kom-
 pakt – Rechte, Pflichten und Perspek-
 tiven** | Info: www.dhvseminare.de

4.11.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung
 auf eine Professur** |

Info: www.dhvseminare.de

6.11.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Prüfungsrecht-
 liche Anforderungen bei digitalen
 Prüfungen – Der Chatbot ChatGPT,
 Digitalisierung und künstliche Intel-
 ligenz** | Info: www.dhvseminare.de

7.11.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Berufungs-
 verhandlungen an Medizinischen
 Fakultäten** | Info: www.dhvseminare.de

13.11.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Verhandlun-
 gen bei Erstberufungen** |

Info: www.dhvseminare.de

17.11.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Die
 Professur – Rechte und Pflichten** |

Info: www.dhvseminare.de

20.11.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Berufung an
 Hochschulen f. Angewandte Wissen-
 schaften** | Info: www.dhvseminare.de

26.11.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Neu auf der
 Professur – Die ersten Schritte
 erfolgreich meistern** |

Info: www.dhvseminare.de

28.11.2025 Online
**DHV-Online-Seminar: Berufung
 auf eine Juniorprofessur oder
 Tenure-Track-Professur W 1** |

Info: www.dhvseminare.de

LABOR-MANAGEMENT

15.10.2025 Online
**Klinkner-Seminar: Effiziente
 Labororganisation durch zentrales
 Laborinformationsmanagement-
 system (LIMS)** |

Info: www.klinkner.de

17.10.2025 Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: Negotiation for
 Scientists (Part 2)** | Info:
[www.embolableadership.org/course/
 negotiation-for-scientists](http://www.embolableadership.org/course/negotiation-for-scientists)

28.10.–30.10.2025 Leimen
**EMBO Laboratory Management
 Course: EMBO Lab Leadership
 for Postdocs** | Info:
[www.embolableadership.org/course/
 embolableadership-postdocs](http://www.embolableadership.org/course/embolableadership-postdocs)

4.11.2025 Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: Design Principles for
 Schematic Figures** |

Info: [www.embolableadership.org/
 course/applying-design-
 principles-to-schematic-figures/](http://www.embolableadership.org/course/applying-design-principles-to-schematic-figures/)

4.11.–6.11.2025 Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: EMBO Lab Leadership
 for Group Leaders** | Info:
[www.embolableadership.org/course/
 embolableadership-group-leaders](http://www.embolableadership.org/course/embolableadership-group-leaders)

11.11.–13.11.2025 Leimen
**EMBO Laboratory Management
 Course: EMBO Lab Leadership
 for Postdocs** | Info:
[www.embolableadership.org/course/
 embolableadership-postdocs](http://www.embolableadership.org/course/embolableadership-postdocs)

18.11.–21.11.2025 Leimen
**EMBO Laboratory Management
 Course: EMBO Lab Leadership
 for Group Leaders** | Info:
[www.embolableadership.org/course/
 embolableadership-group-leaders](http://www.embolableadership.org/course/embolableadership-group-leaders)

20.11.–21.11.2025 Essen/Online
**Springer-Crashkurs Vertragsmanage-
 ment für Ingenieure, Techniker
 und Naturwissenschaftler** |

Info: [www.springernature.com/de/
 springer-campus/zertifikatskurse/](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/)

20.11.–21.11.2025 Online
**Klinkner-Seminar: Laborteams
 erfolgreich motivieren und führen** |

Info: www.klinkner.de

BASEL

Donnerstag, 16. Oktober 2025, 12:15 Uhr
*Cell Biology Lecture Series: Seminar, Biozentrum,
 Spitalstrasse 41, Lecture Hall U1.131*

Christian Ungermann (Osnabrück):
**Insights into endolysosomal membrane
 homeostasis**



Die Biogenese von Endosomen und Lysosomen ist eng mit verschiedenen Membran-Transportwegen des Golgi-Apparats und der Plasma-Membran verbunden. Zusätzlich verfrachten Autophagosomen Organellen oder fehlgefaltete Proteine in Doppelmembran-Vesikeln zu den Lysosomen. Damit Endosomen und Autophagosomen mit den Lysosomen verschmelzen können, müssen sie über einen speziellen „Membran-Code“ verfügen, den periphere Membranproteine erkennen, die die Fusion steuern. Besonders wichtig sind offensichtlich bestimmte Phospholipide sowie Rab7-GTPasen. Welche Mechanismen in die Herstellung und Kontrolle der Membran-Codes involviert sind, erklärt **Christian Ungermann** am 16. Oktober in Basel.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine

MIKROBIOLOGIE

20.10.–24.10.2025 Altomünster
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung
 Mikrobiologie – Präsenzkurs
 mit Laborpraxis** |

Info: www.lab-academy.de

12.11.–13.11.2025 Altomünster
**Lab-Academy-Grundkurs:
 Virologie – Präsenz** |

Info: www.lab-academy.de

24.11.–25.11.2025 Altomünster
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobi-
 ologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis** |

Info: www.lab-academy.de

1.12.–28.2.2026 Online
**Springer-Grundlagenkurs: Allgemei-
 ne und Medizinische Mikrobiologie
 (3 Monate/10-15 h/Woche)** |

Info: [www.springernature.com/de/
 springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

MIKROSKOPIE

12.11.–13.11.2025 Online
**Dermatopathologie Münster:
 Interactive Online Course – Basics
 in Dermatopathology (Teil 1)** |

Info: dermatopathology@gmx.de

19.11.–20.11.2025 Online
**Interactive Online Course: Basics
 in Dermatopathology (Teil 2)** |

Info: [https://app.guestoo.de/public/
 event/e43e2845-66e5-42c6-b09f-
 d87eba15064c?lang=EN](https://app.guestoo.de/public/event/e43e2845-66e5-42c6-b09f-d87eba15064c?lang=EN)

MIKROSKOPIE

23.11.–28.11.2025 Heidelberg
**EMBL Practical Course: Volume
 Electron Microscopy by Automated
 Serial SEM** | Info: www.embl.org/events

1.12.–2.12.2025 Altomünster
**Lab-Academy-Kurs: Mikroskopieren
 mit dem Licht- und Fluoreszenzmik-
 roskop – Präsenzkurs mit Laborpra-
 xis** | Info: www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

16.10.–17.10.2025 Reutlingen
**Springer-Kurs: Essentielle Labor-
 kenntnisse in der Genetik – Eine
 professionelle Einführung in
 die genetische Analyse** |

Info: [www.springernature.com/de/
 springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

22.10.–24.10.2025 Online
**Lab-Academy-Kurs: Molekular-
 biologie Basiswissen** |

Info: www.lab-academy.de

28.10.–29.10.2025 Online
**Lab-Academy-Kurs: Validierung
 bioanalytischer Methoden** |

Info: www.lab-academy.de

6.11.2025 Jena
**Beutenberg Campus: Aktualisie-
 rungskurs Gentechnik, Biosafety und
 Biosecurity** | Info: [www.beutenberg.
 de/en/karriere/weiterbildung/kurse/
 aktuelle-kurse](http://www.beutenberg.de/en/karriere/weiterbildung/kurse/aktuelle-kurse)

POTSDAM

Mittwoch, 29. Oktober 2025, 14:00 Uhr
Seminar, Golm, Max-Planck-Institut für
Molekulare Pflanzenphysiologie, Science Park,
Zentralgebäude, Am Mühlenberg 1, Hörsaal

Alison Smith (University of Cambridge, UK):
**Manipulating the *Chlamydomonas*
chloroplast genome**



Chloroplasten sind ideale Modellsysteme, wenn Forschende Fragen zur Struktur und Funktion von Genomen beantworten wollen. Gleichzeitig sind sie aber auch interessante Produktionsstätten für rekombinante Proteine oder andere Verbindungen. Forschende haben insbesondere das Chloroplasten-Genom von *Chlamydomonas* bereits entsprechend umgestaltet. Häufig nutzen sie dazu Verfahren aus der Synthetischen Biologie, die es ihnen erlauben, Gene auszuschneiden oder einzufügen, ohne an den Schnittstellen Narben zu hinterlassen. Wie Forschende damit zum Beispiel den Metabolismus der Chloroplasten für die Produktion von Substanzen optimieren, erläutert Alison Smith am 29. Oktober in Potsdam.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine

MOLEKULARBIOLOGIE

10.11.2025 Online
**Lab-Academy-Crashkurs: Sequen-
zierungstechniken** | Info: [www.
lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

10.11.–21.11.2025 Berlin
**Berlin BioScience Academy: Fach-
kraft Molekularbiologie** | Info:
www.glaesernes-labor-akademie.de

11.11.2025 Online
**Lab-Academy-Crashkurs: Sequenz-
analyse** | Info: www.lab-academy.de

12.11.–14.11.2025 Online
**Lab-Academy-Kurs:
Molekularbiologie Basiswissen** |
Info: www.lab-academy.de

1.12.–28.2.2026 Online
**Springer-Grundlagenkurs: Genetik &
Molekularbiologie (3 Mon./10-15 h/
Wo.)** | Info: [www.springernature.com/de/
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

PCR

17.11.2025 Online
**Lab-Academy-Crashkurs Real-time
(q)PCR I – Grundlagen** |
Info: www.lab-academy.de

18.11.2025 Online
**Lab-Academy-Crashkurs Real-time
(q)PCR II – Optimierung und
Qualitätssicherung** |
Info: www.lab-academy.de

PCR

20.11.2025 Online
**Klinkner-Seminar: Methoden-
schulung PCR – Basiswissen** |
Info: www.klinkner.de

26.11.–27.11.2025 Online
**Lab-Academy-Basiskurs:
Real-time (q)PCR** |
Info: www.lab-academy.de

3.12.–4.12.2025 Altomünster
**Lab-Academy-Kurs: PCR kompakt
(Grundlagen, Optimierung, Trouble-
shooting) – Präsenzkurs mit Labor-
praxis** | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

27.10.–31.10.2025 Altomünster
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung
Zellkultur – Präsenzkurs mit Labor-
praxis** | Info: www.lab-academy.de

11.11.–2.12.2025 Online
**Lab-Academy-Kurs: Fachkom-
petenz Zellkultur (4 Tage, immer
dienstags)** | Info: www.lab-academy.de

20.11.2025 Online
**Lab-Academy-Kurs: Assays in der
Zellkultur I – Grundlagen** |
Info: www.lab-academy.de

21.11.2025 Online
**Lab-Academy-Kurs: Assays in der
Zellkultur II – Optimierung und Vali-
dierung** | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

26.11.–28.11.2025 Altomünster
**Lab-Academy-Grundkurs Zellkultur –
Präsenzkurs mit Laborpraxis** |
Info: www.lab-academy.de

1.12.2025 Online
Lab-Academy-Kurs: 3D-Zellkultur |
Info: www.lab-academy.de

1.12.–28.2.2026 Online
**Springer-Grundlagenkurs: Gentech-
nik und Zellkultur für Laborfach-
kräfte (3 Monate/10-15 h/Woche)** |
Info: [www.springernature.com/de/
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

3.12.–4.12.2025 Online
**Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur
– Qualitätssicherung und Trouble-
shooting** | Info: www.lab-academy.de

SONSTIGES

30.10.2025 Online
**Dechema-Fortbildung: Elektronische
Laborbücher – Auswahl,
Einführung und Praxis** | Info:
<https://dechema-dfi.de/ELN.html>

5.11.2025 Online
**Klinkner-Seminar: KI im Labor –
Crashkurs Prompting** |
Info: www.klinkner.de

11.11.2025 Online
**Klinkner-Seminar: Laborkonzepte
der Zukunft** | Info: www.klinkner.de

12.11.2025 Online
**Klinkner-Seminar: Labore planen,
bauen und einrichten** |
Info: www.klinkner.de

SONSTIGES

19.11.–21.11.2025 Essen
**Springer-Zertifikatskurs:
Basiswissen Chemie für Kaufleute
und Techniker** | Info:
[www.springernature.com/de/
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.12.2025–28.2.2026 Online
**Springer-Grundlagenkurs:
Allgemeine und Anorganische
Chemie für Laborfachkräfte
(3 Monate/10-15 h/Woche)** |
Info: [www.springernature.com/de/
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.12.2025–28.2.2026 Online
**Springer-Grundlagenkurs: Organi-
sche Chemie und Labormethoden
(3 Monate/10-15 h/Woche)** |
Info: [www.springernature.com/de/
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.12.2025–28.2.2026 Online
**Springer-Grundlagenkurs: Pflanzen-
physiologie für Laborfachkräfte
(3 Monate/10-15 h/Woche)** |
Info: [www.springernature.com/de/
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.12.2025–28.2.2026 Online
**Springer-Grundlagenkurs: Tier-
physiologie 1 für Laborfachkräfte
(3 Monate/10-15 h/Woche)** |
Info: [www.springernature.com/de/
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.12.2025–28.2.2026 Online
**Springer-Grundlagenkurs: Tierphy-
siologie 2 und Versuchstierkunde
(3 Monate/10-15 h/Woche)** |
Info: [www.springernature.com/de/
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind.

So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL

LJ-Verlag

Seitzstraße 8, 79115 Freiburg

E-Mail: verlag@laborjournal.de



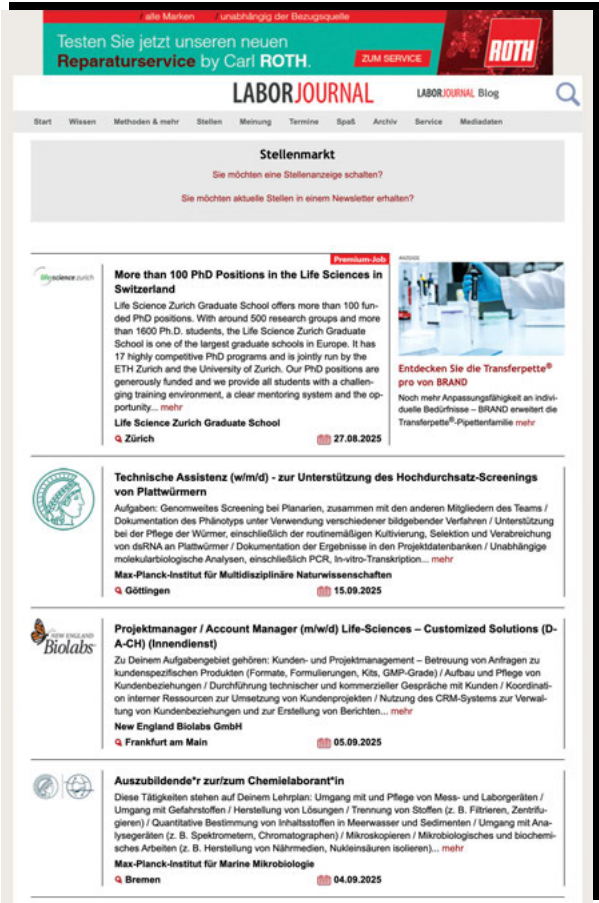
Stellenanzeigen

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

Online-Stellenmarkt

Auch auf unserem Online-Stellenmarkt können Sie gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben.

Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.



Formate und Preise

Online Premium (PDF, HTML): € 799,-/Monat

Platzierung und Rotation auf den ersten sechs Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 6 Premium-Anzeigen gleichzeitig

Online Classic (PDF, HTML): € 549,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 400 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de. Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Noch Fragen?

Tel. +49 761 2925885 oder E-Mail: stellen@laborjournal.de

* Bitte vor Beauftragung anfragen, ob ein Premium-Platz frei ist.



University of Zurich

ETH zürich

More than 100 PhD Positions in the Life Sciences in Switzerland

With around 500 research groups and more than 1600 Ph.D. students, the **Life Science Zurich Graduate School** is one of the largest graduate schools in Europe. It has 17 highly competitive PhD programs and is jointly run by the ETH Zurich and the University of Zurich.

Our PhD positions are generously funded (between CHF 48'686 to 51'791) and we provide all students with a challenging training environment, a clear mentoring system and the opportunity to perform leading-edge research.

We invite the most promising young scientists from across the world with a MSc Degree in the Life Sciences, an excellent track record and good English skills to apply to one of our PhD programs! Find out more about our programs and complete your application online by **1 November 2025**!

Application:

www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en/application.html



Contacts:

Email: [gradschool\(at\)lifescience.uzh.ch](mailto:gradschool(at)lifescience.uzh.ch)

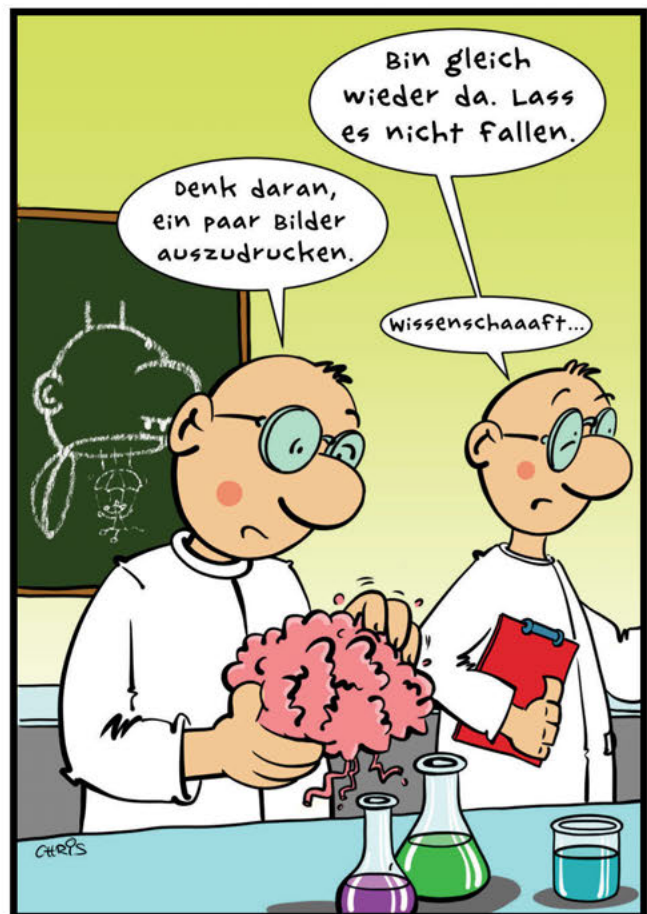
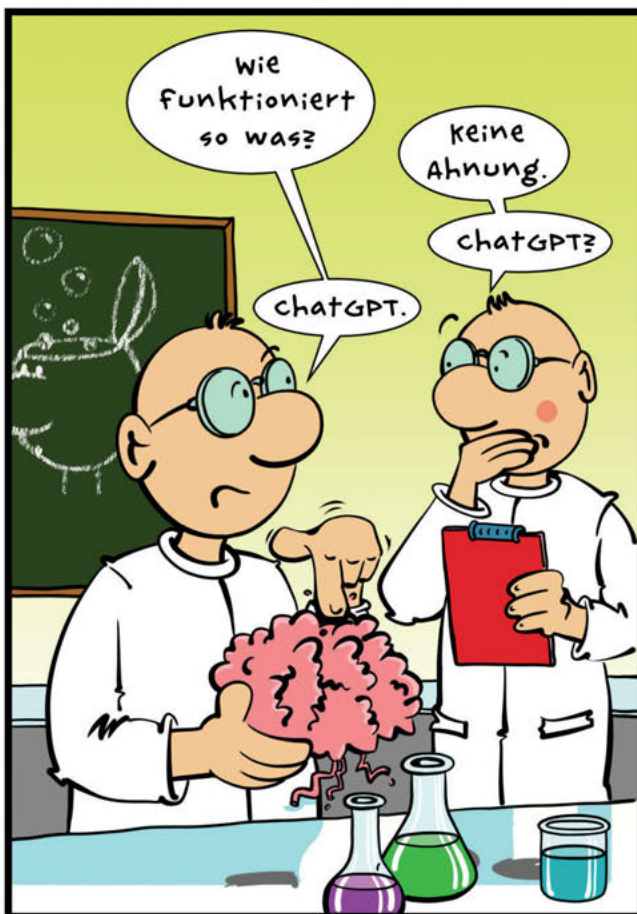
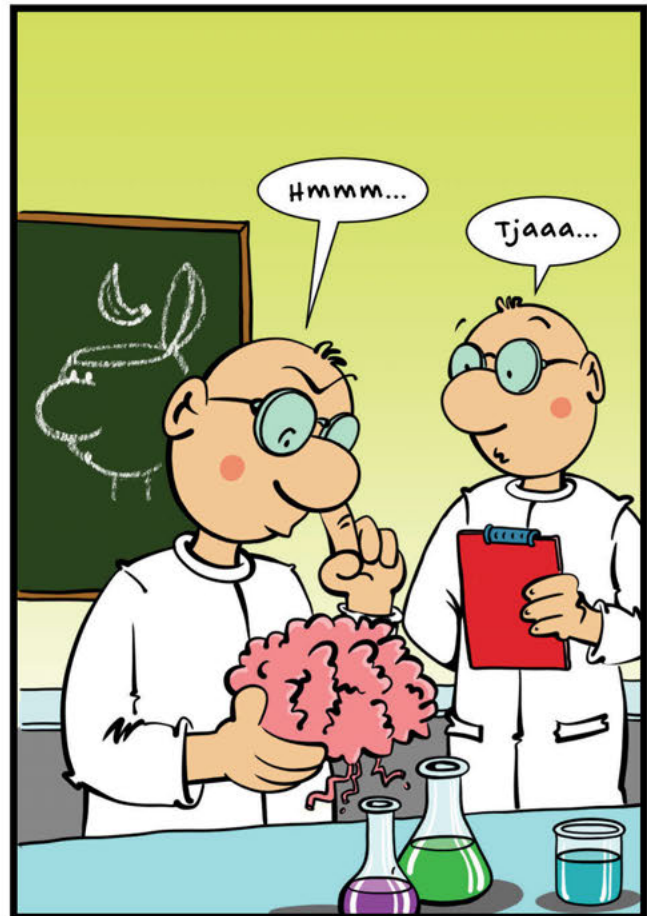
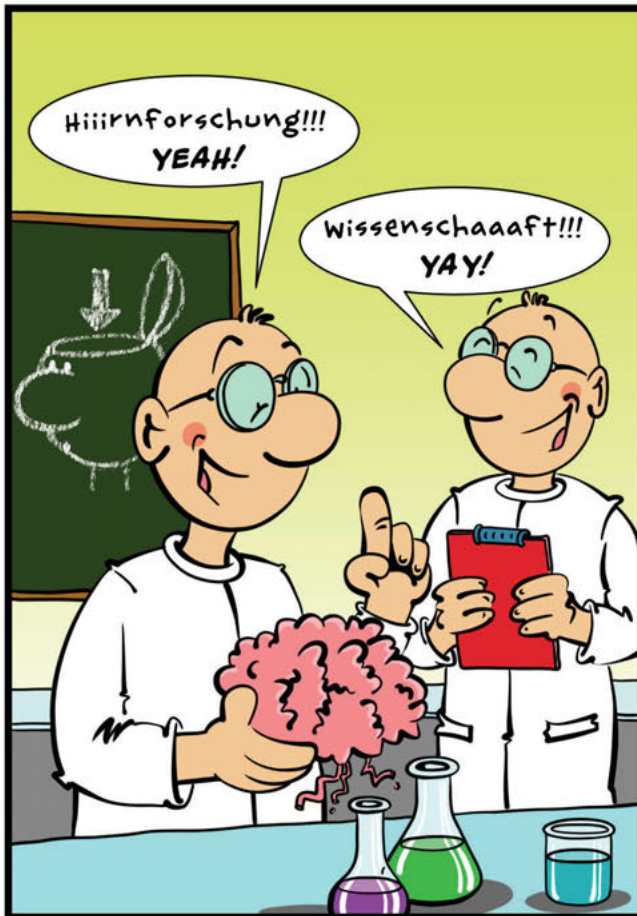
<http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en.html>

PREISE 2025 FÜR ANZEIGEN IM SERVICETEIL (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.450,-	€ 2.990,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.290,-	€ 1.690,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 1.030,-	€ 1.390,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 799,-	€ 899,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 549,-	€ 649,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 8,50	€ 10,00
185 mm breit	€ 17,00	€ 20,00

Alle Preise zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer. Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen.

Am **10. November** erscheint die nächste *Laborjournal*-Ausgabe (11/2025). Anzeigenschlusstermin für den Serviceteil ist am **27. Oktober 2025**.



Geschichten in 300 Zeichen erzählen

Im Team von ***Laborjournal?***
(Teilzeit, auf Honorarbasis)

Aufgaben:

**Social-Media-Kanäle (Bluesky, Mastodon,
Facebook, LinkedIn, vielleicht bald Instagram)
betreuen und gestalten**

**Content-Formate entwickeln, die *Laborjournal*
virtuell lebendig machen – von knackigen Reels
über Infografiken bis zu inspirierenden Stories**

**Trends in der Biomedizin und Biotechnologie
beobachten und kreativ umsetzen**

Voraussetzungen:

Bio-Hintergrund plus Gespür für Sprache, Bilder und Humor

Bei Interesse:

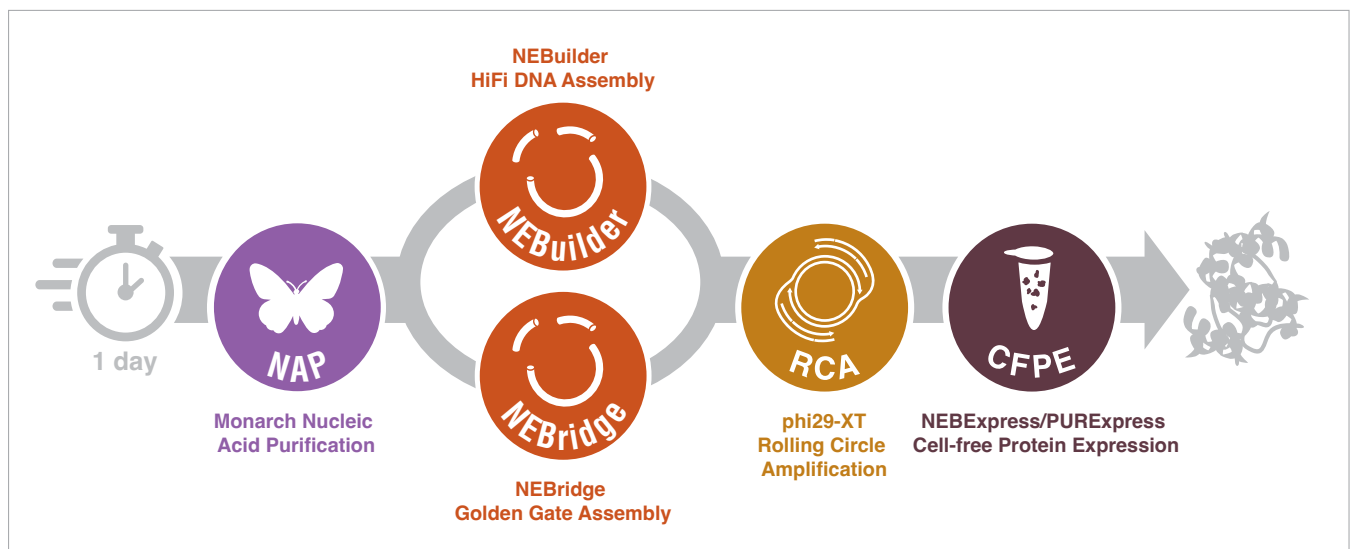
hm@laborjournal.de



Assemble and Express with Confidence

Schnell und zuverlässig vom DNA-Assembly zum Protein

Ob DNA-Aufreinigung, DNA-Assembly oder Proteinexpression: NEB bietet Ihnen die perfekte Lösung für jeden Schritt rund um Ihren Klonierungsworkflow. Mit den Tools von NEB kommen Sie sogar in nur einem Tag von der Ausgangs-DNA zum modifizierten Protein.



Sichern Sie sich jetzt 25% Rabatt, egal ob Sie sich für ein Einzelprodukt oder den kompletten Workflow entscheiden.* Geben Sie bei der Bestellung einfach den Promo-Code „**Confidence25_LJ**“ an.

*Der Rabatt von 25% bezieht sich auf den Listenpreis ausgewählter Produkte und kann nicht mit anderen Rabatten kombiniert werden. Die Aktion ist gültig bis zum 31. Dezember 2025 und gilt nur für NEB Kunden in Deutschland und Österreich.



Weitere Informationen finden Sie unter:
www.neb-online.de/Confidence25_LJ