

AUSSTELLUNG

„Gruselige Realität“ im Zeitraffer

Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft von Seuchen in der Medizingeschichte zeigt die Sonderausstellung „Seuchen – Fluch der Vergangenheit, Bedrohung der Zukunft“, die bis zum 17. Juli 2022 im Roemer- und Pelizaeus-Museum in Hildesheim zu sehen war und im nächsten Jahr in die Schweiz reisen wird.

Die weltweit brisante Corona-Lage lässt in der Ausstellung mit ca. 850 Exponaten die „medizinische Evolution“ als Retrospektive in einem ganz besonderen Licht miterleben. Sie ermöglicht spannende Einblicke in die Entstehung, Verbreitung und die fatalen epidemiologischen Folgen im Wettlauf mit medizinischen Bekämpfungsmöglichkeiten. Die Auseinandersetzung mit den Exponaten erfordert in einigen Fällen schon ein wenig Mut, denn es gibt nicht nur aufschlussreiche Textinformationen und Lehrfilme, sondern u. a. auch reale Krankheitsbilder, anatomische Wachs- Lehrmodelle sowie chirurgische Instrumente, deren Einsatz in ihrer Zeit man sich besser nicht vorstellt ... Alle großen Mediziner, die mit Infektionskrankheiten befasst waren, sind vertreten, darunter Hippocrates, Emil Behring (Abbildung 1), Paul Ehrlich, Alexander Fleming und Robert Koch (Abbildung 2). Man begegnet ihnen sowie allen übrigen Themenbereichen in einzelnen „Kabinetten“. In einem nachgebauten anatomischen

Theater können Besucher virtuell den menschlichen Körper wie bei einer Sektion erkunden (Abbildung 3). Das gesamte Ausstellungskonzept spiegelt die jeweilige Zeit wider: Pest, Cholera, Syphilis, die Spanische Grippe sowie auch die heute allgegenwärtigen Infektionskrankheiten Influenza, AIDS, SARS, Schweinegrippe, Tuberkulose, Malaria und Covid 19. Damit ist das Spektrum der Ausstellung schon klar definiert. Auch kritische Aspekte werden angesprochen, so etwa, wenn es um das Resistenzproblem in der Medizin geht, das die Entwicklung neuer Arzneistoffe erheblich erschwert, ähnlich einem „evolutiven Wettlauf“. Als Fazit präsentiert die Ausstellung eine Zukunftsperspektive, die gerade in der Corona-Krise viele Herausforderungen aufzeigt. Einen Vorgeschmack auf die Inhalte gibt es unter <https://www.youtube.com/watch?v=AEoLjQLEEy0>.

Christiane Högermann,
Osnabrück



ABB. 1 Labor von Emil Behring. Alle Fotos: Christiane Högermann.



ABB. 2 Arbeitsplatz von Robert Koch.

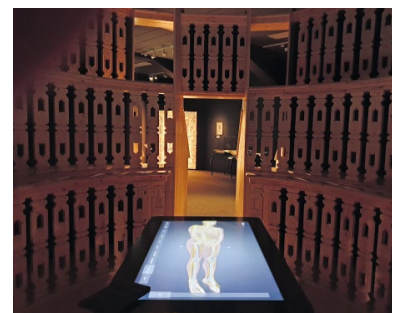


ABB. 3 Modell eines „Anatomischen Theaters“ von Padua.

METHODE

Der LAL-Test: Wie lebende Fossilien die Qualität unserer Arzneimittel sicherstellen

Der Pfeilschwanzkrebs *Limulus polyphemus* spielt in der Qualitätskontrolle von Arzneimitteln eine wichtige Rolle. Ein Lysat aus seinem Blut hilft beim Nachweis bakterieller Endotoxine.

In der pharmazeutischen Industrie gelten strenge Regeln zur Qualitätssicherung – und das zu Recht, denn immerhin hängt von der Qualität

eines Arzneimittels auch unmittelbar die Sicherheit und Gesundheit eines Patienten ab. Daher werden die meisten Arzneimittel und Impfstoffe

neben vielen anderen Prüfungen auch auf die Anwesenheit von bakteriellen Endotoxinen getestet. Endotoxine sind Lipopolysaccharide (LPS), die in der Zellmembran von Gram-negativen Bakterien vorkommen und beim Menschen Fieber, Sepsis und Multiorganversagen auslösen können [1]. Sie stellen somit ein enormes Risiko für bereits erkrankte – und in großen Mengen auch für gesunde – Menschen dar. Ein großes Problem ist dabei, dass Endotoxine nach herkömmlichen Desinfektions- und

Sterilisationsmethoden auch lange nach dem Tod der Ursprungszelle noch stabil sind.

Die Prüfung einer Lösung auf die Anwesenheit von bakteriellen Endotoxinen verläuft in den meisten Fällen nach einem besonderen Prinzip, welches essenziell von einem lebenden Fossil, dem Pfeilschwanzkrebs *Limulus polyphemus*, abhängt. Für die Prüfung wird ein Lysat aus dem Blut des Krebses verwendet, welches in Anwesenheit von Endotoxinen zu einer gelartigen Gerinnung der Lösung führt. Daher lautete der Name dieser ursprünglichen Methode zur Prüfung auf bakterielle Endotoxine „Gel-Clot“ (engl. *clotting* = gerinnen). Die Auswertung erfolgt zunächst optisch und nach einfachem Schema (Abbildung 1): a) Gelbildung, der Test ist positiv; b) keine Gelbildung, der Test ist negativ. Dabei werden in der Regel bei jedem Assay Positivkontrollen mit Endotoxin von *Escherichia coli* angesetzt.

Natürlich stehen seit der Entwicklung der ersten „Gel-Clot“-Methoden in den 1970er Jahren inzwischen auch weiterentwickelte, automatisierte Detektionsverfahren zum Beispiel mittels turbidimetrischen oder chromogenen Messungen zur Verfügung [1]. Da diese Methoden trotzdem weiterhin auf der vom LAL (*Limulus Amoebocyte Lysate*) katalysierten Reaktion basieren, fasst man diese unter dem Be-

griff „LAL-Tests“ zusammen. Abhängig von der zu prüfenden Lösung müssen die verwendeten Puffer, die passenden Verdünnungen sowie das entsprechende Lösungsmittel bei Feststoffprüfungen individuell getestet und ausgewählt werden. Dafür wird in der Regel für jede Prüflösung eine umfassende Methodvalidierung durchgeführt. Für jede Prüfmethode wird zudem ein individuelles Endotoxin-Limit berechnet, welches auch von der Art und der Anwendung des jeweiligen Medikaments abhängt.

Dabei steckt hinter der Gelbildung und der Gerinnung des LAL durch Endotoxine keine simple Reaktion, sondern eine Protease-Kaskade, welche von zwei Proteinen (Faktor C und Faktor B) sowie dem katalytischen „Clotting“-Enzym und dem als „Gel-bildendes“ Protein bekannten Coagulogen abhängt (Abbildung 1c). Endotoxine binden und aktivieren den sogenannten Faktor C, welcher in aktivierter Form wiederum Faktor B aktiviert. Faktor B aktiviert das „Clotting“-Enzym, welches anschließend in der Lage ist Coagulogen zu schneiden. Aus der Reaktion entsteht Coagulin, welches die Gelierung der Lösung hervorruft [1]. Im Lysat des Krebses ist also alles enthalten um eine flüssige, endotoxinhaltige Lösung in gelartigen „Wackelpudding“ zu verwandeln.

Obwohl die Prüfung auf bakterielle Endotoxine sicherlich jedes Jahr viele Patientenleben rettet, und die Industrie viel Aufwand betreibt, um die Populationen der Pfeilschwanzkrebse zu schützen, wird dringend eine nachhaltige Alternative zu aktuellen LAL-Tests benötigt. Zum Glück für die eleganten Urzeitkrebse ermöglichte die moderne Biotechnologie die Entwicklung eines Assays, der einen rekombinanten Faktor C (rFC) verwendet und ohne „originales“ LAL auskommt. Dieses System nutzt die Bindung von Endotoxinen an den rFC, welcher mit einem Fluorophor gekoppelt ist, um bei der Anwesenheit von Endotoxinen ein Fluoreszenzsignal zu detektieren. Neben Artenschutzvorteilen bietet der Assay sicherere Lieferketten und langfristig vermutlich eine Kostenreduktion bei den Verbrauchsmitteln der Routine-Tests. Zudem bringt das rekombinante System einige Änderungen in der Methodik mit sich. Der Assay ist daher möglicherweise robuster gegenüber bestimmten Störfaktoren, da auf die Protein-Kaskade im LAL weitestgehend verzichtet werden kann [2]. Die Chance auf falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse wird so minimiert. Zudem haben rFC-basierte Assays ein niedrigeres Detektionslimit und bieten daher mehr Sicherheit für die Produktqualität.

Bis diese neuen Verfahren in Zukunft jedoch allgemein etabliert sind, werden die lebenden Fossilien weiterhin die Qualität unserer Arzneimittel sicherstellen, um Patienten zu schützen.

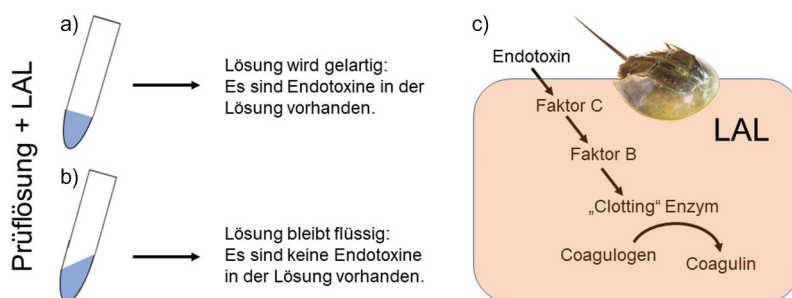


ABB. 1 Schema eines LAL-Tests. Eine Prüflösung wird nach entsprechender Methodvalidierung verdünnt und mit LAL (*Limulus Amoebocyte Lysate*) versetzt. a) Kommt es zu einer Gelbildung, ist der Test positiv und es sind Endotoxine in der Prüflösung vorhanden. b) Bleibt die Lösung flüssig, ist der Test negativ. Es sind nicht ausreichend Endotoxine in der Lösung, um eine Gelbildung auszulösen. c) Ablauf der durch Endotoxine ausgelösten Protease-Kaskade im LAL.

- [1] W. Su, X. Ding (2015). Methods of Endotoxin Detection. *J Lab Autom.* 20, 354–64, <https://doi.org/10.1177/2211068215572136>
- [2] M. Piehler et al. (2020). Comparison of LAL and rFC Assays-Participation in a Proficiency Test Program between 2014 and 2019. *Microorganisms* 8, 418, <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030418>

Harmen Hauer,
Panpharma GmbH (Trittau)



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

