

einblick



Ausgabe 2/2011

Hightech
gegen Krebs

dkfz.



Dr. Stefanie Seltmann

Liebe Leserinnen und Leser,

was stellen Sie sich eigentlich unter einem Krebsforscher vor? Einen Biologen, der Tumorzellen unter dem Mikroskop durchleuchtet? Oder einen Mathematiker, der zusammenträgt, in welchem Land wie viele Menschen an welchem Krebs erkranken, um daraus Risikofaktoren abzuleiten? Oder einen Mediziner, der Patienten untersucht? Alles ist richtig, und es gibt sogar noch viel mehr Berufsgruppen, insgesamt 100(!), die im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) daran arbeiten, den Krebs besser zu verstehen, um ihn besser beherrschen zu können. Allen gemeinsam ist, dass sie auf immer höher entwickelte technische Geräte setzen, um ihren ganz speziellen Zugang zum Krebs zu finden. „Hightech gegen Krebs“ ist im DKFZ allgegenwärtig.

Da gibt es die Tüftler von PEPPERPRINT, einem jungen Start-up-Unternehmen von ehemaligen DKFZ-Mitarbeitern, das statt Farbe Bausteine von Eiweißen in die Patronen eines Laserdruckers füllt, und diese nicht auf Papier, sondern auf kleine Glasplättchen druckt. Ziel ist es, eine große Sammlung solcher Eiweißmoleküle auf kleinstem Raum unterzubringen, etwa um damit einen Tropfen Blut auf hunderte Krankheiten zu testen. Da ist auch der Leibniz-Preisträger Stefan Hell, der eine neue Ära der Lichtmikroskopie eingeläutet hat: Mit dem von ihm entwickelten Verfahren lassen sich Strukturen in lebenden Zellen beobachten, die viel kleiner sind als die Wellenlänge des Lichts. Die Genomforscher am DKFZ wiederum entschlüsseln das Erbgut von Krebszellen – mit Maschinen der neuesten Generation, die etwa 500-mal schneller sind als ihre Vorgänger aus der Zeit des Humangenomprojekts vor zehn Jahren. Solche technischen Höhenflüge in der Forschung lösen meist Bewunderung aus.

Spricht man dagegen von Hightech in der Medizin, hat das einen eher negativen Beigeschmack. Man denkt an blinkende Geräte auf Intensivstationen, Chipkarten mit brisanten Patientendaten oder fliegende Infu-

sionspumpen. Doch auch die höchstentwickelte Technik ist nur so gut wie der Arzt, der sie benutzt. Davon konnte sich unser Redakteur Mario Fix überzeugen, als er zu Gast im Operationssaal der benachbarten Chirurgischen Universitätsklinik war. Dort durfte er dem Operateur über die Schulter blicken, als der mit dem OP-Roboter „Da Vinci“ einen Krebspatienten von seinem Tumor befreite.

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Abteilung „Medizinische und Biologische Informatik“ entwickeln Computerprogramme, mit denen die „Schnittstelle“ zwischen Mensch und Maschine möglichst reibungslos funktioniert. Computerprogramme etwa, die tausende Einzelaufnahmen aus dem Computertomografen zu dreidimensionalen Bildern zusammensetzen, die dem Arzt den richtigen Weg zum Tumor weisen. Damit „Hightech gegen Krebs“ am Ende nicht nur den Wissenschaftlern und Ärzten dient, sondern dem wichtigsten Nutzer der Technik: Dem Patienten!

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen der neuen Ausgabe,

Stefanie Seltmann

Titelbild:

Der umgerüstete Laserdrucker der Firma PEPPERPRINT, der kurze Eiweißstücke auf Glas druckt. Das Verfahren wurde im Deutschen Krebsforschungszentrum entwickelt und könnte dabei helfen, Krankheitstests deutlich zu verbessern (s. Artikel ab Seite 17).

Inhalt ● *Hightech gegen Krebs*

Nachrichten	Neues aus der Krebsmedizin	4
Forschung	● Im Erfinderklub Zu Besuch in der Abteilung „Medizinische und Biologische Informatik“	6
	● Blick ins Innerste der Zelle Die STED-Mikroskopie macht winzigste Details sichtbar	10
	Unter Spannung Wie es Krebszellen trotz schwerer Fehlbildungen gelingt, sich zu vermehren	14
	● Forschen wie gedruckt Warum ein Laserdrucker dabei helfen kann, Krankheiten zu erkennen	17
	● Das Erbgut der Krebszellen Forscher fahnden nach den genetischen Ursachen von Krebs	20
	Renaissance der Proteine Eiweiße rücken wieder stärker in den Fokus der Wissenschaft	24
Zur Person	Syrien im Herzen – Krebsforschung im Blut Eine Nachwuchsforscherin aus dem Nahen Osten	27
Behandlung	● Gestatten, Da Vinci! Ein OP-Roboter in Aktion	30
Magazin	● Stichwort: Computertomografie Rezension Serie: Helmholtz-Zentren im Porträt	ab Seite 34
	Preise und Auszeichnungen	

Neues aus der Krebsmedizin

Diese und weitere Informationen finden Sie auch auf der Website des Krebsinformationsdienstes (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums: www.krebsinformationsdienst.de. Wenn Sie mehr über einzelne Krebsarten, Behandlungen oder Studienergebnisse wissen möchten, können Sie sich direkt an den KID wenden: über die kostenlose Hotline (0800-420 30 40, täglich 8.00 bis 20.00 Uhr) oder per E-Mail (krebsinformationsdienst@dkfz.de).

Neue Ratgeber zu Krebs und Sexualität



Die Titelseiten der neuen Ratgeber-Broschüren.



Der Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums hat zwei Ratgeber zur Sexualität bei und nach einer Krebserkrankung herausgegeben. Interessenten können die Broschüren von den Internetseiten des KID herunterladen oder kostenlos bestellen unter www.krebsinformation.de/leben/alltag/sexualitaet.php.

Die Broschüren beantworten häufige Fragen zu Krebs, Sexualität, Mutterschaft und Vaterschaft und geben Empfehlungen bei häufigen Problemen – jeweils spezifisch für Frauen

und Männer. Auch möchten sie dazu anregen, das Gespräch mit dem Partner zu suchen und bei Bedarf professionelle Unterstützung in Anspruch zu nehmen. Ansprechpartner in Deutschland sind im Anhang zusammengestellt. Probleme mit der Sexualität sind bei und nach Krebserkrankungen keineswegs ungewöhnlich, aber es gibt Wege, wieder zu einem befriedigenden Intimleben zurückzufinden, so die Botschaft an die Leser.

Untersuchungen zufolge wünschen sich sehr viele Krebspatienten Rat und Hilfe wegen sexueller Probleme.

Dies zeigt sich beim KID in der großen Nachfrage zum Thema Krebs und Sexualität. Junge Betroffene beispielsweise beschäftigt häufig die Frage, ob ein Kinderwunsch später noch zu erfüllen sein wird. Dies belastet viele Patienten und ihre Partner sehr. Aus Scham werden solche Probleme oft nicht angesprochen, auch Ärzte thematisieren die Sexualität selten von sich aus. Die beiden neuen Ratgeber sollen eine Lücke im Angebot schließen.

Schmerzmittel auf Auslandsreisen: Mitnahme erlaubt

Krebspatienten, die betäubungsmittelhaltige Arzneimittel benötigen, dürfen diese grundsätzlich auf Auslandsreisen mitnehmen. Damit es bei der Einreise jedoch nicht zu Problemen mit dem Zoll oder der Polizei kommt, nennt die Bundesopiumstelle einige Richtlinien. Die Betäubungsmittel müssen nach der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) von einem Arzt verschrieben werden. Sie können in einer Menge, die der Dauer der Reise angemessen ist, als persönlicher Reisebedarf mitgeführt werden – für maximal 30 Tage.

Reisen in Mitgliedstaaten des Schengener Abkommens erfordern eine Bescheinigung des Arztes, die von der zuständigen Landesgesund-



Betäubungsmittel in der Reiseapotheke: unter Auflagen gestattet.

heitsbehörde beglaubigt werden muss. Für jedes verschriebene Betäubungsmittel ist eine gesonderte Bescheinigung erforderlich. Bei Reisen in andere Länder sollten sich Patienten vom Arzt eine mehrsprachige Bescheinigung ausstellen lassen. Sie muss den „Richt-

linien für Reisende“ des International Narcotics Control Board (INCB) entsprechen. Die Richtlinien verlangen Angaben zu Einzel- und Tagesdosierungen, Wirkstoffbezeichnung und Dauer der Reise. Auch diese Bescheinigung muss beglaubigt werden.

Krebsdiagnose: Kosten für PET nicht länger von Krankenkassen übernommen

Am 30. Juni ist eine Übergangsregelung für Krebspatienten ausgelaufen. Ist bei der Krankheitsdiagnose eine Szintigraphie als Untersuchungsmethode geeignet und in vertretbarer Zeit durchführbar, übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen nicht mehr die Kosten für eine teurere Positronenemissionstomographie (PET).

Die Übergangsregelung war notwendig geworden, um seit 2008 aufgetretene Versorgungsengpässe mit dem radioaktiven Material Technetium ^{99m} aufzufangen. Technetium wird

bei der Szintigraphie eingesetzt, um Tumorzellen aufzuspüren. Der Stoff lässt sich in größeren Mengen nur in wenigen Reaktoren herstellen. Da er rasch zerfällt, kann er auch nicht lange gelagert werden. Das Bundesministerium für Gesundheit hatte sich im Herbst 2008 deshalb mit den gesetzlichen Krankenversicherungen darauf geeinigt, dass Patienten auch mit der ¹⁸F-Fluorid-PET untersucht werden konnten, wenn sich eine medizinische Frage nicht anders abklären ließ.

Wollen Arzt und Patient nun eine PET durchführen, empfiehlt die Kas-

senärztliche Bundesvereinigung, vorab eine Kostenübernahmeerklärung bei der Krankenkasse einzuholen. Bei künftiger Unterversorgung mit Technetium wird die Übergangsregelung aber möglicherweise wieder in Kraft gesetzt.

Sowohl bei der Szintigraphie als auch bei der PET werden schwach radioaktive Substanzen in den Körper eingebracht, die sich im Zielorgan anreichern. Sie senden Strahlen aus, die spezielle Kameras sichtbar machen. Damit lassen sich Tumoren im Körperinneren sichtbar machen.

• Im Erfinderklub

Die Forscher der Abteilung „Medizinische und Biologische Informatik“ arbeiten an der Schnittstelle von Technik und Medizin. Sie entwickeln Computerprogramme, um das Körperinnere virtuell nachzubilden, und unterstützen damit die Ärzte bei schwierigen Eingriffen.



Hans-Peter Meinzer leitet die Abteilung „Medizinische und Biologische Informatik“. Über sich und seine Mitarbeiter sagt er: „Ich bin das Ufer und sie sind der Fluss.“

Auf einem nachgebildeten menschlichen Oberkörper liegt ein Gerät, das aussieht wie eine schwarze Rübe. Zwei Kabel ragen daraus hervor, eines verschwindet in der Nase des Modellmensen, das andere in einem elektronischen Kasten. Zwei junge Männer sitzen daneben und blicken konzentriert auf einen Bildschirm, der etwas zeigt, das dem Wurzelwerk eines Baums ähnelt – eine dreidimensionale Grafik der Atemwege des Kunstmenschen, aufgenommen von einem Endoskop. Die Szene ist symbolisch für die Abteilung „Medizinische und Biologische Informatik“ am

Deutschen Krebsforschungszentrum. Moderne Medizintechnik verbindet sich hier mit dem Elan junger Computerfreaks, die mit ihren Programmierkenntnissen detaillierte Ansichten vom Körperinnern ermöglichen.

Bevor Professor Hans-Peter Meinzer, heute der Chef der Abteilung, 1974 ans Krebsforschungszentrum kam, gab es die Verbindung zwischen Medizin- und Informationstechnik nur in seinem Kopf. Er hatte sein Physikstudium beendet und fragte sich: Was ist die Technik des nächsten Jahrhunderts? Meinzer wollte in ein ganz neues Gebiet einsteigen, etwas Inno-

vatives machen. „Ich habe in der Presse Analysen und Prognosen gelesen“, erinnert er sich. Zwei Bereiche kristallisierten sich heraus, die Medizintechnik und die Informationstechnik. „Ich war mir sicher, dass diese beiden Technologien zusammenwachsen würden.“

Einen Job, der die beiden Techniken verband, gab es damals nicht. Meinzer suchte ihn trotzdem. Was er fand, war nah dran: Die Computerabteilung am Deutschen Krebsforschungszentrum. „Die haben damals Gehaltsabrechnungen gemacht, aber auch epidemiologische Statistiken“, erinnert sich der

Physiker. Er fing als Hilfswissenschaftler an. Zunächst war die Arbeit wenig wissenschaftlich, Meinzer beriet Forscher bei Computerproblemen. Nach und nach stieg er zum leitenden Computerberater des Zentrums auf. Später wurde die Computerabteilung in einen dienstleistenden und einen wissenschaftlichen Teil gegliedert. Meinzer ging in den wissenschaftlichen Teil, der damals schon Abteilung für Medizinische und Biologische Informatik hieß, und versuchte dort, Zellteilungen in der Darmschleimhaut automatisch auszuwerten.

Aus Stapeln mach Bilder

In dieser Zeit, Anfang der 1980er Jahre, sah er zum ersten Mal Aufnahmen, die mit der Technik der Computertomografie (CT) erstellt wurden (siehe Seite 34). Die vielen Einzelbilder, die parallele Schnitte durch den Körper wiedergeben, brachten ihn auf eine Idee: „Ein Stapel von CT-Aufnahmen steht für ein Volumen im Körper. Es war mein Traum, aus dem Stapel ein dreidimensionales Bild zu machen.“

Genau das ist es, was die Abteilung „Medizinische und Biologische Informatik“ heute tut. „Mein Traum ist wahr geworden“, sagt Meinzer, einer der Pioniere auf diesem Gebiet. Heute schreiben die Wissenschaftler in sei-

nem Team Computerprogramme, die 3-D-Bilder erzeugen und automatisch auswerten, um Ärzten die Arbeit zu erleichtern. Zur Computertomografie sind mittlerweile andere bildgebende Verfahren gekommen, etwa die Magnetresonanztomografie (MRT) oder Ultraschall-Untersuchungen. Häufig erzeugen sie Unmengen von Daten. „Bei einer MRT-Aufnahme des gesamten Körpers entstehen etwa 2 000 Einzelaufnahmen“, erläutert Dr. Tobias Heimann, Medizininformatiker in der Abteilung. „Oft können Ärzte die in den Bildern enthaltene Information nicht nutzen, denn sie muss quasi per Hand extrahiert werden.“

Heimann versucht das zu ändern. Er will dem Computer beibringen, die Handarbeit für die Ärzte automatisch zu erledigen. Dabei konzentriert er sich momentan auf Leberoperationen. Das System soll Ärzte bei deren Planung unterstützen. Bei Leberkrebs entfernt der Chirurg den Tumor sowie aus Sicherheitsgründen ein gewisses Volumen drum herum. Eine Mindestmenge an Gewebe muss allerdings im Körper bleiben, damit der Patient überlebt.

Die Software, die die Forscher in der Abteilung entwickeln, erkennt in dreidimensionalen CT-Darstellungen automatisch die Grenzen der Leber und markiert das Organ farbig. Auch

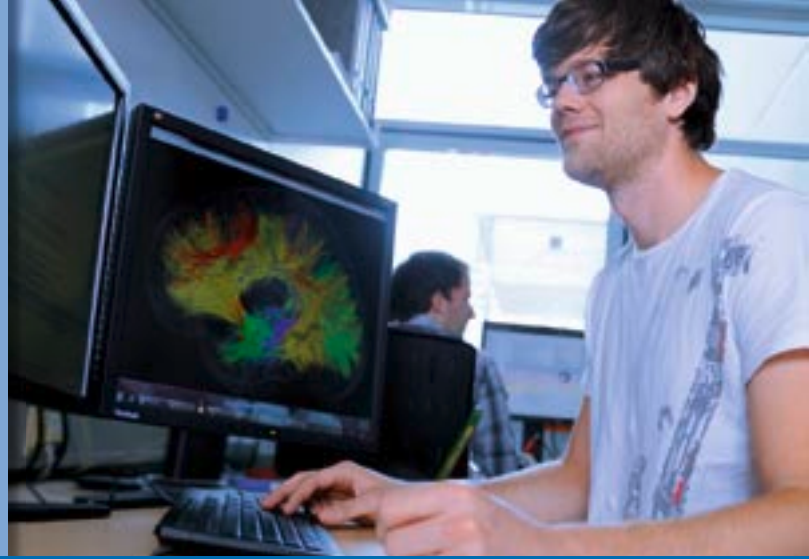
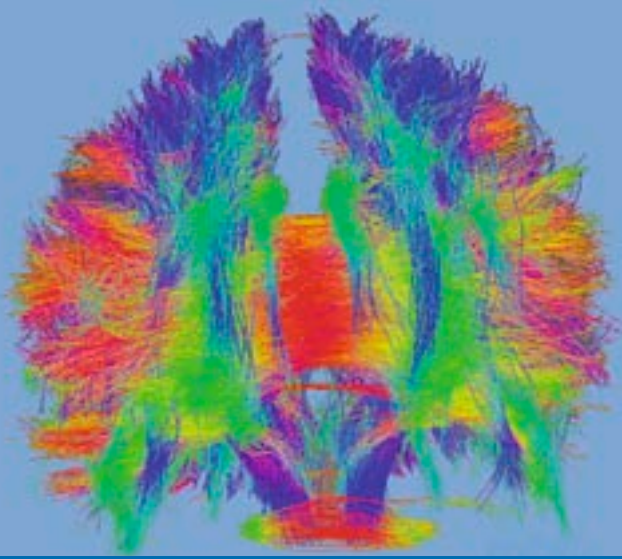
die Blutgefäße in der Leber kennzeichnet es. Dieser Prozess heißt im Fachjargon „Segmentierung“. Die Ärzte können dann den Computer berechnen lassen, wie viel Lebergewebe übrig bleibt, wenn sie bestimmte, durch die Blutgefäße eingegrenzte Bereiche entnehmen. Ohne Rechner können die Mediziner das nur schätzen.

Nach Schema F funktioniert die Segmentierung nicht. „Weil Menschen in ihrem Inneren genauso unterschiedlich sind wie von außen gesehen, erfordert die Segmentierung Expertenwissen“, sagt Heimann. Die Forscher haben den Computer quasi mit diesem Wissen gefüttert. Das Programm lernt die Segmentierung mithilfe von Trainingsbildern, in denen erfahrene Ärzte die Organgrenzen eingezeichnet haben. „Der Computer soll bei bestimmten unterstützenden Aufgaben so gut werden wie die besten menschlichen Experten“, formuliert Heimann das Ziel. Ärzte setzen die Software bereits ein. Auch an einem Computerprogramm, das Operationen bei Bauchspeicheldrüsenkrebs unterstützt, arbeiten die Forscher. Besonders wenn es darum geht, die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors zu messen, kann der Computer dem Arzt helfen.

Möglicherweise können Ärzte solche Arbeiten künftig sogar von zu



Zwei Medizininformatiker: Tobias Heimann und Marco Nolden (von links). Heimann entwickelt eine Software, die in Röntgenbildern das Lebergewebe erkennt und farbig markiert (rechtes Bild).



Klaus Fritzsche arbeitet ebenfalls im Team von Hans-Peter Meinzer. Er entwickelt ein Computerverfahren, das aus MRT-Daten ermittelt, wo die Nervenbahnen im Gehirn verlaufen (linkes Bild). Möglicherweise kann man damit Krankheiten wie Alzheimer frühzeitig erkennen.

Hause aus erledigen. Markus Fangerau, Student in der Abteilung, zeigt einen tragbaren Tablet-Computer, auf dem eine CT-Aufnahme zu sehen ist. Ein paar Berührungen des Bildschirms erlauben es, den Abstand zwischen den anatomischen Strukturen zu messen, ins Bild zu zoomen oder mehrere CT-Schichtbilder übereinanderzulegen und gleichzeitig anzusehen. Ermöglicht wird das durch eine Software, die Fangerau gemeinsam mit seinem Kollegen Frederik Drosdzol entwickelt hat. „Mit Hilfe dieses Werkzeugs könnte der Assistenzarzt mit dem Oberarzt

einen Fall besprechen, selbst wenn der Oberarzt gerade unterwegs ist“, erklärt Fangerau.

Blick in den Körper

Eine andere Software, die in der Abteilung entsteht, erlaubt es, mittels Tablet-Computer aus einer frei gewählten Richtung ins Innere eines Patienten zu schauen. Der Arzt könnte damit um den Patienten herumgehen und einen Einstichkanal zu einem Tumor suchen, der möglichst wenige empfindliche Strukturen im Körper verletzt. An der

Spitze der eingestochenen Nadel würde der Tumor mit elektrischem Strom verbrannt. „Eine Kamera soll laufend den Ort und die räumliche Ausrichtung des Computers ermitteln, so dass die Software die dreidimensionalen Bilder auf dem Schirm permanent anpasst“, sagt die Informatikerin Dr. Lena Maier-Hein. Das Kommunikationsgerät würde so gewissermaßen zur Röntgenbrille.

Die Abteilung wirkt wie ein Klub von jungen Erfindern, die ihre Visionen verwirklichen – genau so, wie es ihr Chef vor dreißig Jahren getan hat. Hans-Peter Meinzer bestätigt das: „Meine Mitarbeiter bestimmen durch ihre Interessen, was hier gemacht wird.“ Er selbst stelle sicher, dass die Gesamtrichtung stimme: „Ich bin das Ufer und sie sind der Fluss.“ Entsprechend flach sind die Hierarchien: Es gibt sieben Wissenschaftler, die jeweils mehrköpfige Forschergruppen leiten. „Sie lernen hier, Führungsaufgaben wahrzunehmen“, sagt Meinzer, „dazu gehört auch das Einwerben von Finanzmitteln.“ Stolz ist Meinzer auf den hohen Frauenanteil in seiner Abteilung, etwa eine Frau auf drei Männer, was für ein Team mit Informatik-Schwerpunkt ungewöhnlich viel sei. „In reinen Männergruppen herrscht ein bestimmter Tonfall“, sagt Meinzer, „gemischte Teams sind ausgewogener.“



Zukunftsmusik: Ein tragbarer Computer zeigt das Innere des Patienten – berührungslos und aus beliebiger Richtung. Lena Maier-Hain, Alexander Seitel und Markus Fangerau (von links) arbeiten an dem Verfahren.

Auch was die Fachkenntnisse seiner Mitarbeiter angeht, setzt Meinzer auf eine gute Mischung. Der eine habe ein Faible für Mathematik, der andere könne wunderbar programmieren. „Wenn es gelingt, die zu einem Team zusammenzuschließen, so dass sie miteinander reden, ist das ein Gewinn für alle“, sagt Meinzer.

Der Zusammenhalt der Abteilung äußert sich in Beachvolleyball-Spielen

aus jeder Entwicklung leicht eine Software machen lässt, die man etwa an einen Arzt weitergeben kann.“

Medizinische Software für alle

Jeder Programmierer, der sich mit Bildverarbeitung in der Medizin befasst, kann das Werkzeug MITK aus dem Internet herunterladen und nutzen. Die Wissenschaftler um Hans-Peter

Mitarbeitern eine Art Navigationssystem für die Untersuchung der Atemwege. Ein grüner Pfeil zeigt an, wo die Spitze des Endoskops liegt, das die Innenansicht der Luftröhren liefert. Wegen veränderter Rauchgewohnheiten tritt Lungenkrebs immer öfter in den Randbereichen der Lunge auf, so dass die Ärzte mit dem Endoskop immer tiefer in die Lunge eindringen müssen, um den Krankheitsherd



Ingmar Wegner testet ein Navigationssystem zum Untersuchen der Atemwege. Es hilft den Ärzten, ihr Endoskop durch die verästelten Bronchien (rechts) zu führen.

auf der Neckarwiese, zu denen sich die Mitarbeiter dienstags treffen, oder in gemeinsamen Grillabenden. Er äußert sich auch in einer kollektiven Entwicklung des Teams, die inzwischen internationale Beachtung findet: eine Softwareplattform, auf der sämtliche Arbeiten der Forscher nach festen Normen umgesetzt werden, das so genannte Medical Imaging and Interaction Toolkit (MITK). Dr. Ingmar Wegner erläutert das Prinzip: „Jede Arbeit in unserer Abteilung ist vergleichbar einem Lego-Haus, das auf diese Plattform gestellt wird – aufgebaut aus standardisierten Bausteinen und dadurch zu den anderen Arbeiten passend. Das spart Arbeit und erhöht die Effizienz der Abteilung, denn jeder Mitarbeiter kann die ‚Legosteine‘ eines Kollegen benutzen und daraus seine eigene Entwicklung kreieren. Die Plattform ist so gestaltet, dass sich

Meinzer wollen damit die Idee der öffentlich frei zugänglichen Software (Open Source) auch in der Medizinischen Informatik umsetzen. Das Interesse ist groß: „Wir bekommen täglich mehrere E-Mails von Forschern aus der ganzen Welt, die unser Werkzeug nutzen und Fragen dazu haben“, schildert Marco Nolden, der die Entwicklung der Softwareplattform MITK leitet. Im kommenden Frühjahr soll es sogar ein erstes internationales Treffen in Heidelberg geben, das sich mit MITK befasst. Nicht zuletzt zeigt das Interesse von medizintechnisch tätigen Unternehmen wie Siemens oder Philips, dass sich das Werkzeug auch für die Entwicklung einer kommerziellen Software nutzen lässt.

Auch die eingangs geschilderte dreidimensionale Darstellung der Atemwege wird durch MITK ermöglicht. Wegner entwickelt mit seinen

zu finden. Dadurch wird es immer schwerer, den Weg durch die fein verästelten Röhren zu finden. Das Navigationssystem aus der Abteilung soll den Medizinern dabei helfen.

Ein ähnliches Navigationssystem, das ebenfalls auf der MITK-Plattform basiert, könnte bald sogar auf der Internationalen Raumstation ISS zum Einsatz kommen. Es soll dort medizinisch ungeschulten Astronauten unter anderem ermöglichen, Ultraschall-Untersuchungen durchzuführen. Ingmar Wegner ist begeistert: „Das erfüllt uns mit Stolz, weil wir sehen, dass der Gemeinschaftsgedanke unserer Softwareplattform fruchtet.“

Christian Meier

• Blick ins Innerste der Zelle



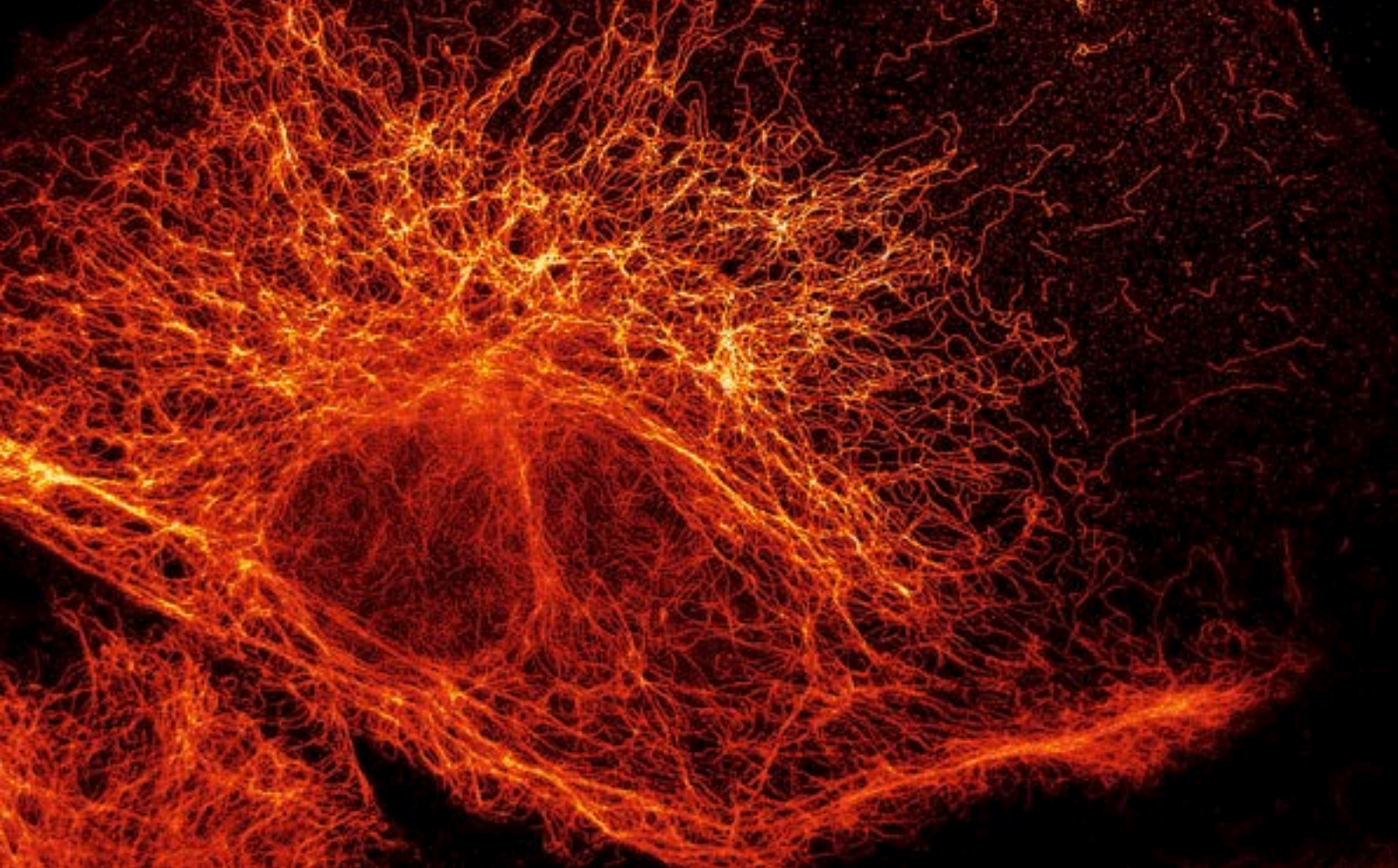
Skelett einer biologischen Zelle. Das Bild oben wurde mit einer herkömmlichen Mikroskopie-Methode aufgenommen, das Bild gegenüber mit dem innovativen STED-Verfahren.

Lichtmikroskope gehören zu den wichtigsten Werkzeugen der Zellbiologen. Professor Stefan Hell, der gleichzeitig eine Abteilung am Deutschen Krebsforschungszentrum und eine am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen leitet, hat in der Lichtmikroskopie das innovative STED-Verfahren entwickelt. Es erlaubt eine optische Auflösung, die noch vor Kurzem unvorstellbar schien, und kann sogar Details im Faden des Erbmoleküls DNS abbilden.

In dem fensterlosen dunklen Labor sind nur rote und grüne Laserstrahlen zu sehen. Sie laufen auf einem großen Tisch kreuz und quer von Spiegeln zu Kristallen und durch Linsen, um dann in einem Mikroskop zu verschwinden. Dr. Johann Engelhardt, der die Experimente in dem Labor leitet, erklärt: „Der Aufbau ist nur deshalb so riesig, damit wir ihn jederzeit bequem verändern können. Wenn's darauf ankommt, passt er auch in einen Schuhkarton!“

Engelhardt arbeitet in der Abteilung „Optische Nanoskopie“ am

Deutschen Krebsforschungszentrum. Chef der Gruppe ist Professor Stefan Hell. Er und seine Mitarbeiter entwickeln unter anderem die so genannte STED-Mikroskopie, ein neues Mikroskopieverfahren, das Biologen und Medizinern ganz neue Möglichkeiten eröffnet. Der Name leitet sich ab von „Stimulated Emission Depletion“, was soviel bedeutet wie „Verhindern durch stimulierte Emission“. Das Verfahren beruht darauf, mit einem Laserstrahl eine biologische Probe am Leuchten zu hindern und dabei einen winzigen Bereich auszusparen, der weiter leuchten



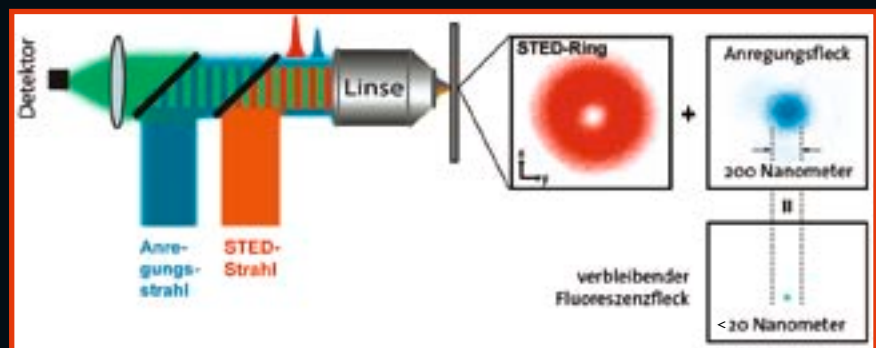
kann. Auf diese Weise können die Wissenschaftler kleinste Strukturen abbilden, viel feiner als die Wellenlänge des Lichts, was noch bis vor wenigen Jahren unmöglich schien.

Lange glaubten die Forscher, dass die Lichtmikroskopie nicht mehr entscheidend zu verbessern wäre. 1873 berechnete der deutsche Physiker Ernst Abbe das Auflösungsvermögen von Mikroskopen. Es entspricht dem kleinsten Abstand zweier Punkte, die man beim Blick durchs Mikroskop gerade noch voneinander unterscheiden kann. Abbe zufolge liegt das Auflösungsvermögen bei etwa 200 Nanometern (milliardstel Metern), das ist die halbe Wellenlänge von sichtbarem Licht und 500-mal feiner als ein menschliches Haar. Mikroskope, die dieses Auflösungsvermögen erreichen, gibt es schon lange. Sie machen zwar viele Bausteine der Zelle sichtbar, können aber in der Regel keine molekularen Details abbilden. Diese sind meist erheblich kleiner als 200 Nanometer und ließen sich bisher nicht auflösen.

Der Umweg zu schärferen Bildern

Zellbiologen verwenden bei ihren Untersuchungen oft die Fluoreszenzmikroskopie. Sie färben Zellen mit fluoreszierenden Farbstoffen an, die sich

an bestimmte Zellbausteine heften. Werden die Farbstoffe mit einem Laserstrahl einer bestimmten Farbe angeregt, dann leuchten sie in einer anderen Farbe auf, fluoreszieren also. Mit dieser Methode kann man viele Bestandteile von Zellen gezielt sicht-



STED-Mikroskopie: Ein Laserstrahl (blau) regt die Probe zum Leuchten an, ein zweiter Laserstrahl (rot, „STED-Strahl“) unterdrückt das Leuchten sofort wieder. Weil der zweite Laserstrahl einen ringförmigen Querschnitt hat, bleibt in der Mitte ein winziger Fleck übrig, der weiter leuchtet. Tastet man damit die Probe ab, entsteht ein Bild aus extrem feinen Punkten.



*Stefan Hell einmal ganz dunkel:
Diese Negativ-Aufnahme zeigt
ihn an einem Lichtmikroskop.*

bar machen. Aber auch hier endet die Auflösung bei 200 Nanometern. Bessere Auflösungen erreichen die Forscher mit Elektronenmikroskopen, die sogar Moleküle abbilden können. Die Elektronenmikroskopie hat aber bei den meisten biologischen Proben einen großen Nachteil: Zellen oder Gewebe müssen in feine Scheiben geschnitten, meist mit Metall bedampft und in ein Vakuum gebracht werden. So ist nur die Betrachtung toter Proben möglich. Zudem ist es sehr schwierig, Proteine und andere Biomoleküle, etwa das Erbgutmolekül DNS, spezifisch zu markieren.

Im Lichtmikroskop dagegen kann der Betrachter lebende Zellen beobachten, zum Beispiel bei der Vermehrung. Biologen und Mediziner wünschen sich daher schon lange ein lichtmikroskopisches Verfahren, das es erlaubt, auch Details von der Größe einiger Nanometer in Zellen zu betrachten. Diese Tür hat Stefan Hell mit der Entwicklung der STED-Mikroskopie aufgestoßen. Der Physiker erzählt: "Während meiner Doktorarbeit in Heidelberg habe ich mich mit der konfokalen Mikroskopie beschäftigt. Irgendwie hatte ich den Eindruck, dass das Thema Auflösung im Lichtmikroskop noch nicht endgültig durch ist, wie damals alle glaubten." Zunächst entwickelte er allerdings ein anderes Verfahren, die 4Pi-Mikroskopie. Sie bestrahlt die Probe nicht nur von oben, sondern auch von unten, erzielt dadurch eine stark verbesserte Tiefenschärfe und somit eine hervorragende dreidimensionale Abbildung. Doch die 4Pi-Mikroskopie durchbricht nicht die Abbe'sche Auflösungsgrenze,

sie führt lediglich die Tiefenauflösung an diese Grenze heran, die man vorher nur in der Brennebene erreicht hatte.

Aber das war Hell nicht genug. Er dachte weiter und ging dabei einen sehr ungewöhnlichen Weg. Statt zu versuchen, die Optik des Mikroskops weiter zu verbessern – was realistischlicherweise nicht mehr möglich war – manipulierte er das Farbstoffmolekül. Er sorgte dafür, dass nicht alle Farbstoffmoleküle, die vom Laserlicht angeregt werden, auch tatsächlich aufleuchten. Einige von den angeregten Molekülen zwang er dazu, erst einmal dunkel zu bleiben, so dass er sie von den leuchtenden Molekülen trennen konnte. Der Trick dabei bestand darin, Details, die enger beieinander sind als 200 Nanometer, nacheinander aufleuchten zu lassen.

Im STED-Mikroskop erfolgt das Dunkelhalten der Farbstoffmoleküle mit Hilfe der stimulierten Emission. Die Forscher regen die Probe mit einem ersten Laserstrahl zur Fluoreszenz an. Über diesen ersten Laserstrahl legen sie einen zweiten, der eine spezielle Wellenlänge besitzt. Der zweite Laserstrahl bewirkt, dass die angeregten Farbstoffmoleküle ihre Anregungsenergie schlagartig wieder abgeben, so dass sie nicht fluoreszieren können. Weil der zweite Laserstrahl einen ringförmigen Querschnitt hat, bleibt in der Mitte des beleuchteten Areals ein winziger Fleck übrig, der fluoreszieren kann. Auf diese Weise gelingt es Hell, die Farbstoffmoleküle in einem nur noch zwanzig Nanometer großen Bereich leuchten zu lassen (siehe Abbildung auf der vorigen Seite). Tasten nun die beiden übereinandergelegten

Laserstrahlen die Probe ab, entsteht ein Raster aus extrem feinen Punkten. Daraus erstellt der Computer ein hoch aufgelöstes Bild, das die Abbe'sche Auflösungs Grenze um das Zehnfache unterbietet. Mit dieser Technik lassen sich also Details unterscheiden, die nur 20 Nanometer voneinander entfernt sind. Die Beugung des Lichts existiert zwar immer noch, in Hells Mikroskop stellt sie aber keine fundamentale Grenze mehr dar und ermöglicht so den Wissenschaftlern einen tiefen Blick in die Details der Probe.

Die Erfindung des STED-Mikroskops hat die Sichtweise, was ein Lichtmikroskop leisten kann, grundlegend verändert. Für diese Arbeit hat der Forscher in den letzten Jahren mehrere renommierte Wissenschaftspreise bekommen: den Deutschen Zukunftspreis, den Leibniz-Preis, den Familien-Hansen-Preis und den Otto-Hahn-Preis für Physik. Zurzeit arbeitet Hell mit anderen Forschern intensiv daran, die Auflösung weiter zu verbessern, die Handhabung zu vereinfachen und mögliche Anwendungen für STED-

Mikroskope aufzuzeigen. Hell sieht noch viel Entwicklungsbedarf: „Die physikalischen Grundlagen sind verstanden. Jetzt ist es notwendig, die Methode an die unterschiedlichen Erfordernisse der Wissenschaftler anzupassen.“

Unzählige neue Anwendungsfelder

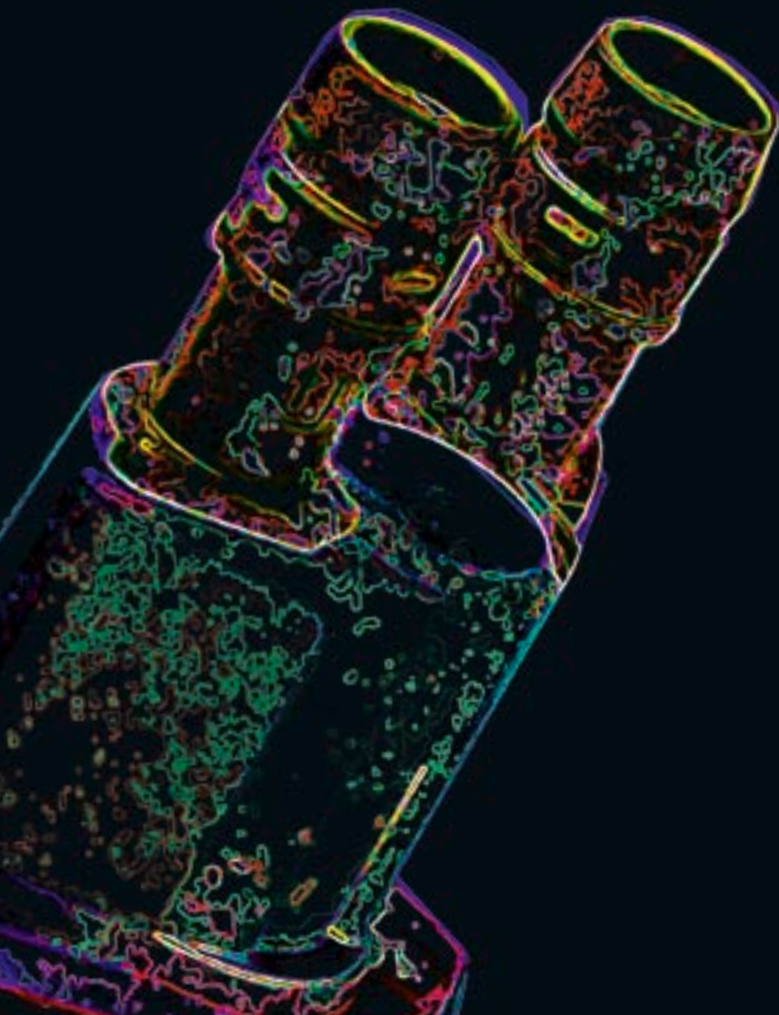
Neben seiner Abteilung am DKFZ leitet Hell eine Forschergruppe am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Gemeinsam konnten die beiden Teams das STED-Verfahren deutlich erweitern. So gelang es den Forschern, den Kontrast des Mikroskopiebildes stark zu verbessern, indem sie die zeitliche Abfolge der Anregung, der Stimulation und eine zeitversetzte Bildaufzeichnung geschickt aufeinander abstimmten. Zudem erzielten sie eine bis zu vierfach bessere Auflösung, indem sie zur Beleuchtung der Probe einen simplen Diodenlaser verwendeten, wie er etwa in Laserpointern oder DVD-Spielern

steckt. Damit verbilligt sich ein STED-Mikroskop erheblich und wird für eine viel größere Gruppe von Anwendern zugänglich.

Viele biomedizinische Arbeitsgruppen nutzen die STED-Mikroskopie bereits oder haben Interesse daran bekundet. Vor Kurzem ist es Hell gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Jonas Tegenfeldt, Professor an der Universität in Göteborg (Schweden), gelungen, Stränge des menschlichen Erbgutmoleküls DNS mithilfe des STED-Verfahrens abzubilden. Bisher ließen sich DNS-Stränge entweder nur unscharf oder bruchstückhaft abbilden. Tegenfeldt und sein Mitarbeiter Fredrik Persson zwangen das normalerweise verknäulte DNS-Molekül jedoch, sich in einem winzigen Röhrchen lang auszustrecken. So war kein Teil des Moleküls von Windungen oder Schlaufen verdeckt. Pit Bingen, der als Doktorand in Hells Abteilung arbeitet, konnte anschließend Bilder der DNS-Stränge in bislang unerreichter Auflösung anfertigen. Mit diesem Verfahren wird es in Zukunft vielleicht einmal möglich sein, Wiederholungen oder Lücken innerhalb der DNS zu erkennen – also Fehler, die teils schwere Krankheiten verursachen, von der Farbenblindheit über Fehlentwicklungen bei ungeborenen Kindern bis hin zu Krebs. Tegenfeldt erhofft sich von dem sehr hohen Auflösungsvermögen des STED-Verfahrens künftig präzisere Diagnosen dieser Krankheiten – etwa Methoden, die anzeigen, wie stark das Erbmaterial verschiedener Zellen eines Tumors differiert. Auf dieser Grundlage könnten Ärzte und Mediziner die Therapie anpassen oder weiterentwickeln.

Vor dem bunt leuchtenden Labor-tisch mit den Laserstrahlen, Spiegeln und Linsen sagt Johann Engelhardt: „Ich erwarte, dass in fünf bis zehn Jahren jedes Labor über ein Lichtmikroskop mit einer STED-Funktion verfügen wird.“ Er ist begeistert, wie schnell die Entwicklung der Lichtmikroskopie in den letzten Jahren vorangeschritten ist: „Noch vor Kurzem erschien ein Durchbrechen der Abbe'schen Auflösungs Grenze unmöglich, jetzt entdecken wir ständig neue Anwendungen dafür.“

Fenna Bleyl



Unter Spannung



Mehrpoliger, missgebildeter Spindelapparat einer Krebszelle. Tritt während der Zellteilung eine solche Fehlbildung auf, sind die Tochterzellen nicht mehr lebensfähig. Das kann man ausnutzen, um Krebszellen in den Tod zu schicken.

Krebszellen gezielt zu bekämpfen und gesunde Zellen zu schonen – das ist das Ziel moderner Krebstherapien. Professor Alwin Krämer ist diesem Ziel ein Stück näher gekommen. Seine Forschung setzt an einem empfindlichen biologischen Vorgang an, der Zellteilung.

Die Zellteilung ist die Grundlage allen Lebens, vom Einzeller bis zum komplexen Organismus. Sie erlaubt die Fortpflanzung, das Wachstum und die Erneuerung von abgestorbenen oder verbrauchten Zellen. Ihr Ablauf ist streng reguliert: Die DNA (das Molekül, das die Erbinformation der Zelle trägt) verdoppelt sich und verdichtet sich anschließend zu zwei identischen Chromosomensätzen, die auf die zwei neuen Tochterzellen aufgeteilt werden. Passieren dabei Fehler, entstehen oft Tochterzellen mit schwersten Missbildungen. Alwin Krämer, der die Klinische Kooperationsseinheit „Molekulare Hämatologie/Onkologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum und am Uni-

versitätsklinikum Heidelberg leitet, untersucht diese Vorgänge seit Jahren. Er und seine Mitarbeiter haben herausgefunden, dass die Zellteilung bei Krebszellen besonders störanfällig ist und dass sich dies gezielt nutzen lässt, um die Zellen in den Tod zu treiben.

Wenn Zellen sich teilen, kann vieles schiefgehen. So kann sich das Erbgut ungleichmäßig auf die Tochterzellen aufteilen, wodurch eine Tochterzelle mehrere identische Kopien eines bestimmten DNA-Abschnitts erhält – oder auch gar keine Kopie davon. Infolgedessen haben die entstehenden Tochterzellen zu viele oder zu wenig Chromosomen. Die Folgen wiegen oft schwer, ein bekanntes Beispiel ist die Trisomie 21, bei der das Chromosom 21 in jeder Körperzelle dreimal vorliegt statt wie gewöhnlich zweimal. Menschen, die davon betroffen sind, leiden oft unter Organfehlern und einer geringen Lebenserwartung, sind zumeist geistig behindert und haben ein charakteristisch verändertes Gesicht.

Bei der Zellteilung können auch Chromosomen brechen. Dabei entstehen Chromosomen-Bruchstücke, die gelegentlich verlorengehen (Deletion), sich verdoppeln (Duplikation), in umgekehrter Richtung wieder ins Chromosom eingebaut werden (Inversion) oder in andere Chromosomen eingefügt werden (Translokation). Eine Translokation liegt dem Krankheits-

bild der chronischen myeloischen Leukämie (CML) zugrunde. Bei diesem Krebs der weißen Blutkörperchen erhält das Chromosom 9 ein Stück von Chromosom 22 und umgekehrt. Der Austausch bewirkt, dass ein neues Gen auf Chromosom 22 entsteht. Es sorgt dafür, dass sich die Blutzellen unkontrolliert vermehren.

„Chromosomale Veränderungen führen oft zum Tod der Zelle, können aber auch Krebs auslösen und fördern, indem sie das Gleichgewicht von Wachstum, Teilung und programmiertem Zelltod stören“, erläutert Alwin Krämer. Sein Team hat, gemeinsam mit Kollegen von der Medizinischen Fakultät Mannheim und von der Mayo-Klinik in Rochester (USA), eine erstaunliche Überlebensstrategie von Krebszellen entdeckt. Mit dieser Strategie können sich die entarteten Zellen vermehren, obwohl die Zellteilung nicht richtig funktioniert.

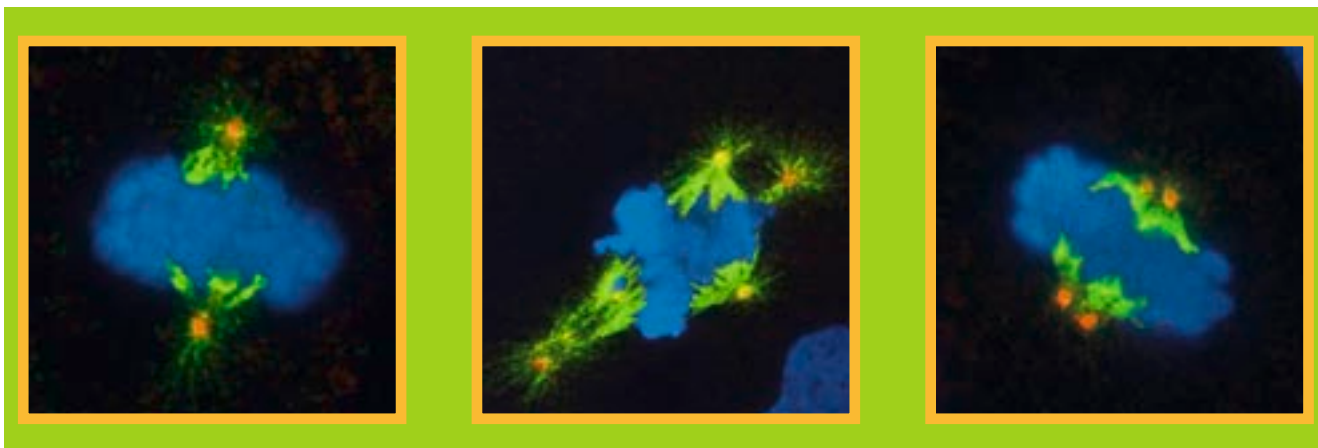
Eine gesunde Zelle bildet bei ihrer Teilung zwei Eiweißkomplexe aus, die zu den gegenüberliegenden Polen der Zelle wandern und daher Polkörperchen genannt werden. Sie bringen winzige Fasern hervor, mit deren Hilfe sie jeweils einen Chromosomensatz in die neu entstehenden Tochterzellen hineinziehen. Von beiden Polkörperchen ausgehend verlaufen die Fasern bis in die Mitte der sich teilenden Zelle – eine zweipolige Struktur, die „Mitosespindel“ oder „Spindelapparat“ heißt. Bei vielen Krebszellen ist sie

fehlgebildet. „In Tumorzellen können von selbst neue Polkörperchen entstehen oder die Polkörperchen können während des Zellzyklus mehrfach kopiert werden“, schildert Krämer, „dies führt häufig zu einer völlig ungleichmäßigen Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen, was üblicherweise den Tod der Zellen bewirkt.“

Mach zwei aus vielen

Krebszellen bündeln die überzählig vorhandenen Polkörperchen jedoch häufig zu zwei Aggregaten pro Zelle und entgehen so dem Zelltod. Diesen bisher wenig beachteten Trick untersuchten Blanka Leber und Dr. Bettina Maier aus dem Team von Alwin Krämer systematisch, um herauszufinden, welche Eiweiße daran beteiligt sind. Insgesamt fanden die Forscher 82 beteiligte Proteine, 22 davon untersuchten sie genauer. Das Ergebnis: Nur wenn die Fasern des Spindelapparats unter ausreichender Spannung stehen, können die Polkörperchen aggregieren, was der Krebszelle die erfolgreiche Teilung ermöglicht. Die Forscher entdeckten zahlreiche Eiweiße, die für die richtige Spannung sorgen, und schalteten die Gene dieser Eiweiße im Experiment einzeln aus. Die Folge: In den Krebszellen formten sich mehrpolige Spindeln und die Zellen starben ab.

Möglicherweise kann man diese 22 Gene – oder die Eiweiße, für die sie



Bei normaler Zellteilung bildet sich in der Zelle eine zweipolige Spindel aus (linkes Bild). In Krebszellen verläuft dieser Vorgang oft fehlerhaft, so dass eine mehrpolige Spindel entsteht (mittleres Bild). Dies würde zum Tod der Tochterzellen führen, hätten die Krebszellen nicht einen Trick entwickelt: Sie bündeln die überzähligen Pole zu zwei Aggregaten (rechtes Bild).

kodieren – mit geeigneten Krebsmedikamenten hemmen. Herkömmliche Chemotherapeutika greifen häufig gesunde Zellen an, die sich gerade teilen, und haben deshalb viele Nebenwirkungen. „Wir möchten Wirkstoffe entwickeln, die gezielt solche Zellen attackieren, die drei oder mehr Polkörperchen besitzen – denn nahezu ausschließlich Krebszellen zeigen derartige Veränderungen“, erläutert Alwin Krämer. Sein Team arbeitet gemeinsam mit der Firma Bayer an Arzneistoffen, die Krebszellen an der Ausbildung eines funktionstüchtigen Spindelapparats hindern.

Mach viele aus zweien

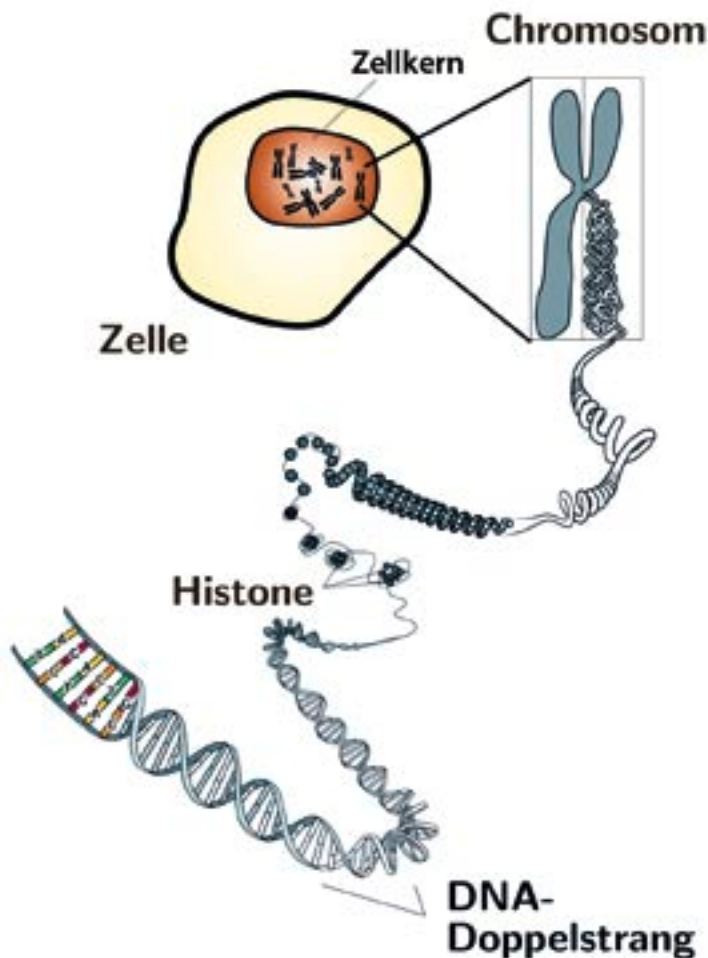
Eine Option dabei ist die Weiterentwicklung des Arzneistoffs Griseofulvin. „Bereits 2007 haben wir im Laborversuch gezeigt, dass dieser Stoff das Bündeln der Polkörperchen in Krebs-

zellen hemmt und multipolare Spindeln entstehen lässt“, erzählt Krämer. Das Therapeutikum wirkte lediglich auf solche Zellen, die überzählige Polkörperchen hatten – gesunde Zellen blieben unversehrt. „Der nächste Schritt ist nun, die Wirkung im Tierversuch zu bestätigen und herauszufinden, ob sich die Chemikalie unbedenklich als Medikament einsetzen lässt.“ Darüber hinaus arbeitet Krämers Team sehr eng mit der Nachwuchsgruppe „Experimentelle Therapien hämatologischer Neoplasien“ des Krebsforschungszentrums zusammen. Unter der Leitung von Dr. Marc-Steffen Raab entwickeln Forscher dort zielgerichtete Wirkstoffe gegen Krebsarten des blutbildenden Systems und des Immunsystems. Basierend auf den aktuellen Forschungsergebnissen von Alwin Krämer und seinem Team konzentrieren sich die Nachwuchsforscher dabei auf das

Multiple Myelom, eine Krebserkrankung des Knochenmarks, bei der bestimmte Immunzellen entarten.

Arzneistoffe, die auf den Spindelapparat von Krebszellen wirken, könnten möglicherweise vielen Patienten helfen. Denn überzählige Polkörperchen wurden in Zellen zahlreicher Tumorarten gefunden, etwa in Brust-, Prostata- und Darmtumoren sowie bei Krebserkrankungen des Bluts und des Lymphsystems. Bevor Patienten in der Klinik von diesen Erkenntnissen profitieren können, seien aber noch viele Untersuchungen nötig, betont Krämer: „Ob die Arzneistoffe beim Menschen die erhoffte Wirkung zeigen und dabei gut verträglich sind, müssen künftige Studien zeigen.“ Doch die Entdeckungen seines Teams haben die Richtung gewiesen für vielversprechende neue Therapieansätze.

Liesa Westner



Das DNA-Molekül trägt die Erbinformation der Zelle. Damit es in den Zellkern passt, muss es sich enorm stark zusammenfalten. Zunächst wickelt sich die DNA um spezielle Eiweiße, die Histone. Es folgen weitere Verpackungsschritte, bis ein dichtes Knäuel aus DNA und Eiweißen entsteht – das Material, aus dem die Chromosomen bestehen.

• Forschen wie gedruckt

Kurze Proteinstücke, künstlich hergestellt und auf Glasträger aufgebracht, sind ein wichtiges Werkzeug für Forschung und Medizin. Die Heidelberger Firma PepperPRINT wendet hierfür ein neues

Herstellungsverfahren an, das einen ganzen Forschungszweig revolutionieren könnte. Das Verfahren funktioniert mithilfe eines umgerüsteten Laserdruckers.



Der umgebaute Laserdrucker hat 20 Toner. Er druckt Aminosäuren auf Glas und erzeugt so ein Punktmuster aus Proteinstücken – einen Peptidchip (Bild ganz oben). Solche Chips können helfen, Krankheiten nachzuweisen.

Mit einem Summen setzt sich der Transportschlitten in Bewegung und verschwindet im Inneren des Laserdruckers. Er wird etwa zwei Minuten brauchen, um den wuchtigen, viereinhalb Meter langen Kasten zu durchqueren. Der Schlitten trägt eine zwanzig Zentimeter lange quadratische Glasplatte, auf der unzählige Punkte ein so dichtes Muster bilden, dass sie vor den Augen verschwimmen. Jeder Punkt setzt sich aus zahllosen identischen Peptiden zusammen, kurzen Teilstücken von Proteinen, die wie winzige Ketten auf der Glasoberfläche haften. Der umgerüstete Laserdrucker, der hier in der Heidelberger Firma PEPperPRINT zugegangene ist, peilt jeden einzelnen Punkt auf den tausendstel Millimeter genau an, um dort die jeweils gewünschten Substanzen aufzubringen.

Peptide bestehen, genau wie Proteine, aus Aminosäuren. Peptidchips – künstlich hergestellte und auf Glasträger aufgebrachte Peptide – können dazu dienen, Krankheiten nachzuweisen. Die Peptide werden dafür so zusammengesetzt, dass sie die Oberfläche des gesuchten Krankheitserregers nachbilden. Anschließend werden die Chips mit dem Blut des Patienten in

Kontakt gebracht. Falls der Patient mit dem Erreger infiziert ist, enthält sein Blut zahlreiche Antikörper gegen den Eindringling. Da die Peptide auf dem Chip die Oberflächenstruktur des Erregers nachahmen, binden die Antikörper des Patienten auch hier, was die Infektion nachweist. Allerdings war die Herstellung solcher Peptidchips bisher sehr aufwändig und teuer. Preise bis zu 50 000 Euro pro Stück schränken die Einsatzmöglichkeiten stark ein.

Billiger und besser dank Laserdruck

Die Firma PEPperPRINT, die von Wissenschaftlern des Deutschen Krebsforschungszentrums gegründet wurde, bietet eine ungewöhnliche Lösung für dieses Problem. Mit Hilfe eines umgebauten Laserdruckers werden Peptidbausteine Schicht für Schicht auf eine Glasplatte aufgetragen, bis ein fertiger Peptidchip entsteht. „Mit dem Laserdrucker können wir bis zu 500 000 verschiedene Peptide auf einem zwanzig mal zwanzig Zentimeter großen Träger aufbringen – achtzig Mal mehr als mit allen anderen Herstellungsmethoden“, erläutert Dr. Ralf Bischoff die

Vorteile des neuen Verfahrens, „gleichzeitig sind die Produktionskosten um das Fünzigfache niedriger.“ Bischoff ist einer der Gründer von PEPperPRINT und hat das Peptiddruck-Verfahren am Krebsforschungszentrum mitentwickelt.

Der Prototyp des Druckers wurde im Auftrag des Krebsforschungszentrums am Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung in Stuttgart gebaut und später in einem EU-weiten Forschungsprojekt weiterentwickelt. Für den Druck schließen die Forscher die Aminosäuren, die Bausteine der Peptide, in die Toner des Laserdruckers ein. „Es gibt zwanzig verschiedene Aminosäuren“, erklärt Ralf Bischoff, „deshalb mussten wir den Drucker so umbauen, dass er zwanzig Toner gleichzeitig drucken kann.“ Zwanzig hintereinander geschaltete Druckwerke sorgen dafür, dass der Peptiddrucker diese Anforderung erfüllt. „Bei der weiterentwickelten Version des Druckers sind es sogar vierundzwanzig Druckwerke“, berichtet Bischoff, „so können wir auch Sonderwünsche der Kunden erfüllen und zum Beispiel künstlich veränderte Aminosäuren in die Peptide einbauen.“

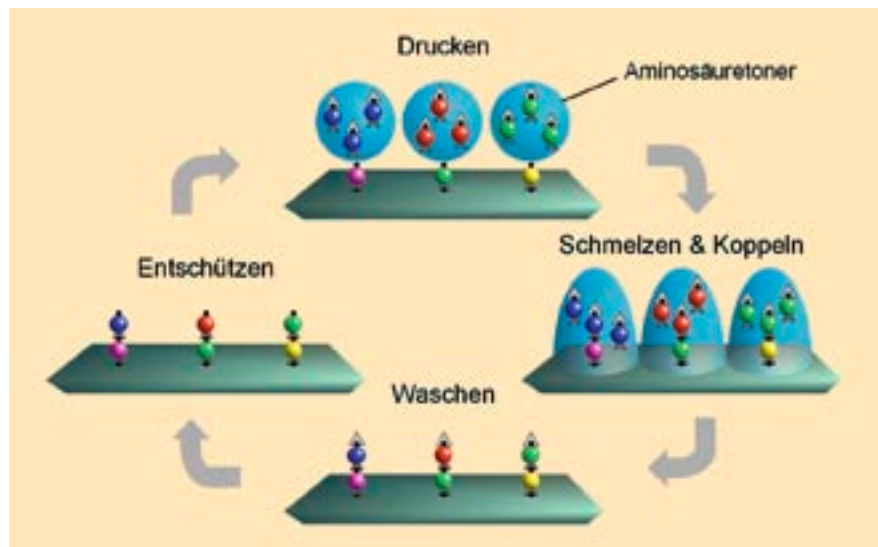
Freunde des Kleingedruckten: Frank Breitling, Volker Stadler, Thomas Felgenhauer und Ralf Bischoff (von links) entwickelten das neue Peptiddruck-Verfahren.



Die Idee, Peptidchips mit Hilfe eines Laserdruckers herzustellen, stammt ursprünglich von Dr. Frank Breitling. Für den Biologen, der inzwischen am Karlsruher Institut für Technologie arbeitet, liegt das Außergewöhnliche der Methode nicht in der Verwendung eines Druckers, sondern vor allem im Einsatz der Toner. Jahrelange Forschungsarbeit war nötig, um Toner zu entwickeln, die für den Einsatz im Laserdrucker geeignet sind, gleichzeitig aber ein verträgliches chemisches Umfeld für die enthaltenen Aminosäuren bieten. Hinzu kommt, dass Toner Feststoffe sind. „Biochemische Reaktionen können nur in Flüssigkeiten ablaufen, weil die Reaktionspartner beweglich sein müssen“, erläutert Breitling das Problem, „die vom Laserdrucker aufgebrauchten Aminosäuren können also zunächst nicht an die Peptidketten auf dem Glas koppeln.“

In der Hitze des Verfahrens

Daher muss der Glasträger nach dem Druck zunächst in eine Art „Backofen“ im Miniformat, einen kleinen Metallbehälter, der mit einem Gewirr aus Schläuchen und Hebeln verbunden ist. Neunzig Grad heißes Wasser rauscht



Der Drucker bringt die Aminosäure-Toner an die gewünschten Stellen auf dem Chip (Drucken). Unter Hitze schmilzt der Toner, dabei koppelt an jedes Peptid auf dem Chip genau eine Aminosäure (Schmelzen und Koppeln). Damit die Aminosäuren nicht untereinander reagieren, sind sie mit Schutzgruppen (graue Dreiecke) versiegelt. Der überschüssige Toner wird entfernt (Waschen) und schließlich die Schutzgruppe abgespalten (Entschützen), damit die nächste Aminosäure ankoppeln kann.

durch die Schläuche und erhitzt den Behälter, wodurch der Toner in seinem Inneren schmilzt und die Aminosäuren freigibt. Sobald sich die Aminosäuren mit den Peptidketten auf dem Glas verbunden haben, wird der „Backofen“ mit kaltem Wasser rasch wieder abgekühlt. Schließlich entfernt eine eigens konstruierte Waschmaschine die überschüssigen Tonerbestandteile, bevor die Glasplatte (zum Aufbringen der nächsten Schicht Aminosäuren) wieder in den Drucker eingelegt wird.

Die von PEPperPRINT gefertigten Peptidchips eröffnen Forschern und Medizinern völlig neue Anwendungsmöglichkeiten, da ist sich Frank Breitling sicher. Er hält es beispielsweise für denkbar, einen Diagnosechip zu entwickeln, auf dem die Antikörper-Bindungsstellen hunderter verschiedener Krankheitserreger abgelegt sind. Das ermöglicht es, mit vergleichsweise geringem Aufwand eine Art „Rasterfahndung“ durchzuführen: Ein Tropfen Blut könnte in einer einzigen Messung auf hunderte Krankheiten getestet werden, auch auf Krebserkrankungen. „Mit herkömmlichen Peptidchips wäre eine so umfassende Suche viel zu aufwändig“, urteilt Breitling.

Auch Dr. Volker Stadler, ebenfalls einer der PEPperPRINT-Gründer, ist vom Potenzial der Peptidchips überzeugt. Er glaubt, dass sich die Chips in der personalisierten Medizin bewähren könnten. „In der personalisierten Medizin soll die Therapie auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden“, sagt Stadler, „mit mehreren hunderttausend verschiedenen Peptiden pro Chip ist es möglich, Patienten auch unabhängig von ihren Symptomen auf Antikörper und Proteine hin zu untersuchen, um herauszufinden, wie diese molekularen Signaturen mit bestimmten Krankheitsverläufen zusammenhängen.“ Auf diese Weise könne man Informationen über den aktuellen Erkrankungsstatus des Patienten bekommen und die Behandlung entsprechend anpassen.

Im Zusammenhang mit den Peptidchips von PEPperPRINT fällt häufig das Zitat, dass nun Forschungsprojekte möglich sind, die früher einfach zu teuer und aufwändig gewesen wären. „Ich habe das ganz am Anfang mal gesagt und seitdem taucht der Satz immer wieder auf“, erklärt Ralf Bischoff. „Aber mal ganz ehrlich: Genau so ist es.“

Jasmin Jansen



Wie entsteht Krebs? Forscher arbeiten weltweit zusammen, um Proben von den häufigsten Tumoren zu nehmen und die Erbinformationen darin zu entziffern.

• Das Erbgut der Krebszellen

Es ist eines der größten biomedizinischen Forschungsprojekte aller Zeiten: Beim Internationalen Krebsgenomprojekt (ICGC) soll das Erbgut von 25 000 Krebspatienten entziffert (sequenziert) werden. Rund 1 000 Patienten kommen aus Deutschland. Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums leiten zwei Teilvorhaben des ICGC, und sie stellen Rechenkapazität bereit, um die gigantischen Datenmengen zu verarbeiten, die das Projekt abwirft. Hierfür arbeitet das Krebsforschungszentrum mit der Firma IBM zusammen.

Der Fuhrpark von Dr. Stephan Wolf umfasst 15 Maschinen mit kryptischen Typenbezeichnungen. Der „SOLiD 4“ beispielsweise ist in der Flotte gleich achtmal vertreten. Vom „HiSeq 2 000“ gibt es vier Exemplare. Zwei „SOLiD 5 500xl“ und ein „454“ komplettieren das Feld. Dass all diese Kürzel nicht in den PR-Abteilungen von Autoherstellern entstanden sind, merkt man sofort. Hier waren bei der Namensgebung Techniker am Werk.

Stephan Wolf leitet im DKFZ die Dienstleistungseinheit „Hochdurchsatz-Sequenzierung“. SOLiD, HiSeq und 454 sind Sequenziermaschinen der

nächsten Generation, hoch spezialisierte Roboter für Genanalysen, gefertigt in den Hallen der drei Hersteller Life Technologies, Illumina und Roche. Die besten Maschinen können in zehn bis zwölf Tagen zwei komplette menschliche Genome parallel entziffern. „Die 15 Maschinen, die wir hier haben, schaffen zusammen pro Monat etwa vierzig Genome, damit gehören wir zu den größten Sequenzierzentren Europas“, sagt Wolf. Seine Dienstleistungseinheit führt sämtliche Sequenzierungen durch, die innerhalb des Krebsforschungszentrums laufen.

Es ist gerade mal zehn Jahre her, dass ein menschliches Genom erst-

mals vollständig entziffert wurde. Hunderte Forscher aus aller Welt waren damit mehrere Jahre beschäftigt – ein enormer Kraftakt namens „Humangenomprojekt“. Heute ist der Aufwand sehr viel überschaubarer. Ein Techniker betreut zwei Maschinen, für die komplette Sequenzierung eines menschlichen Genoms sind nur wenige Handgriffe nötig.

Gesucht: Der genetische Fingerabdruck des Tumors

„Ohne die neue Technik wäre das Internationale Krebsgenomprojekt undenkbar“, sagt Professor Peter Lichter,

Leiter der Abteilung „Molekulare Genetik“ am Deutschen Krebsforschungszentrum. Er koordiniert das ICGC-Teilprojekt zu kindlichen Hirntumoren, das am Krebsforschungszentrum angesiedelt ist. Allein bei diesem Vorhaben wird in den nächsten Jahren das vollständige Genom von 500 Hirntumoren entziffert. Zusätzlich analysieren die Forscher bei jedem teilnehmenden Patienten noch das Genom einer gesunden Körperzelle – als Vergleich. „Das ist nötig, um zu belegen, dass eine bestimmte genetische Veränderung wirklich tumorspezifisch ist“, betont Lichter. Nicht jede Mutation, die in einer Tumorzelle gefunden wird, muss mit dem Krebs zusammenhängen. Erst wenn die Mutation in

gesunden Zellen desselben Patienten nicht auftritt, kann davon ausgegangen werden, dass sie etwas mit dem Krebsgeschehen zu tun hat.

Neben den Forschungen zu kindlichen Hirntumoren sind zwei weitere ICGC-Teilprojekte in Deutschland angesiedelt. Dr. Holger Sültmann, Leiter der Arbeitsgruppe „Krebsgenomforschung“ in der Abteilung von Professor Lichter, zeichnet verantwortlich für den Forschungsverbund Prostatakrebs, der gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf die Genome von 250 Prostatakrebs-Patienten analysieren wird. Eine wichtige Frage dabei lautet, welche genetischen Veränderungen mit einer hohen Aggressivität der Erkrankung einhergehen.

Deshalb sollen ausschließlich Patienten untersucht werden, die jünger sind als 50 Jahre. „Diese Patienten sind vergleichsweise selten, bei ihnen verläuft die Krankheit aber oft aggressiv“, betont Sültmann. Die Wissenschaftler hoffen, bei diesen Patienten am ehesten jene Mutationen zu finden, die wirklich relevant für einen schweren Verlauf der Erkrankung sind. Eine andere Forschergruppe um Professor Reiner Siebert von der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel wird die Genome von 250 Patienten mit Lymphomen (Tumorerkrankungen des Lymphsystems) entziffern.

Datenwust

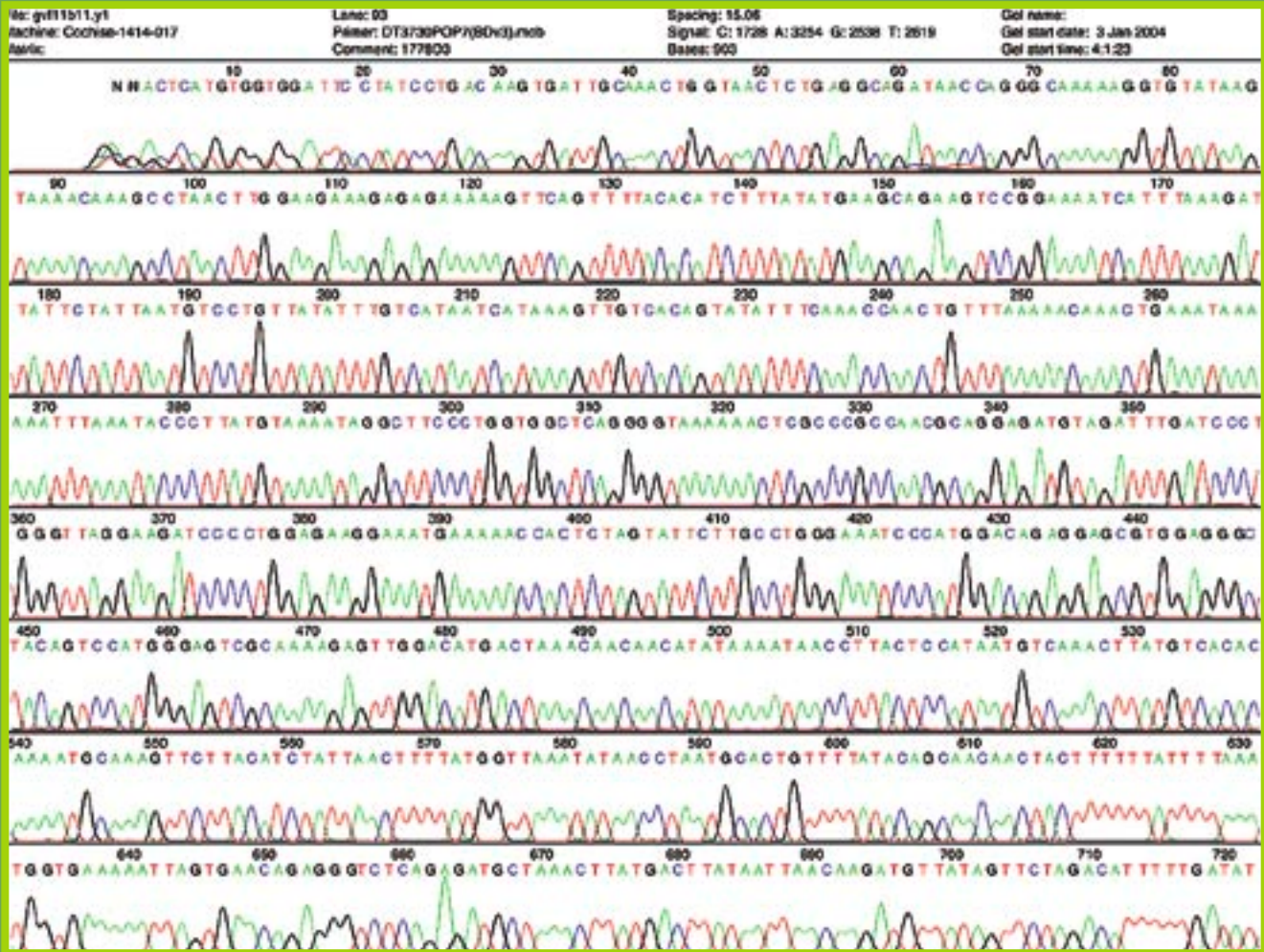
Egal ob Prostatakarzinome oder kindliche Hirntumoren – wenn Stephan Wolf seine Sequenziermaschinen anwirft, dann produzieren sie vor allem eins: Daten, Daten, Daten. Bei Professor Roland Eils, Leiter der Abteilung „Theoretische Bioinformatik“ am Deutschen Krebsforschungszentrum sowie Professor für Bioinformatik und funktionelle Genomik an der Universität Heidelberg, laufen alle Daten der deutschen ICGC-Teilprojekte auf. „Der Umgang mit diesen Daten ist eine immense Herausforderung. Die Forschung, die wir hier betreiben, ist nicht nur Krebsforschung, sondern auch und vor allem Forschung im Bereich Bioinformatik.“

Die Größenordnungen, mit denen die Krebsforscher hantieren müssen, lassen sich nur noch schwer anschaulich machen. Ein menschliches Genom hat drei Milliarden Basenpaare. Um Fehler so weit wie möglich auszuschließen, wird jedes Genom 30-mal entziffert. Pro Basenpaar entstehen 30 Byte an Daten. Damit erzeugt jedes Genom, das durch die ICGC-Sequenzierung läuft, einen Informationsberg von 2,7 Terabyte. Grob geschätzt sind das zwanzig handelsübliche Festplatten mit einer Kapazität von 120 bis 150 Gigabyte. „Für die deutschen ICGC-Teilprojekte gehen wir davon aus, dass wir insgesamt 2200 Genome sequenzieren werden, wir landen also bei mehreren Petabyte an Rohdaten“, so Eils. Das entspricht mehreren zehntausend Festplatten.

Um diese Informationsmenge zu bewältigen, werden in Heidelberg



Stephan Wolf leitet eines der größten Sequenzierzentren Europas. Die Maschinen in seiner Abteilung entziffern zusammen etwa 40 Genome pro Monat, also 40-mal das komplette Erbgut einer menschlichen Zelle.



Ergebnis einer DNA-Sequenzierung. Jeder der vier Grundbausteine der DNA wurde mit einem anderen Farbstoff markiert. Anschließend ermittelte ein Messgerät die Abfolge der Farbsignale, sie entspricht der Reihenfolge der Grundbausteine und damit dem genetischen Code.

zwei gewaltige Einrichtungen für die Datenverarbeitung aufgebaut, so genannte Large Scale Data Facilities. Am BioQuant, dem Systembiologie-Zentrum der Universität Heidelberg, stehen den Genomforschern in der Endausbaustufe 6 Petabyte Speicher zur Verfügung. Das Rechenzentrum des Deutschen Krebsforschungszentrums liefert pro Jahr ein weiteres Petabyte. Die Speicherkapazität reicht also aus. Das Problem ist, dass mit diesen Daten auch irgendwie gearbeitet werden muss. „Die Sequenziermaschinen liefern uns DNA-Bruchstücke von 30 bis 50 Basenpaaren“, so Eils. Die müssen zunächst in die richtige Reihenfolge gebracht werden. Dann wird in einem zweiten Schritt die Erbinformation des Tumorgewebes mit der von gesunden Zellen desselben Individuums verglichen. Dabei werden die

Forscher verschiedene Abweichungen feststellen, etwa Punktmutationen, fehlende Genabschnitte (Deletionen) oder Genabschnitte, die während der Krebsentstehung neu hinzugekommen sind (Insertionen).

Für weiterführende Analysen kann es aber durchaus nötig sein, nicht nur zwei, sondern vielleicht hundert Genome miteinander zu vergleichen. Und das wird dann richtig schwierig. Wieder ein Beispiel: Angenommen, es sollen hundert Genome miteinander verglichen werden, macht hundertmal 2,7 Terabyte. Um diese Datenflut überhaupt in den Arbeitsspeicher zu bekommen, wäre eine 10-Gigabit-Standleitung über mehrere Tage hinweg komplett ausgelastet. „Die Universität Heidelberg hat derzeit eine einzige solche Leitung, die sich mehrere tausend Nutzer teilen“, beschreibt Eils. Das

wird auf keinen Fall reichen. Eine mögliche Lösung besteht darin, weitere 10-Gigabit-Leitungen aufzubauen, die parallel geschaltet und ausschließlich für das Krebsgenomprojekt genutzt werden. Eine andere Möglichkeit ist, den Datenspeicher sehr nahe an die Rechner heranzubringen und die Daten dann mit neuen Verfahren zu übertragen, die auf der Hochgeschwindigkeits-Technologie Fibre Channel gründen.

Schritt halten mit den Maschinen

„Unser Anspruch ist es, die Rohdaten mindestens genauso schnell auszuwerten, wie die Sequenziermaschinen sie erzeugen“, so Eils. Bisher, bei rund 100 entzifferten Genomen, ist das gelungen: „Aktuell können wir einige hundert Genompaare pro Jahr bewältigen.“ Wenn das Krebsgenomprojekt allerdings erst auf Hochtouren läuft, müssen es deutlich mehr sein. Ganz auf sich allein gestellt sind die Bioinformatiker des Deutschen Krebsforschungszentrums dabei nicht. Bei der Computermesse CeBIT 2011 in Hannover schloss das Zentrum einen Kooperationsvertrag mit der Firma IBM ab. Gemeinsam wollen die Partner daran

arbeiten, die Schwierigkeiten bei der Datenübertragung zu überwinden. Außerdem soll ein neues Verfahren für die Datenkompression entwickelt werden. „Was uns vorschwebt, ist eine Art MP3-Standard für die molekulargenetische Forschung. Dabei muss biologisches Hintergrundwissen in die Komprimierung einfließen, damit keine relevanten Daten verloren gehen“, erläutert Eils.

Der dritte Bereich, in dem die Zusammenarbeit zwischen dem Krebsforschungszentrum und IBM Früchte tragen soll, ist die klinische Nutzung der Genomdaten. Der behandelnde Arzt soll bei der Diagnose und der Therapie unterstützt werden. „Dazu ist es nötig, ihm das gesammelte molekulargenetische Wissen in einer Form zur Verfügung zu stellen, die eine rasche Entscheidung über die optimale Therapie ermöglicht“, erläutert Professor Christoph von Kalle, Sprecher des Direktoriums am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Zum Einsatz kommen soll hier die von IBM entwickelte Watson-Technologie, mit deren Hilfe unlängst ein Computer in der US-Quizshow Jeopardy (einer Art „Wer wird Millionär?“) gegen zwei menschliche Kandidaten gewann. Die Watson-Technologie er-

laubt es, mit hocheffizienten Filtertechniken aus großen Datenmengen die jeweils relevanten Informationen herauszufischen. „Wir stehen hier noch ganz am Anfang. Aber natürlich kommt es am Ende darauf an, dass das, was wir im Krebsgenomprojekt herausfinden, auch klinisch anwendbar ist“, betont Eils.

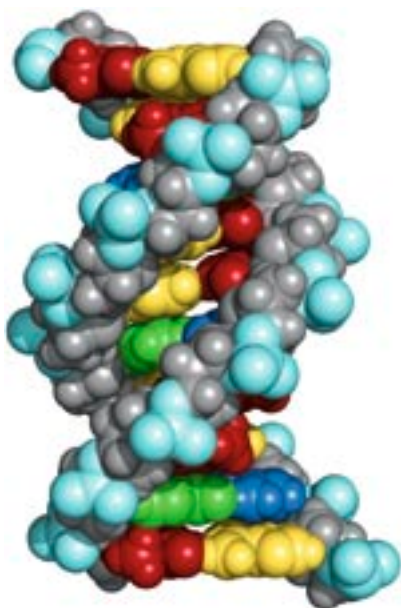
Recht und Ethos: noch schwieriger als die Technik

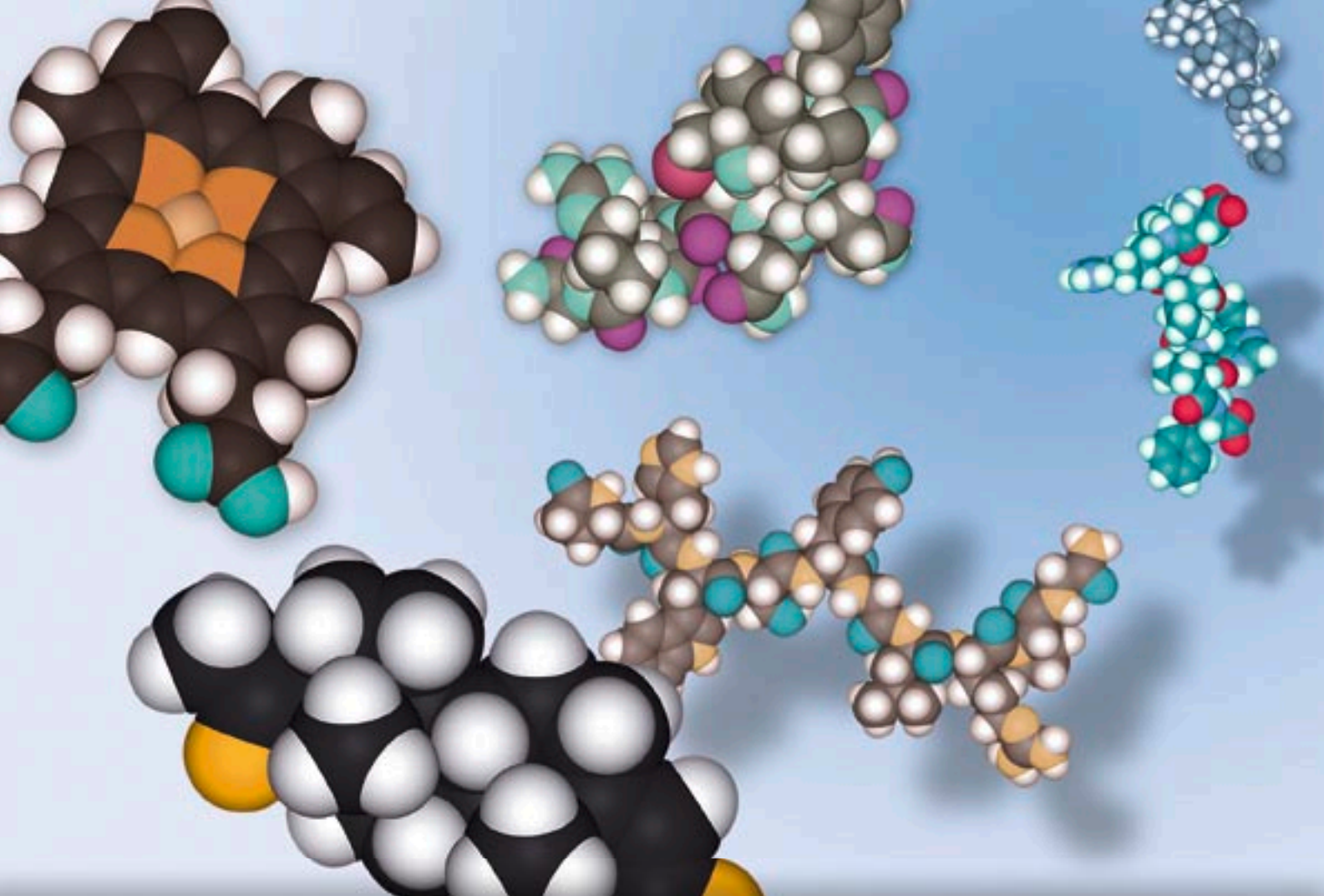
Jenseits aller technischen Probleme wirft die komplette Entzifferung menschlicher Genome auch ethische Fragen auf, die derzeit ähnlich ungeklärt sind wie Datendurchsatz und Komprimierung. Falls es bei Krebspatienten in einigen Jahren üblich werden sollte, das vollständige Krebsgenom zu entziffern und daraus die beste Therapie zu ermitteln, stellt sich unter anderem die Frage, was mit den zahlreichen nicht-krebsbezogenen Informationen anzufangen ist, die eine solche Analyse zwangsläufig mitliefert. Bei einer vollständigen Sequenzierung ließen sich im Prinzip alle genetischen Anlagen finden, die für irgendwelche Krankheiten anfällig machen. Nur: Was soll mit solchen Informationen geschehen? Gar nicht erst danach suchen? Nur dann danach suchen, wenn der Patient es wünscht?

„Es gibt derzeit noch keine guten Antworten darauf“, betont Peter Lichter. Krebsforscher allein können diese Antworten auch nicht geben. Deswegen ist im Rahmen des Marsilius-Kollegs der Universität Heidelberg eine Expertengruppe zusammengetreten, die sich mit den ethischen und rechtlichen Aspekten der Kompletsequenzierung des menschlichen Genoms befassen soll. Beteiligt sind Onkologen, Bioinformatiker, Ethiker, Theologen und Juristen. Das bekannteste Mitglied ist der ehemalige Verfassungsrichter Professor Paul Kirchhof. „Unser Ziel ist es, in etwa zweieinhalb Jahren das Feld aufgearbeitet zu haben, um dann im Hinblick auf mögliche gesetzliche Regelungen belastbare Empfehlungen an die Politik geben zu können“, umreißt Peter Lichter das weitere Vorgehen.

Philipp Grätzel von Grätz

Räumliche Darstellung eines DNA-Moleküls. Die Atome sind durch farbige Kugelausschnitte (Kalotten) wiedergegeben, deshalb heißt diese Darstellung Kalottenmodell.





Räumliche Darstellungen von verschiedenen Proteinen.

Renaissance der Proteine

Lange Zeit standen die Gene im Fokus der Lebenswissenschaften. Doch mindestens ebenso wichtig sind ihre Produkte, die Eiweiße (Proteine). Denn ohne die geht in lebenden Organismen gar nichts. Heute, mehr als zehn Jahre nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms, konzentrieren sich viele Wissenschaftler verstärkt auf die Erforschung von Proteinen.

„**S**ie hat die Augen ihrer Mutter geerbt!“ Für das Äußere eines Individuums machen wir gerne seine genetische Ausstattung verantwortlich. Wieso aber sieht der Frosch anders aus als die Kaulquappe, aus der er hervorgeht und mit der er genetisch identisch ist? Offensichtlich spielen hier nicht nur die Gene eine Rolle. Die Produkte der Gene, die Proteine, sind es, die sowohl dem Frosch als auch der Kaulquappe ihr jeweils charakteristi-

sches Aussehen verleihen. Zudem hat das Proteom (so heißt die Gesamtheit aller Eiweiße eines Lebewesens) nicht nur Einfluss auf das Aussehen. Alle zentralen Funktionen im Körper wie Stoffwechsel- und Wachstumsvorgänge, aber auch Strukturen und regulatorische Aufgaben, werden von Proteinen bestimmt.

Beim Menschen sind die äußerlichen Veränderungen während der Entwicklung nicht ganz so beeindruckend wie beim Frosch. Im Prinzip aber ist es ähnlich: Unser Proteom ist enorm wandlungsfähig. Forscher schätzen die Zahl menschlicher Proteine auf mindestens 200 000, vielleicht sogar eine Million. Doch besitzt der Mensch nur etwa 22 000 Gene, die die Baupläne für diese Proteine tragen – und damit kaum mehr als der Frosch! Für den großen Unterschied zwischen der Anzahl der Gene und jener der Proteine sind verschiedene zelluläre

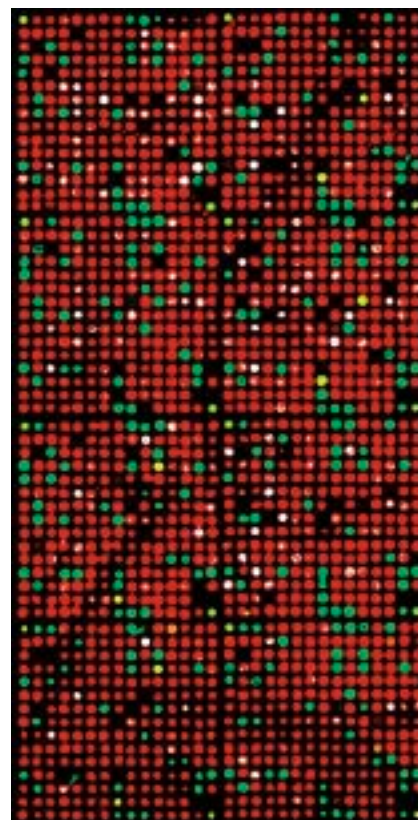
Prozesse verantwortlich. Einige davon wirken, bevor die Erbinformation in Proteine übersetzt wird. Andere setzen an, wenn die Proteine bereits gebildet wurden.

Die wichtigen Funktionen, die Proteine in Zellen ausüben, machen sie zu attraktiven Zielen (so genannten Targets) für neue Medikamente. Dr. Jörg Hoheisel, Leiter der Abteilung „Funktionelle Genomanalyse“ am Deutschen Krebsforschungszentrum, erklärt: „Rund 98 Prozent der therapeutischen Zielstrukturen sind Proteine. Will man effiziente neue Wirkstoffe entwickeln, muss man die Funktion von Proteinen noch besser verstehen.“ Hier hat sich in den letzten Jahren viel getan. Die Erforschung der genetischen Baupläne von Proteinen ist dank moderner Sequenziermaschinen kein Problem mehr. Und die Techniken, um die fertigen Proteine (und Proteome) zu analysieren, haben sich ebenfalls weiterentwickelt. Heute, mehr als zehn Jahre nach der ersten Entschlüsselung eines menschlichen Genoms, interessieren sich viele Wissenschaftler wieder mehr für die Produkte der Gene. Die „Proteomik“, wie die Proteomforschung genannt wird, erlebt einen Boom – und verhilft einer altbekannten Molekülklasse zu einer wahren Renaissance.

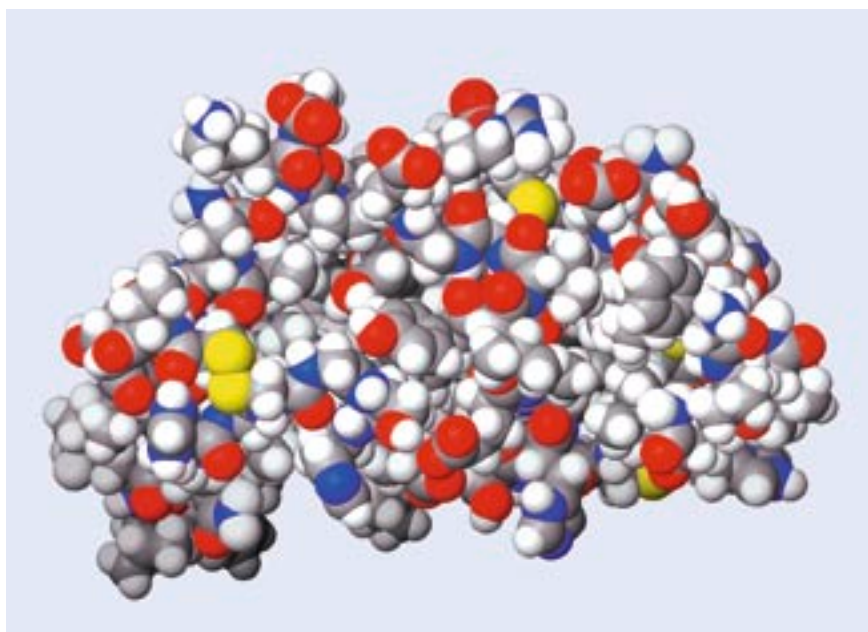
Mit Miniaturchips auf Biomarker-Fang

Auch bei der Tumorentstehung spielen Proteine die entscheidende Rolle. Deshalb interessieren sich Forscher brennend dafür, wie sich das menschliche Proteom während einer Krebserkrankung verändert. Ihre Erkenntnisse könnten insbesondere für die Diagnose bedeutsam sein. „Es ist möglich, dass wir anhand einiger weniger Markermoleküle im Blut oder im Urin einmal erkennen können, ob der betreffende Patient ein Karzinom entwickelt – lange bevor dies mit bildgebenden Verfahren möglich ist“, sagt Hoheisel. Deshalb suchen er und sein Team nach Eiweißen, deren Vorhandensein spezifisch auf bestimmte Krebserkrankungen hindeutet. Dafür hat die Gruppe eine Mikrochip-Technik entwickelt, die Proteine gezielt, schnell und einfach aus Körperflüssigkeiten oder dem komplizierten Stoffcocktail der Zelle herausfischt.

Auf einer Glasoberfläche fixieren die Forscher ausgewählte Antikörper – also Moleküle, die sich an ganz bestimmte andere Moleküle heften und zu diesen passen wie der Schlüssel zum Schloss (siehe einblick 1/2010, S. 13). Dann nehmen die Forscher dem Patienten eine Blut- oder Urinprobe



Ein Antikörper-Chip zum Nachweis von Proteinen. Die Antikörper sind in einem Punktmuster angeordnet. An ihnen bleiben die gesuchten Proteine hängen.



Ein überaus wichtiges Protein ist das Insulin, hier dargestellt als Kalottenmodell. Es senkt im Körper den Blutzuckerspiegel.

ab und markieren sämtliche Eiweiße darin mit einem Fluoreszenzfarbstoff. Die Probe geben sie auf das behandelte Glas. Eiweiße, die zu den ausgewählten Antikörpern passen, bleiben an der Oberfläche „hängen“ und verraten sich dort durch ihre Fluoreszenz. Andere Proteine, die nicht zu den Antikörpern passen, werden einfach abgewaschen. Das Verfahren ist an sich nicht neu, aber die Wissenschaftler um Jörg Hoheisel haben es auf Mikrochip-Größe miniaturisiert, weshalb sie nur kleinste Probenmengen benötigen und einen sehr hohen Probendurchsatz erreichen. Mehr als 600 menschliche Proben haben sie schon untersucht – hauptsächlich, um Proteine zu finden, deren Vorhandensein auf Bauchspeicheldrüsenkrebs hindeutet oder die zwischen unterschiedlich gefähr-

lichen Formen von Blasenkrebs zu unterscheiden erlauben. Für Bauchspeicheldrüsenkrebs etwa konnten die Forscher rund zwei Dutzend verdächtige Proteine ausmachen. Die Wissenschaftler prüfen jetzt, ob sich die gefundenen Eiweiße tatsächlich als Marker für diese besonders bösartige Krebsform eignen.

Ebenfalls mit Mikrochips arbeitet Dr. Ulrike Korf aus der Abteilung „Molekulare Genomanalyse“ am DKFZ. Sie koppelt allerdings keine Antikörper an die Oberfläche, sondern gibt das Probenmaterial direkt darauf. Den Antikörper gegen das gesuchte Protein fügt sie später hinzu, und dann noch einen zweiten Antikörper, der den Komplex aus Eiweiß und erstem Antikörper sichtbar macht. Diese Technik heißt „Reverse-Phase-Protein-Microarray“; sie eignet sich, genau wie Hoheisels Mikrochips, besonders gut für einen hohen Probendurchsatz und kann auch geringste Mengen des gesuchten Moleküls aufspüren. Ulrike Korf nutzt die Technik unter anderem, um das Proteom von hunderten Tumorproben zu untersuchen. Sie fahndet nach Veränderungen in den Tumoren, die die Krankheit verursachen oder mit ihr einhergehen, und möchte auf diese Weise neue Biomarker für Krebs finden.

Proteine unter Laserbeschuss

Auch Dr. Christoph Rösli sucht nach Proteinen, die eine Krebserkrankung anzeigen. Seit September des letzten Jahres leitet er ein Forscherteam in dem Heidelberger Stammzellinstitut HI-STEM, einer gemeinnützigen Wissenschaftseinrichtung, die in öffentlich-privater Partnerschaft vom DKFZ und der Dietmar-Hopp-Stiftung betrieben wird. Röslis Ziel: Wirkstoffe gegen Krebs zu entwickeln, die gezielt am Tumor ansetzen. Diese würden sich nicht wie herkömmliche Krebsmedikamente im ganzen Körper verteilen, was häufig schwere Nebenwirkungen hervorruft. „Wenn Sie einen Brief verschicken, dann schreiben Sie eine Adresse auf den Umschlag, um sicherzustellen, dass er ankommt“, erklärt Rösli. „Das Gleiche haben wir mit unseren Krebswirkstoffen auch vor. Dazu müssen wir Proteine finden, die ausschließlich im Tumorgewebe pro-

duziert werden. Diese Proteine sind quasi die Postadresse für unsere Krebstherapie: Wir können sie nutzen, um Antikörper herzustellen, die die Medikamente genau dorthin transportieren, wo die Erkrankung liegt.“

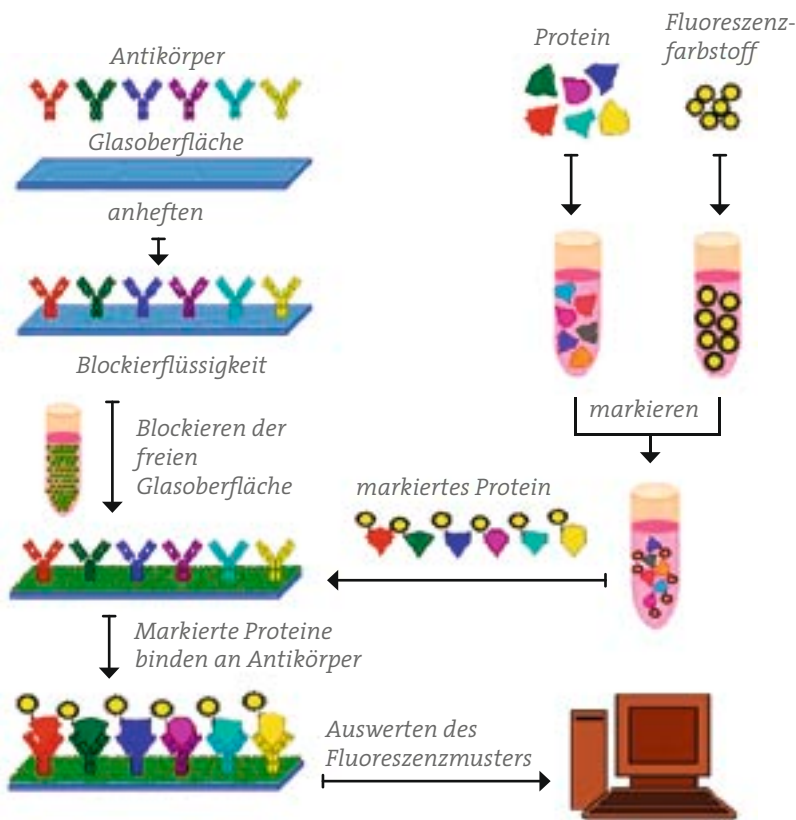
Um geeignete Proteine zu finden, behandeln Rösli und seine Mitarbeiter das Proteingemisch aus den Krebszellen mit dem Enzym Trypsin. Es zerlegt die Proteine in viele kleine Stücke (Peptide). Eine spezielle Technik sortiert die Peptide in zahlreiche – meist mehr als tausend – Untergruppen. Anschließend überträgt ein Roboter die vorsortierten Peptide auf eine Platte. Dort werden sie mit Laserstrahlen beschossen, wodurch sie sich in geladene Teilchen (Ionen) verwandeln. Wenn die Forscher jetzt ein elektrisches Feld anlegen, durchwandern die Ionen dieses unterschiedlich schnell, je nach ihrer Ladung und Masse. Deshalb eignet sich die Methode dafür, verschiedene Peptide voneinander zu trennen und separat zu analysieren, um Zielstrukturen für die Antikörper-Therapie zu finden. Fachleute bezeich-

nen diese Technik als „MALDI-TOF-Massenspektrometrie“.

Proteomik auf dem Vormarsch

Die Proteomforschung ist ein Wachstumsmarkt. Nach aktuellen Prognosen des Marktforschungsunternehmens „Global Industry Analysts“ werden die weltweiten Umsätze der Proteomik in den nächsten Jahren steigen und 2015 eine Höhe von 6,1 Milliarden US-Dollar erreichen. Allerdings: Ob Proteinchips oder Krebsheilmittel – der Weg zum vermarktungsfähigen Produkt ist weit. „Mindestens zehn Jahre wird es noch dauern, bis unsere Suche zu einem marktreifen Medikament geführt hat“, sagt Rösli. Hoheisel schätzt die Dauer, bis Antikörper-Mikrochips einmal in der Diagnostik eingesetzt werden, ähnlich hoch ein. „Aber dann“, sagt er, „ist es vielleicht möglich, Verfahren zur Krebsdiagnose anzubieten, die so einfach funktionieren wie ein Schwangerschaftstest.“

Elke Matuschek



Schema eines Antikörper-Chips. Die Blockierflüssigkeit verhindert, dass Proteine unkontrolliert an den Chip binden.

Syrien im Herzen – Krebsforschung im Blut

Hadeel Khallouf arbeitet als Doktorandin im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Dort forscht sie über Chemo- und Immuntherapien gegen Krebs. Wenn die gebürtige Syrerin derzeit die Geschehnisse in der arabischen Welt verfolgt, ist sie hin- und hergerissen zwischen Stolz und Sorge.

Vielleicht musste es so sein: Die deutsche Journalistin kommt fünf Minuten zu spät zum Interview, die arabische Wissenschaftlerin sitzt bereits im Foyer des Deutschen Krebsforschungszentrums und wartet geduldig. Hadeel Khallouf quittiert die Situation mit einem breiten Grinsen: „Daran bin ich schon gewöhnt“, sagt die 29-jährige lachend, „meine deutschen Freunde kommen meistens zu spät zu unseren Verabredungen, während ich in der Regel superpünktlich bin.“

Nicht nur deshalb hält sie herzlich wenig von Vorurteilen und Stereotypen: „Hier höre ich oft, dass die Leute sagen, ‚die Syrer‘ oder ‚die Araber‘ seien soundso, dabei sind wir doch alle Individuen und jeder tickt ein bisschen

anders.“ Immer wieder bemerkt sie, dass viele Deutsche ein sehr einseitiges Bild vom Leben in Syrien haben. So erinnert sie sich an eine Situation im Spanischkurs. Hadeel Khallouf hatte erzählt, woher sie kommt und dass sie in Deutschland eine Doktorarbeit mache. Da meinte eine Kursteilnehmerin, sie sei froh, dass sie als deutsche Frau so viele Freiheiten habe und nicht wie arabische Frauen immer zu Hause bleiben müsse. „Dabei war sie selbst Hausfrau, das ist doch irgendwie lächerlich“, kommentiert die junge Syrerin. Auch Hadeels Mutter hat immer als Lehrerin gearbeitet, und ihre Schwestern machen als Architektin und Professorin für Informatik Karriere. „Das Alltagsleben in Syrien ist viel toleranter, als es sich die meis-

ten vorstellen: Da leben Christen und Muslime unterschiedlichster Ausrichtungen miteinander und respektieren sich, ebenso wie manche Frauen Kopftücher tragen und andere nicht“, beschreibt Hadeel. Die Toleranz im Umgang miteinander sei in ihrer Heimatstadt Salamiyah und auch in ihrer Familie besonders ausgeprägt. So fand sie auch Unterstützung, als sie sich dafür entschied, ihre wissenschaftliche Ausbildung in Europa fortzusetzen.

Karriereziel: verbesserte Krebstherapie

Hadeel Khalloufs Weg ans Nationale Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg begann sich schon früh



Hadeel Khallouf – hier im Gespräch mit dem einblick – hat viel von der Welt gesehen: Studium in Damaskus und Straßburg, Doktorarbeit in Heidelberg. Wo sie künftig arbeiten wird, steht noch nicht fest.

abzuzeichnen. Als sie elf war, erkrankte ihre Mutter an Brustkrebs. „Das galt in Syrien damals quasi noch als Todesurteil, aber meine Mutter hat die Krankheit besiegt.“ Manchmal, wenn es der Mutter etwas besser gegangen sei, habe sie aus ihren Besuchen im Krebszentrum in Damaskus ein regelrechtes Tourismus-Event für ihre Kinder gemacht. Doch Hadeel Khallouf hat auch die negativen Seiten der Krankheit mitbekommen, die Nebenwirkungen der Therapie etwa oder die anderen schwerkranken Menschen, darunter viele Kinder, die ihr in der Klinik begegneten. „Da habe ich den Entschluss gefasst, dass ich später einmal in der Krebsforschung arbeiten möchte“, sagt sie.

Bei dem früh gefassten Berufswunsch blieb es und die junge Frau entschied sich nach dem Abitur für

ein Bachelor-Studium im Fach Pharmazie, das sie in Damaskus absolvierte. Von dort aus ging sie nach Straßburg, wo ein Master-Studiengang für Pharmakologie angeboten wurde.

Der Einstieg in Frankreich war hart: Hadeel musste erst die Sprache lernen – und war überdies gezwungen, verspätet zum Studium zu erscheinen. „Es gab eine Verzögerung wegen des Visums, und als ich dann endlich ankam, musste ich sofort einen Vortrag halten – auf Französisch!“ Obwohl das für sie sehr schwierig war, biss sie sich durch und schaffte es irgendwie, ein zufriedenstellendes Referat abzuliefern. Bald lebte sie sich in Frankreich ein und fühlte sich dort nach einiger Zeit schon fast wie zu Hause. Aber sie wollte noch ein weiteres Land kennenlernen und zog für ihre Promotion nach Heidelberg.

Als Doktorandin im NCT widmete sich die Pharmakologin – in enger Zusammenarbeit mit Professor Dirk Jäger und Professor Jan Schmidt – der Therapie von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Sie untersuchte die Wirkung einer neuen Behandlung, bei der die Ärzte eine Chemotherapie (mit der Substanz 5-Fluorouracil) mit einer Immuntherapie (mit dem Botenstoff Interferon alpha) kombinieren, und die in Heidelberg in einer klinischen Studie getestet wurde. Hadeel wollte wissen, welche biologischen Mechanismen dafür verantwortlich sind, dass die Patienten von der Kombinationstherapie profitieren. Bei Mäusen, die an einem vergleichbaren Krankheitsbild litten, untersuchte sie zunächst, welche Immunzellen durch die Behandlung aktiviert werden. Es stellte sich heraus, dass spezielle Abwehrtruppen verstärkt auf den Plan gerufen werden, die von Natur aus dafür ausgebildet sind, verändertes Gewebe wie Krebszellen zu bekämpfen: zytotoxische T-Zellen, natürliche Killerzellen und dendritische Zellen. Demnach kurbelt die Therapie die natürliche Abwehr gegen das Tumorgewebe an.

Was aber noch viel wichtiger ist: Die Kombinationstherapie sorgt dafür, dass sich auf der Oberfläche der Tumorzellen vermehrt ein bestimmtes Protein findet. Und genau dieses Eiweiß spielt möglicherweise eine entscheidende Rolle dabei, dass das Immunsystem die Krebszellen überhaupt erkennt. „Wir vermuten, dass das Molekül bei denjenigen Patienten, die auf die Therapie am besten ansprechen, bereits vor der Behandlung vermehrt im Tumorgewebe vorkommt“, sagt Hadeel. Diese Entdeckung sei ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur personalisierten Medizin. Gerade beim Bauchspeicheldrüsenkrebs, der so schwer zu behandeln ist, bringt die Therapie oft keine Heilung, sondern nur einige zusätzliche Lebensmonate. „Da ist es besonders wichtig, dass das Behandlungsziel und die Nebenwirkungen in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander stehen, um die letzten kostbaren Monate nicht durch unnötiges Leiden zu erschweren“, sagt die Pharmakologin.

Radwege sind „cool“, Nudelsalat ist „interessant“

Wenn ihr die Krebsforschung auch sehr am Herzen liegt, hat sich Hadeel Khallouf in ihren drei Jahren in Heidelberg längst nicht nur im Labor aufgehallen. Die quirlige Syrerin hat eine Menge deutscher und internationaler Freunde gefunden und genießt auch das Schwätzchen mit den „ganz normalen Leuten“, etwa auf dem Wochenmarkt oder in der Bäckerei. „Daher war es mir auch wichtig, Deutsch zu lernen“, betont sie.

Als „cool“ empfindet sie in Deutschland, aber auch in Städten wie Straßburg oder Amsterdam, die vielen Radfahrer und die zugehörigen Radwege. Und dann fällt ihr noch etwas „typisch Deutsches“ ein, nämlich Nudelsalat, den sie „interessant“ findet. Ihr Landsmann Rafik Schami – der übrigens ebenfalls in Heidelberg eine naturwissenschaftliche Ausbildung absolviert und in Chemie promoviert hat – schrieb einmal, dass die Deutschen zu Feiern meist einen Nudelsalat mitbringen. Das kann sie voll bestätigen.

Gerade hat sie ihre Doktorarbeit eingereicht. Wo und wie ihre Karriere weitergehen soll, steht noch nicht fest: „Ich kann mir vorstellen, erst einmal in Deutschland zu bleiben, hätte aber auch Lust, noch ein weiteres Land und seine Kultur kennenzulernen.“ Zum Beispiel bei einem Forschungsaufenthalt in den USA, wie ihn viele junge Wissenschaftler wählen. Leider erschwert es die derzeitige politische Situation in Syrien, die erforderlichen Visa zu bekommen.

Und auch ihr Geburtsland wird wohl noch eine Weile auf die begeisterte Nachwuchsforscherin warten müssen. „Syrien ist meine Heimat, und die trage ich im Herzen, aber die Situation dort ist schwierig – vor allem jetzt“, sagt sie. Selbstverständlich hat Hadeel Khallouf die Ereignisse in der arabischen Welt seit Jahresbeginn verfolgt. „Es macht mich unglaublich stolz zu sehen, dass die Menschen für ihre Freiheit und gerechtere Systeme eintreten – und dass sich vor allem junge Leute zu Wort melden.“

Sie liebt ihr Land und möchte nicht den Eindruck erwecken, dort sei alles schlecht. „Aber wir brauchen definitiv mehr Meinungs- und Pressefreiheit.“ Trotzdem macht ihr die Situation auch Angst. Die Revolutionen in Tunesien oder Ägypten aus der Ferne zu beobachten war eine Sache. Aber solche Umwälzungen jetzt im eigenen Land? Das Blutvergießen kann jederzeit auch ihre Heimatstadt betreffen. „Was, wenn ich dann meine Familie nicht erreichen kann, um zu erfahren, ob es allen gut geht?“

Trotz der Sorge um ihre Lieben, die in der fernen Heimat leben, bereut Hadeel Khallouf ihre Entscheidung nicht, nach Europa gekommen zu sein. „Ich betrachte das als eine riesige Chance“, sagt sie, „und eigentlich sollte jeder die Gelegenheit bekommen, eine Zeit lang in einem anderen Land zu leben – das hilft auch, die interkulturellen und internationalen Beziehungen zu verbessern.“

Stefanie Reinberger

• Gestatten, Da Vinci!



Für die Operation von Prostatakrebs-Patienten gibt es an der Urologischen Universitätsklinik in Heidelberg einen ganz eigenen Spezialisten: einen mit drei Armen, der mehr als 500 Kilogramm wiegt. Seit 2004 steht der Operationsroboter „Da Vinci“ den Ärzten hier bei chirurgischen Eingriffen zur Seite. „einblick“ hat dem Roboter bei der Arbeit über die Schulter gesehen.

„Kannste mal bitte den Professor anrufen?“ Für einen kurzen Moment übertönt die Stimme der OP-Schwester alle Geräusche im Raum: das leise Summen der Geräte, die Musik aus dem Radio und die Gespräche der Anwesenden. Mindestens

zehn grüngekleidete Personen befinden sich an diesem Dienstagmorgen im Operationssaal 14 der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg: Chirurgen, Anästhesisten, OP-Schwestern, Medizinstudenten. Inmitten ihres geschäftigen Treibens liegt ein

Mann auf dem OP-Tisch; um ihn dreht sich heute alles. Seine Vorsteherdrüse, die Prostata, ist von Krebszellen durchsetzt und soll herausgenommen werden – mit Hilfe des Operationsroboters „Da Vinci“.

Es ist kurz nach 9:00 Uhr. Die Vorbereitungen für den anstehenden Eingriff laufen bereits seit eineinhalb Stunden: Narkose, Lagerung, Anschließen der Beatmungsgeräte. Jetzt liegt der Patient auf dem Rücken, grüne Tücher bedecken den größten Teil seines Körpers. Zu sehen ist nur der Bauch. Im Moment haben die beiden Chirurgen, die links und rechts neben dem OP-Tisch stehen, nichts zu tun. Sie warten. Eben haben sie den letzten von sechs kleinen Einschnitten in die Bauchdecke des Patienten gemacht – jeder höchstens zwei Zentimeter lang. Durch diese kleinen Öffnungen hindurch soll später die komplette Operation vollzogen werden. Die Narkoseärztin am Kopf des Patienten betrachtet die farbigen Linien auf ihrem Monitor: Herzfrequenz, Blutdruck, Atmung. Alles im grünen Be-

reich. Ihr gegenüber, am Fußende des Tisches, erhebt sich mannshoch der „Da Vinci“. Der 544 Kilogramm schwere Operationsroboter ist komplett mit steriler Folie eingepackt. Seine drei gewaltigen Arme schweben regungslos über dem Mann auf dem Operationstisch. Fast hat der Anblick etwas Bedrohliches, als müsse der Roboter jeden Moment von selbst anfangen, sich zu bewegen – ein Dirigent unmittelbar vor dem ersten Ton seines Konzerts. Am Ende der Roboterarme sind Instrumente angebracht, die im Bauch des Patienten verschwinden: Die beiden äußeren Arme tragen austauschbare Operationswerkzeuge – kleine Greifzangen, Scheren oder Haken; am mittleren Arm hängt eine Kamera. Zwei Monitore, die links und rechts des OP-Tisches von der Decke hängen, zeigen, was sie gerade aufnimmt: ein gestochen scharfes Bild aus dem Inneren des Patienten. Bei einer offenen Operation mit einem großen Schnitt in der Bauchdecke hätten die Chirurgen freie Sicht auf ihr Arbeitsfeld. Bei einem sogenannten laparoskopischen


Eingriff wie heute dagegen sind sie ganz auf die Bilder angewiesen, die ihnen die Kamera aus dem Körperinneren liefert.

Hightech mit vielen Vorteilen

Mit leisem Zischen öffnet sich die Tür des Operationssaals. Ein hochgewachsener, schlanker Mann tritt ein: Professor Markus Hohenfellner, Ärztlicher Direktor der Urologischen Universitätsklinik Heidelberg. Er wird die Operation durchführen. „Alles klar?“, fragt er, blickt in die Runde und nickt den Anwesenden zu. Dann geht er zielstrebig vorbei am Operationstisch und lässt sich vor einem großen grauen Kasten in der hinteren Ecke des Raumes nieder: dem Steuerpult des Da-Vinci-Systems. Von hier aus – knapp drei Meter von seinem Patienten entfernt – muss Hohenfellner den Operationsroboter lenken, dafür sorgen, dass er im richtigen Moment die richtigen Bewegungen ausführt. Er legt seine Hände auf zwei kompliziert aussehende Handgriffe unter dem



Das Da-Vinci-Operationssystem besteht aus drei Teilen: Vom Steuerpult aus (links) lenkt der Arzt die Bewegungen des eigentlichen OP-Roboters (Mitte). Auf dem „Vision Cart“ (rechts) stehen während der Operation unter anderem Bildschirme für die Assistenzärzte.



Pult. Sie sind so angebracht, dass sie in allen Raumrichtungen bewegt werden können. Die Handbewegungen des Operateurs werden unmittelbar in Bewegungen der Roboterarme übersetzt, allerdings nicht maßstabsgetreu. Große Bewegungen am Steuerpult lösen gleichgerichtete, aber deutlich kleinere Bewegungen der Instrumente im Körper des Patienten aus. So kann der Chirurg die Zangen und Scheren selbst bei kleinsten Bewegungen von wenigen Millimetern noch präzise steuern. Sehr kleine Bewegungen – beispielsweise ein leichtes Zittern der Hände – werden dagegen nicht übertragen. Durch zwei handtellergroße Fenster im Steuerpult sieht der Operateur zudem alles, was die beiden Linsen der Kamera aufnehmen, als dreidimensionales Bild. „Das Operieren mit dem Roboter ist deutlich angenehmer als eine klassische Laparoskopie“, berichtet Hohenfellner, „die Sicht ist viel besser, außerdem kann man im Sitzen arbeiten.“ Der Komfort für den Operateur war freilich nicht der Hauptgrund für die Anschaffung des 1,6 Millionen Euro teuren Da-Vinci-Systems. Vor allem die Patienten profitieren von der modernen Operationsmethode. Dank der dreidimensionalen Sicht und der guten Beweglichkeit der Instrumente kann der Chirurg praktisch genauso gut operieren wie bei einer Operation mit geöffneter Bauchdecke – ohne den Bauch tatsächlich aufschneiden zu müssen. Den Patienten bleiben dadurch große Narben erspart und sie verlieren weniger Blut. Gerade mal 100 Milliliter Blutverlust wird die Anästhesistin am Ende dieser Operation vermelden. Außerdem erholen sich die Patienten schneller von dem Eingriff und können eher wieder zum normalen Alltag übergehen. „Die meisten Menschen, die wir mit dem Da Vinci operieren, können schon am dritten

Tag nach der Operation wieder nach Hause“, bestätigt Hohenfellner. „Aber wichtiger als die Technik ist, wer den Eingriff durchführt. Das Ding hier hat keinen Autopiloten.“ Er beugt sich nach vorn über das Steuerpult und legt den Kopf auf ein Stirnpolster über den Sichtfenstern. Seine Stimme klingt jetzt gedämpft, als würde er in einen leeren Eimer sprechen: „So, los geht’s, fangen wir an!“

Maschinen-Akrobatik

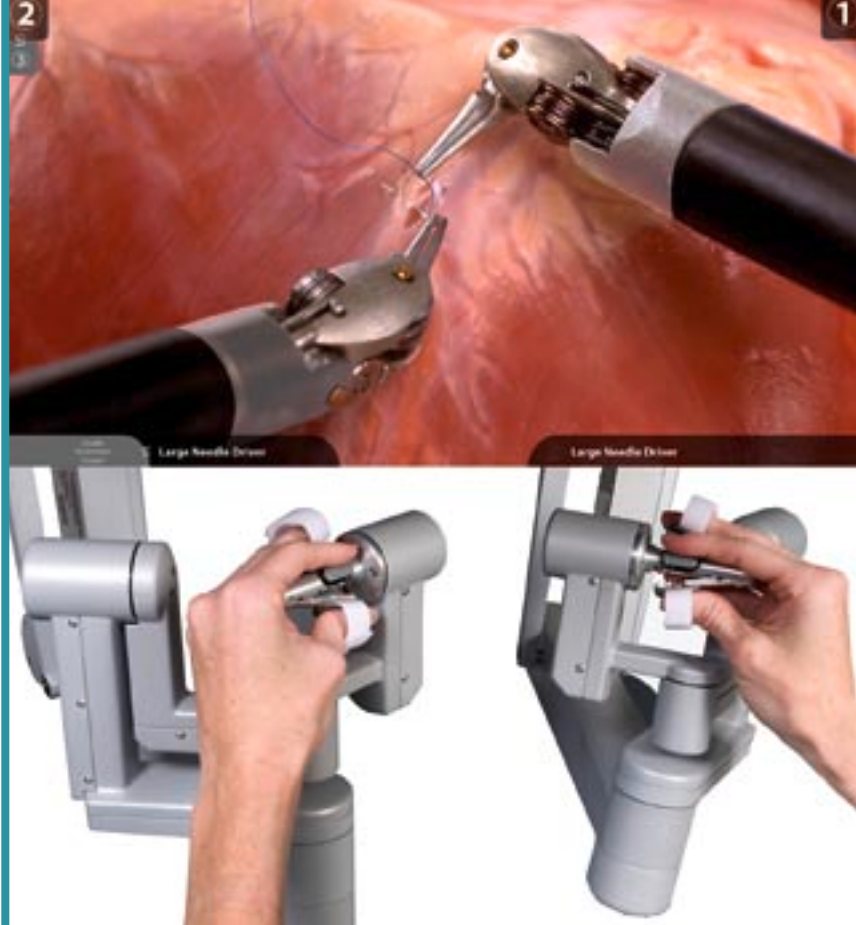
Im nächsten Moment erwacht der Roboter aus seiner Erstarrung. Wie von Geisterhand beginnen sich die drei Arme über dem Operationstisch zu bewegen. Ruckartig drehen oder schwenken sie ein Stück um eines ihrer zahlreichen Gelenke, verharren Sekundenbruchteile und zucken dann in die nächste Position. Meist sind es nur kleine Bewegungen, nur ab und zu vollzieht einer der Arme einen größeren Kreis durch die Luft. Dann müssen die Assistenten neben dem OP-Tisch ausweichen, um nicht mit dem Roboter zusammenzustoßen. Die Folie, in die der Da Vinci eingepackt ist, knistert leise bei den Bewegungen, sonst arbeiten die Roboterarme völlig lautlos. Nur ein immer wiederkehrender Piepton klingt durch den Saal und

verkündet den ruhigen, gleichmäßigen Herzschlag des Patienten. Ab und zu gibt Markus Hohenfellner Anweisungen an seine Assistenten – auf Englisch; die beiden sind Gastärzte aus dem mittleren Osten. Sie gehören zu den zahlreichen Medizinern, die jedes Jahr aus aller Welt nach Heidelberg kommen, um hier das Operieren mit dem Da-Vinci-System zu lernen. Die Heidelberger Urologie ist dafür eine gute Adresse, niemand in Deutschland hat mehr Erfahrung: Schon seit 2004 arbeitet man hier mit dem Roboter; zunächst nur bei Prostata-Entfernungen, später auch bei der Operation von Blasen- und Nierentumoren oder Eingriffen im Beckenboden-Bereich. Mittlerweile kommt der Da Vinci etwa 250-mal pro Jahr zum Einsatz. Die Zahl könnte in den nächsten Jahren noch steigen: 2010 haben auch die Ärzte der Heidelberger Kopfklinik das Gerät eingesetzt, um einen Tumor im Rachen eines Krebspatienten zu entfernen. Es war deutschlandweit die erste Da-Vinci-OP im Kopf-Hals-Bereich, und sicher nicht die letzte.

Eine Reise durch den Körper

Die Operation ist mittlerweile in vollem Gange. Die Werkzeuge greifen und schneiden, klammern oder veröden Blutgefäße und arbeiten sich Stück für Stück vorwärts. Die Kamera folgt ihnen, schwenkt über gelbe und weiße Stränge, rote von Adern durchzogene Flächen oder silbrig-glänzende Strukturen, die an extrem feine und dichte Spinnweben erinnern. Manchmal geht es auch wieder ein Stück zurück und an anderer Stelle weiter. Für einen normalen Betrachter ist nicht zu erkennen, was genau die Chirurgen





Der Da Vinci im Einsatz: Mit zwei kompliziert gebauten Handgriffen am Steuerpult (Bild unten) lenkt der Chirurg die Bewegungen des OP-Roboters. Die Operationswerkzeuge (oben) sind beweglicher als eine menschliche Hand, sie beherrschen auch feinste Bewegungen wie Nähen und Knoten.

tun oder wo im Körper sich ihre Instrumente gerade befinden. Markus Hohenfellner dagegen scheint immer ganz genau zu wissen, was er vor sich hat. Ruhig erklärt er, welcher „Plexus“, welche „Faszie“ oder welches „Nervenbündel“ gerade zu sehen sind, ohne dabei seine Arbeit zu unterbrechen. „Wenn man die Anatomie nicht perfekt beherrscht, fügt man dem Patienten womöglich erheblichen Schaden zu“, warnt er, während er mit geschickten, schnellen Bewegungen die Handgriffe vor sich hin und her führt, „man muss genau wissen, was sich in wenigen Millimetern Abstand befindet, auch wenn man es gerade nicht sehen kann.“ Seine Handbewegungen erinnern an die eines Marionettenspielers. Die Werkzeuge auf dem Bildschirm folgen gehorsam. Gleichzeitig betätigt er mit den Füßen verschiedene Pedale, wenn er die Kamera bewegen oder seine Werkzeuge unter Strom setzen will, um kleine Blutgefäße zu verschließen. Die Routine von mehreren hundert gemeisterten Da-Vinci-Operationen ist

dem Heidelberger Urologen deutlich anzumerken.

Gegen 11:45 Uhr ist die Prostata endlich auch für den Laien zu erkennen: In der Mitte des Bildschirms liegt ein rot-braunes, kastanienförmiges Etwas. Das Organ wurde ringsherum von den benachbarten Körperteilen abgetrennt. Die Blutgefäße, die zu ihm führen, sind mit einem speziellen Faden zugebunden. Jetzt, so Hohenfellner, käme der anspruchsvollste Part. Mit der Prostata muss auch ein Teil der Harnröhre entnommen werden, da diese mitten durch die Vorsteherdrüse hindurch verläuft. Die unmittelbar darüber liegende Harnblase darf dabei nicht verletzt werden, sonst droht dem Operierten zumindest eine vorübergehende Inkontinenz. Erst nach weiteren dreißig Minuten ist der Übergang zwischen Blase und Harnröhre, der so genannte Blasenhal, ebenfalls frei präpariert – und unbeschadet. Die letzten, entscheidenden Schnitte können gesetzt werden. Von der Greifzange in eine Art Kescher befördert, verlässt die Prostata auf Nimmerwiedersehen den Körper. Etwa eine dreiviertel Stunde später wird im Körper des Patienten wieder alles vernäht und am rechten Platz sein; nur seinen Krebs ist dieser Mann wohl los.

Noch während der Da Vinci beweist, dass er nicht nur hervorragend schneiden, sondern mindestens ebenso gut auch nähen kann, klingelt das Telefon. Die Kollegen aus der Pathologie bestätigen den Erfolg der Operation: Die Gewebeproben, die rund um die entfernte Vorsteherdrüse noch entnommen wurden, seien allesamt frei von Krebszellen. Das bedeutet, dass mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit der Tumor vollständig entfernt wurde. Um 12:30 Uhr ist der Eingriff beendet. Markus Hohenfellner muss sofort weiter. Die nächste Operation wartet schon im Saal nebenan. Der Da-Vinci-Roboter hat einen etwas ruhigeren Arbeitstag als sein Chef: Er macht erstmal Pause bis zum Nachmittag. Und der Patient? Markus Hohenfellner ist optimistisch: „Mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit kann er in drei Tagen nach Hause gehen und dann diese ganze Geschichte vergessen.“

Mario Fix

Computertomografie – Dreidimensionales Röntgen



Ein moderner Computertomograf (links). Mit den Schichtbildern, die er liefert (rechts oben), lassen sich räumliche Darstellungen des Körperinneren erstellen (rechts unten).

Um Tumoren zu entdecken, nutzen Krebsmediziner häufig die Computertomografie (CT). In dem Namen stecken das altgriechische „tomós“ (Schnitt) und „gráphein“ (schreiben) – ein Computer durchleuchtet eine Person mit Röntgenstrahlen und erstellt daraus Schnittbilder des Körpers. Je dichter ein Körpergewebe, desto weniger Strahlen lässt es durch und umso ausgeprägter ist der Schatten, den es auf dem Röntgenbild erzeugt. Auch Tumoren verraten sich oft durch den Röntgenshatten, den sie werfen.

Beim einfachen Röntgen wird ein dreidimensionales Objekt auf eine Fläche abgebildet. Deshalb lässt sich nicht unterscheiden, ob helle Stellen im Röntgenbild durch einen dünnen Knochen oder eine dicke Fettschicht entstanden sind, denn die Schatten überlagern einander. Um dem abzuhelfen, entwickelte der englische Elektrotechniker Godfrey Hounsfield vor gut vierzig Jahren eine verbesserte Technik. Er schickte Röntgenstrahlen aus vielen verschiedenen Richtungen durch den Körper, um zahlreiche Perspektiven zu erhalten. Mit einem Computer berechnete er daraus überlagerungsfreie Schichtbilder des Körpers. Hounsfield baute den ersten Computertomografen und untersuchte damit 1971 erstmals einen Menschen. Für diese Leistung erhielt er 1979 den Medizin-Nobelpreis, gemeinsam mit dem US-Physiker Allan McLeod Cormack, der die Algorithmen zum Berechnen der Bilder als Erster formuliert hatte.

Die ersten Computertomografen enthielten nur eine Strahlenquelle und einen gegenüberliegenden Messkopf, die gemeinsam um den Patienten rotierten. Für die Aufnahme eines einzigen Querschnitts benötigten sie mehrere Minuten. Heute fährt der Patient durch einen Fächer aus Röntgenstrahlen, wobei Detektoren bis zu 640 Schichtbilder gleichzeitig aufzeichnen. Jede dieser Abbildungen repräsentiert eine ein bis zehn Millimeter dicke Körperscheibe, so dass eine CT des gesamten Körpers heute weniger als zehn Sekunden dauert. Aus den einzelnen Schnittbildern lassen sich dreidimensionale Abbildungen zusammensetzen. Um die Unterschiede zwischen den verschiedenen Weichteilen stärker hervorzuheben, kann der Arzt dem Patienten vorher ein Kontrastmittel spritzen, das die Röntgendichte von bestimmten Geweben erhöht.

2009 erhielten in Deutschland etwa fünf Millionen Menschen eine Computertomografie. Die Untersuchung nimmt wenig Zeit in Anspruch und liefert kontrastreiche Bilder vom Körperinneren. Oft zeigen sie Strukturen, die bei anderen abbildenden Verfahren nicht wiedergegeben werden. Allerdings wirkt eine relativ hohe Strahlendosis auf die Patienten: bei einer CT des Rumpfes etwa hundertmal so viel wie bei einer einfachen Röntgenaufnahme. Daher muss der Arzt von Fall zu Fall abwägen, ob der Nutzen des Verfahrens das Risiko überwiegt. Neue Computeralgorithmen sollen die Strahlenbelastung weiter senken.

Gabi Warnke



Rezension

Geschüttelt, nicht gerührt

Zwei Physikprofessoren
untersuchen: Wie realistisch
sind die James-Bond-Filme?

*Tolan, Metin ; Stolze, Joachim (2010):
Geschüttelt, nicht gerührt : James Bond und
die Physik. München : Piper Verlag. ISBN:
978-3-492-25847-0. Preis: 9,95 Euro.*

James Bond, der elegante Brite und Frauenverführer, ist längst einer der bekanntesten Filmhelden. Ob im Welt- raum oder auf dem Meeresgrund, ob mit Atombomben oder Röntgenbrillen, der Geheimagent meistert die vertrack- testen Situationen. Er legt seine Gegner mit raffinierter Spe- zialtechnik lahm, entscheidet rasante Verfolgungsjagden für sich und liefert atemberaubende Stunts ab. Dabei stellt sich immer wieder die Frage: Ist das wirklich möglich?

Metin Tolan und Joachim Stolze antworten darauf in dem 2010 erschienenen Taschenbuch „Geschüttelt, nicht ge- rührt. James Bond und die Physik“. Die beiden Physikprofes- soren an der Technischen Universität Dortmund untersuchen gemeinsam mit 41 Studenten die spektakulärsten Szenen aus der Filmreihe. Was ist machbar, welche Tricks sind nötig, über welche Fähigkeiten müssten der Agent und seine Gegner verfügen?

Zuerst beschreiben die Autoren eine Filmszene, dann berechnen sie, welche physikalischen Kräfte unter realen Bedingungen walten würden. Hierfür ermitteln sie zu- nächst die physikalischen Eckdaten des Geschehens, die zum Teil geschätzt werden müssen. Dabei nutzen die Wis- senschaftler alle verfügbaren Vergleichswerte – mal die Schrittlänge von Bond, mal die Größe eines Spiegelbilds in den Augen der Partnerin. Verständlich und eingängig erklä- ren Tolan und Stolze, welche Naturgesetze sie bei den Be- rechnungen berücksichtigen mussten, welche Werte her- auskommen und inwiefern diese die Szene mehr oder weni- ger realistisch machen. Das veranschaulichen die Autoren mit Vergleichen wie „Damit könnte der Doppelnul-Agent

auch sehr gut bei den Olympischen Spielen um die Gold- medaille im 100-Meter-Lauf kämpfen.“

Für Interessierte kommen am Ende jedes Kapitels noch die „Details für Besserwisser“, wo die Berechnungen genau- er aufgeführt sind. Auch hier ist jeder Fachbegriff erklärt und die Beschreibung möglichst einfach gehalten. Manch- mal strengt es ein wenig an, den Darstellungen zu folgen, speziell wenn mehrere Größen eingeführt werden. Den- noch ist das Buch für jeden interessant, der wissen möchte, wozu Mensch und Technik in der Lage sind. Um Freude an der Lektüre zu haben, muss man weder Physiker noch aus- gesprochenener Bondkenner sein; außer einigen grundlegen- den Begriffen wie Kraft oder Geschwindigkeit benötigt man keine Vorkenntnisse. 77 Abbildungen auf 301 Seiten veranschaulichen den Buchinhalt, zahlreiche Fußnoten vermitteln bemerkenswerte Details, Filmfehler werden unterhaltsam entlarvt. Das Ganze begleiten trockene Kom- mentare wie „Als Konsequenz würde James Bond kurz nach dem Einschalten der Uhr in seine atomaren Bestandteile zerlegt werden und verdampfen.“

Unerwartet zeigt sich beim legendären Wodka Martini der Nutzen des Buchs für die Krebsforschung. Forscher wiesen nach, dass Schütteln mehr freie Radikale aus dem Getränk entfernt als Rühren. Diese aggressiven Stoffe können unter anderem die Tumorentstehung begünstigen. Auch wenn Bond sicher kein Gesundheitsfanatiker ist und die Autoren plausiblere Gründe für diese Zubereitungsart nennen – der Agent beweist selbst mit seinem Lieblings- drink Weitblick.

Gabi Warnke



Zwei Forscher vom KIT überprüfen das Experiment „Katrin“. Der gewaltige Aufbau dient dazu, die Masse des Neutrinos zu bestimmen, des zweithäufigsten Elementarteilchens im Universum.

SERIE: Die Helmholtz-Forschungszentren im Porträt Das Karlsruher Institut für Technologie (KIT)

Wer große Fragen in der Naturwissenschaft beantworten will, muss oft enormen Aufwand betreiben. Kaum irgendwo zeigt sich das so klar wie am KIT. Hier laufen die richtig großen Experimente, von der Energieforschung bis hin zur Teilchenphysik.

Das Forschungsareal könnte als kleine Stadt durchgehen. Zwei Kilometer lang und einen Kilometer breit ist es, die Institute angeordnet wie Wohnblöcke, dazwischen ein Straßennetz mit Kreisverkehren. Auf dem zentralen Platz ragt ein mächtiger Turm in die Höhe, wie eine Kirche im Stadtzentrum. Er diente einst als Abluftkamin für den benachbarten Forschungsreaktor.

Etwa viertausend Leute arbeiten auf diesen zwei Quadratkilometern nahe Karlsruhe. Bis vor Kurzem hieß die Anlage noch „Forschungszentrum

Karlsruhe“. Vor zwei Jahren fusionierte sie mit der Universität Karlsruhe, die ein paar Kilometer südlich liegt. Beide Institutionen verschmolzen zum „Karlsruher Institut für Technologie“ (KIT), Europas größter Forschungs- und Lehrinrichtung. Die Mitarbeiter befassen sich mit einem enormen Themenspektrum, von Astrophysik über Energietechnik, Klima und Umwelt bis zu neuen Verkehrssystemen. Eine herausragende Rolle spielen die Energieforschung und die Nanotechnologie – auf beiden Feldern will das KIT eine weltweit sichtbare Rolle spielen,

in der Energieforschung sogar die führende Einrichtung Europas werden.

Alles unter einem Dach

Gelingen soll das durch Exzellenz und Qualität, indem KIT die besten Forscher der Welt anzieht. Gelingen soll das aber auch durch Masse. Nach der Fusion des Forschungszentrums und der Universität ist ein gewaltiges Gebilde entstanden mit neuntausend Mitarbeitern und 700 Millionen Euro Jahresetat. „Wir erhoffen uns davon internationale Sichtbarkeit, eine mög-

lichst breite Aufstellung in unseren Forschungsfeldern und eine bessere Verzahnung von Lehre und Forschung“, sagt Joachim Hoffmann, der am KIT den Bereich Kommunikation leitet.

In der Energieforschung will das KIT die gesamte Bandbreite abdecken. Wie man Energie erzeugt, umwandelt, verteilt, sparsam einsetzt und dabei sämtliche Umwelteinflüsse berücksichtigt – all das soll unter einem Dach erforscht werden. Einen kleinen Ausschnitt davon zeigt Hoffmann bei einer Fahrt über das Areal. Er kurvt mit dem Auto zwischen Gebäudekomplexen hindurch, vorbei an einer stark gesicherten Anlage zum Verglasen von Atommüll, vorbei an riesigen Druckbehältern, in denen Wasserstoff-Explosionen untersucht werden, und hält schließlich vor einer Baustelle. Hier entsteht die „bioliq“-Versuchsanlage, die Holz und Stroh in Biosprit verwandeln soll. Bisherige Methoden, um Biosprit zu erzeugen, nutzen öl- oder zuckerhaltige Energiepflanzen wie Raps und Zuckerrohr; sie verwerten nur einen kleinen Teil der Pflanze und lassen den Rest ungenutzt. Die „bioliq“-Anlage aus Karlsruhe ist darauf ausgelegt, die gesamte Pflanze zu ver-

werten, was pro Anbaufläche mehr Biokraftstoff abwirft.

Bereits fertig sind der gewaltige Schredder der Anlage, der Stroh in kleine Schnipsel zerkleinert, sowie die Maschinen der ersten Prozess-Stufe, die das Stroh bei hohen Temperaturen verflüssigen. Die Strohschnipsel werden mit Sand vermengt und auf 500 Grad Celsius erhitzt. Dabei entsteht ein Gemisch aus Öl und Koks, ein „Slurry“. Der soll anschließend weiterverarbeitet werden zu Synthesegas, aus dem man alles Mögliche machen kann – eben Biosprit, aber auch Grundstoffe für die chemische Industrie. „Die technischen Vorrichtungen, die das Synthesegas erzeugen, reinigen und verarbeiten, bauen wir gerade auf; bis 2013 soll die gesamte Anlage laufen“, sagt Hoffmann. Er holt ein Schraubglas hervor, in dem etwas Slurry schwappt: eine schwarzbraune, zähe Pampe, die nach Räucherschinken riecht.

Stahlmonstrum auf Stützen

Einige hundert Meter weiter entsteht ein weiterer Großversuch. Dort geht es nicht um Energietechnik, sondern um die grundsätzliche Beschaffenheit der

Welt. Das Experiment „Katrin“ (Karlsruher Tritium Neutrino Experiment) hat zum Ziel, die Masse des Neutrinos zu bestimmen, des zweithäufigsten Elementarteilchens im All. Dazu haben die Forscher eine gewaltige Apparatur aufgebaut, eine Halle mit verschlungenen Rohrgebilden, dutzende Meter lang, und einem riesigen Stahl-tank, der wie ein Luftschiff aussieht und auf mächtigen Stützen ruht. 25 Meter lang ist er, zehn Meter im Durchmesser und 200 Tonnen schwer. Ihn umgibt ein Gerippe aus Stahlträgern, Spulen und Kabeln. Schimmerndes Metall bis hoch zur Decke, akustisch untermalt von pfeifendem Maschinendröhnen.

Die Forscher speisen schweren Wasserstoff (Tritium) in die Apparatur. Dort zerfällt er radioaktiv, wobei ein Neutron sich aufspaltet in ein Proton, ein Elektron und ein Neutrino. Die Zerfallsenergie geht auf das Elektron und das Neutrino über. Um die Masse des Neutrinos zu bestimmen, müsste man seine Energie messen – das geht aber nicht, denn Neutrinos durchdringen Materie beinahe ungehindert und fliegen durch Messgeräte einfach hindurch, als wären diese nicht vorhanden. Deshalb messen die Wissenschaftler die Energie des Elektrons und ermitteln die Differenz zur Zerfallsenergie – dieser Rest entspricht der Neutrino-Energie und erlaubt Rückschlüsse auf die Neutrinomasse.

Wozu die Mühe? „Zum Beispiel, um die frühe Strukturbildung im Weltall zu erklären“, sagt Lutz Bornschein vom KIT-Institut für Kernphysik. Vor langer Zeit haben die Neutrinos vermutlich dabei mitgewirkt, jene Materiekumpen hervorzubringen, aus denen später die Galaxien entstanden. „Diesen Prozess möchten wir besser verstehen und dafür brauchen wir die genaue Masse des Neutrinos“, erklärt Bornschein. Obwohl das Experiment „Katrin“ im Zeitplan um einige Jahre zurückliegt, ist er optimistisch, dass es bald losgehen kann: „Noch in diesem Jahr wollen wir mit den Tests beginnen.“

Frank Schubert



Die bioliq-Anlage soll Stroh und Holz in Sprit verwandeln. Zum Teil bereits fertig, soll sie bald komplett in Betrieb gehen.

Preise und Auszeichnungen



Dr. Matthias Baumhauer ist einer von fünf Wissenschaftlern, die den Ruprecht-Karls-Preis 2011 bekommen haben. Baumhauer forscht am Deutschen Krebsforschungszentrum in der Abteilung „Medizinische und Biologische Informatik“. Er erhielt die Auszeichnung für den Entwurf eines computergestützten Systems, das den Arzt bei Schlüssellock-Operationen unterstützt. Das System hilft, Bewegungen der Organe in Echtzeit zu erkennen und zu kompensieren, und macht verdeckte Strukturen wie Blutgefäße oder Tumoren sichtbar. Mit dem Ruprecht-Karls-Preis würdigt die Stiftung Universität Heidelberg herausragende wissenschaftliche Publikationen junger Forscher. Einmal im Jahr werden fünf publikationsfähige wissenschaftliche Erstlingswerke ausgezeichnet, meist Dissertationen, wobei die Preissumme jeweils 5 000 Euro beträgt.

Dr. Béla Paisz, Leiter der Nachwuchsgruppe „Computational Proteomics“, ist in Denver (USA) mit der Biemann-Medaille 2011 ausgezeichnet worden. Den mit 5 000 Dollar dotierten Preis verleiht die Amerikanische Gesellschaft für Massenspektrometrie. Béla Paisz erforscht, wie Proteine und ihre Bruchstücke mit Hilfe der Massenspektrometrie identifiziert werden können. Mit diesem Verfahren klären Wissenschaftler auf, welche Proteine in Lebewesen oder Körperflüssigkeiten vorkommen. Die Proteine zerfallen dabei in kleine Teile (Peptide und deren Bruchstücke), deren Masse im Massenspektrometer gemessen wird. Die hierbei gewonnenen Informationen setzen die Forscher anschließend wie Puzzleteile zusammen, um die vollständigen Proteine zu rekonstruieren. In seiner preisgekrönten Arbeit hat Béla Paisz verschiedene Regeln beschrieben, nach denen Peptide im Massenspektrometer zerfallen. Diese Regeln ermöglichen es, bessere Computermethoden für die Erkennung von Proteinen zu entwickeln.



Dr. Christina Reufsteck hat den 1. Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) bekommen. Die Preissumme beträgt 5 000 Euro. Reufsteck, die in der Arbeitsgruppe „Toxikologie und Chemotherapie“ promoviert hat, nahm den Preis stellvertretend für eine Arbeit entgegen, an der deutsche und israelische Wissenschaftler beteiligt waren (im Rahmen einer Zusammenarbeit zwischen dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem israelischen Ministry of Science and Technology). Christina Reufsteck untersuchte Brustkrebszellen, in denen bestimmte Gene ausgeschaltet waren, die mit der Metastasenbildung zusammenhängen. Sie beobachtete, dass nach dem Ausschalten der Gene die Zellen nur noch eingeschränkt wandern und bei Ratten weniger Skelettmetastasen hervorbringen.

Dr. Tobias Bäuerle hat den Wilhelm-Conrad-Röntgen-Preis 2011 erhalten. Die Deutsche Röntgengesellschaft übergab ihm den mit 10 000 Euro dotierten Preis auf dem diesjährigen deutschen Röntgenkongress in Hamburg. Bäuerle leitet am Deutschen Krebsforschungszentrum die Arbeitsgruppe „Molekulare Bildgebung“ und arbeitet daran, Vorgänge in Knochenmetastasen sichtbar zu machen, ohne dass Geräte in den Körper des Patienten eindringen müssen (nicht-invasiv). Knochenmetastasen bewirken ab einer gewissen Größe, dass sich neue Blutgefäße bilden, die die Metastase mit ausreichend Nährstoffen und Sauerstoff versorgen. Bäuerle konnte bei Ratten zeigen, dass diese Blutgefäßneubildung mit der Zerstörung der Knochensubstanz einhergeht. Daraus ergeben sich neue Ansätze, um die Diagnose und Therapie von Knochenmetastasen zu verbessern. Der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Preis würdigt die Arbeiten von Dr. Tobias Bäuerle, die er in seiner Habilitationsschrift zusammengefasst hat.



Impressum

einblick

25. Jahrgang, Ausgabe 2/2011, ISSN 0933-128X

Herausgeber:

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Verantwortlich:

Dr. Stefanie Seltmann
Abteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Redaktion: Mario Fix, Dr. Frank Schubert

An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:

Gabi Warnke, Dr. Christian Meier, Dr. Fenna Bleyl,
Liesa Westner, Jasmin Jansen, Philipp Grätzel von
Grätz, Dr. Elke Matuschek, Dr. Stefanie Reinberger,
Rahel Künkele

Grafik, Layout und Druckvorstufe:

Sascha Kreger, E-Mail: info@sk-grafik.com

Druck: Laub GmbH & Co KG

Abonnement: Sie können die Zeitschrift „einblick“ kostenlos abonnieren. Das Heft erscheint drei- bis viermal pro Jahr.

Nachdruck: Die Wiedergabe und der Nachdruck von Artikeln aus „einblick“ sind nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion erlaubt.

Redaktionsanschrift:

Deutsches Krebsforschungszentrum
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg
Telefon: +49 (0) 6221-4228 54
Telefax: +49 (0) 6221-4229 68
E-Mail: einblick@dkfz.de
www.dkfz.de/einblick

Bildnachweis:

Titelbild: PEPPERPRINT GmbH
Innenteil: Stefanie Seltmann (U1); Krebsinformationsdienst, DKFZ (S. 4); maljalen/Fotolia.de (S. 5); Tobias Schwerdt (S. 6, S. 7 unten links, S. 8 oben rechts, S. 8 unten, S. 9 oben links, S. 27-29, S. 38 ganz oben); Medizinische und Biologische Informatik, DKFZ (S. 7 unten rechts, S. 8 oben links, S. 9 oben rechts); NanoBiophotonik, MPI für Biophysikalische Chemie/Optische Nanoskopie, DKFZ (S. 10, S. 11 oben); Stefan Hell, DKFZ (S. 11 unten); Deutscher Zukunftspreis, Ansgar Pudenz (S. 12-13); Bettina Maier, DKFZ und Universitätsklinikum Heidelberg (S. 14-15); Phrood/Wikimedia Commons (S. 16); PEPPERPRINT GmbH (S. 17, S. 19); Nicole Schuster, DKFZ (S. 18); dra_schwartz/iStockphoto (S. 20); Friederike Hentschel (S. 21); Hoffmeier/Wikimedia Commons (S. 22); Yikrazuul/Wikimedia Commons (S. 23); Wikimedia Commons (S. 24, bearbeitet von Sascha Kreger); Jörg Hoheisel, DKFZ (S. 25 oben, S. 26); Michaela Knapp-Mohammady, DKFZ (S. 25 unten); Intuitive Surgical, Inc. (S. 30-33); Siemens (S. 34 links); Jan Tremper, DKFZ (S. 34 rechts); Piper Verlag (S. 35); Karlsruher Institut für Technologie (S. 36-37); Béla Paizs (S. 38 oben); Christina Reufsteck (S. 38 unten); Brigitte Engelhardt, DKFZ (S. 38 ganz unten)

Spendenkonto: Deutsche Bank Heidelberg,

BLZ 672 700 03, Konto 015 700 8
Spenden an das Deutsche Krebsforschungszentrum werden in voller Höhe für die Forschung eingesetzt.

Krebsinformationsdienst: Individuelle Auskünfte über Krebs erhalten Sie kostenlos beim telefonischen Krebsinformationsdienst (KID). Telefon: 0800-4203040, täglich von 8.00 bis 20.00 Uhr, per E-Mail unter: krebsinformationsdienst@dkfz.de. Weitere Informationen sind unter www.krebsinformationsdienst.de abrufbar.

