

einblick

Ausgabe 3/2011

Metastasen – wenn Krebszellen durch den Körper wandern

dkfz.



Dr. Stefanie Seltmann

DKFZ Newsletter

Liebe Leserinnen und Leser,

„Ihr Tumor hat gestreut.“ Kaum eine andere Mitteilung des Arztes macht mehr Angst als dieser Satz. Und das mit Recht: Hat der Krebs erst einmal seinen ursprünglichen Ort verlassen und sich an anderer Stelle erneut angesiedelt, ist eine vollständige Heilung meist nicht mehr möglich. Zwar können Chemotherapien auch in diesem Stadium das Wachstum der Zellen anfangs meist noch zurückdrängen; doch oft genug erreichen die Medikamente nicht alle versteckten Krebszellen. So flammt der Tumor nach einiger Zeit wieder auf – nun sogar oft resistent gegen die Therapie.

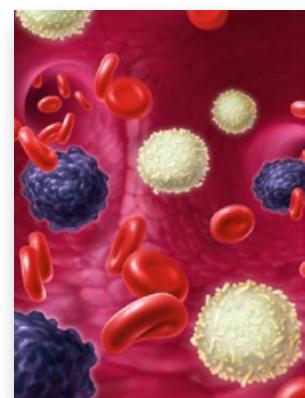
Nicht nur für Patienten und Ärzte sind die Metastasen eine Herausforderung, sondern auch für Krebsforscher. Denn die unheimliche Zellwanderung erfolgt in vielen einzelnen Schritten, die bislang noch nicht vollständig verstanden sind. Viele verschiedene Gruppen am Deutschen Krebsforschungszentrum sind derzeit damit beschäftigt, die noch offenen Fragen zu klären: So untersucht die Abteilung von Professor Heike Allgayer die Moleküle, die den Tumorzellen den Weg „freischneiden“, damit sie das Gewebe überhaupt verlassen können. Im Blut angelangt, verraten die „zirkulierenden Tumorzellen“, kurz CTCs, den Ärzten und Forschern, ob die Wahrscheinlichkeit von Metastasen groß ist. Das Team um Professor Andreas Trumpp hat herausgefunden, dass manche dieser CTCs ähnliche Eigenschaften besitzen wie Stammzellen. Und wahrscheinlich sind es auch diese CTCs, die im letzten Schritt irgendwann die Blutgefäße wieder verlassen, um die gefürchteten Metastasen zu bilden. Wo genau sie sich ansiedeln, dafür interessieren sich die Wissenschaftler um Professor Hellmut Augustin: Sie haben entdeckt, dass die Blutgefäße nur in manchen Organen den Krebszellen die „Türen öffnen“ und dass die Krebszellen dafür die richtigen Schlüssel selbst mitbringen.

Viele kleine Schritte sind es also, die die Wissenschaftler untersuchen müssen, um die Metastasenbildung zu verstehen – und hoffentlich eines Tages

zu verhindern. Doch auch dieses Ziel erreicht man nur mit vielen kleinen Schritten. Forschung erfordert Zeit, Geduld und nicht zuletzt auch die nötigen finanziellen Mittel. Wie gut, dass dem DKFZ da großzügige Freunde und Förderer zur Seite stehen. Einen möchten wir Ihnen in dieser Ausgabe vorstellen: Manfred Lautenschläger, der Gründer von MLP und wohlbekannter Mäzen aus der Metropolregion. „Forschung fasziniert mich“, begründet er sein Engagement für das DKFZ, was uns natürlich freut. Denn uns fasziert sie auch.

Ich wünsche Ihnen gute Unterhaltung mit der neuen Ausgabe,
Ihre

Stefanie Seltmann



Titelbild:

Blick in ein sich aufzweigendes Blutgefäß. Neben roten und weißen Blutkörperchen finden sich im Blut von Tumorpatienten häufig auch Krebszellen (schwarz).

Inhalt

● Schwerpunkt: Metastasen – wenn Krebszellen durch den Körper wandern

Nachrichten

Neues aus der Krebsmedizin

4

Forschung im Deutschen Krebs- forschungszentrum

Tumorzellen auf Wanderschaft

Professor Heike Allgayer und ihr Team erforschen die Besonderheiten von metastasierenden Krebszellen

6

Der Hautkrebs bahnt sich seinen Weg

Von einer unfreiwilligen Nachbarschaftshilfe bei der Tumorausbreitung

10

Der Schlüssel zum Zielorgan

Warum streuen manche Krebserkrankungen häufiger in bestimmte Organe?

12

Die Müllhalden der Zelle

Proteinschrott kann schaden, aber auch nützlich sein

15

Die Drahtzieher

Für Tumorabsiedlungen ist nur eine kleine Gruppe von Krebszellen verantwortlich

18

Krebsfrüherkennung

Krebserkrankungen werden immer eher entdeckt

21

„Stolz, Freude und ein bisschen Wehmut“

Roche übernimmt die DKFZ-Ausgründung „mtm laboratories“ – ein Interview

23

Zur Person

Der „Weltmeister im Überleben“

Manfred Lautenschläger im Porträt

25

Behandlung

Mehr als nur Schmerztherapie

Ein Tag auf der Palliativstation

28

Molekulare Spürhunde

Endoradiotherapie: Krebszellen aufspüren und vernichten

31

Stichwort: CUP-Syndrom

Rezension

Serie: Helmholtz-Zentren im Porträt

Preise und Auszeichnungen

ab Seite 34

Magazin

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 (0800-4203040, täglich 8.00 bis 20.00 Uhr) oder per E-Mail (krebsinformationsdienst@dkfz.de).

Rauchen fördert auch Leberkrebs



Ein weiterer Grund, mit dem Rauchen aufzuhören: Neben Lungenkrebs fördert Tabakkonsum auch die Entstehung von Lebertumoren.

Eine internationale Forschergruppe hat aktuell einen Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und der Entstehung von Leberkrebs in Europa nachgewiesen. Die größte Zunahme des Leberkrebs-Risikos beobachteten die Forscher zwar infolge einer Infektion mit Hepatitis-C- bzw. B-Viren. In Europa gibt es jedoch mehr Leberkrebspatienten, die rauchen, als solche mit einer chronischen Virus-Hepatitis.

Die Forschergruppe wertete für ihre Untersuchung die Daten von 115 Leberkrebspatienten aus, die bereits vor ihrer Erkrankung an der EPIC-Studie teilgenommen hatten. Diese untersucht seit Anfang der 1990er-Jahre, wie sich der Lebensstil und andere Faktoren auf die Krebsentstehung auswirken. Das Ergebnis: Fast jeder zweite Leberkrebspatient hat in seinem Leben geraucht (48 Prozent). Eine chronische Infektion mit Hepa-

titis-C- bzw. -B-Viren fand sich bei 20 bzw. 13 Prozent. Massives Übergewicht gab 16 Prozent und regelmäßigen massiven Alkoholkonsum zehn Prozent der Patienten an. Die Forscher schließen aus den Ergebnissen, dass ein Großteil der Leberkrebskrankungen in Europa auf vermeidbare Risiken zurückzuführen ist.

Autoimmunerkrankungen beeinflussen Krebsrisiko

Schon seit Langem vermuten Forscher einen Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen, bei denen das Immunsystem körpereigene Strukturen bekämpft, und Krebs. Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums haben nun gemeinsam mit schwedischen Forschern herausgefunden, dass viele Autoimmunerkrankungen, darunter beispielsweise Morbus Crohn oder systemischer Lupus, das Krebsrisiko erhöhen. Andere jedoch, wie die Rheumatoide Arthritis, gehen mit einem deutlich geringeren Darmkrebsrisiko einher. Grund für die un-

terschiedlichen Auswirkungen auf das Krebsrisiko könnten die verabreichten Medikamente sein. Da viele dieser Medikamente das Immunsystem unterdrücken, bekämpft es auch Tumorzellen weniger effizient. Das bedingt ein erhöhtes Krebsrisiko. Entzündungshemmende Medikamente dagegen können dieses Risiko mindern. So kann der Aspirin-Wirkstoff ASS, der in vielen Rheumamedikamenten enthalten ist, Krebserkrankungen vorbeugen.

Für ihre Studie untersuchten Professor Dr. Kari Hemminki und Kollegen die Wechselbeziehung zwischen

33 verschiedenen Autoimmunerkrankungen und elf unterschiedliche Krebsarten des Verdauungstrakts. Ihnen standen die Daten des schwedischen Krebsregisters zur Verfügung, das mit zwölf Millionen Personen die gesamte schwedische Bevölkerung umfasst. Für Kari Hemminki ist die wichtigste Schlussfolgerung aus den Studienergebnissen: „Ärzte sollten ihren Patienten mit Autoimmunerkrankungen empfehlen, regelmäßig an Krebsfrüherkennungsprogrammen teilzunehmen.“

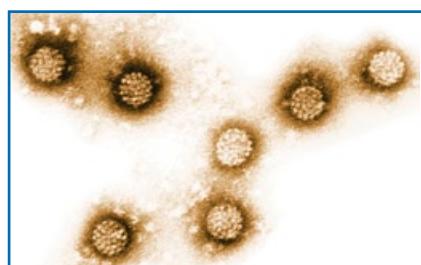
Mehr Krebs in Mund und Rachen durch Humane Papillomviren

Humane Papillomviren (HPV) sind vielen durch die Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs ein Begriff. Dass sie auch bei der Entstehung von Tumoren in Mund und Rachen beteiligt sind, haben jetzt Wissenschaftler des US-amerikanischen Krebsforschungszentrums nachgewiesen. Bisher galten Tabakkonsum und Alkohol als Hauptrisikofaktoren.

Die Forscher untersuchten 271 Gewebeproben von Karzinomen des Mund- und Rachenraums aus den Jahren 1984 bis 2004. Dabei konnten sie nicht nur in vielen Fällen HPV nachweisen; sie stellten auch fest, dass die Häufigkeit von HPV-positiven Tu-

moren zu-, die Anzahl HPV-negativer Tumoren im Untersuchungszeitraum dagegen abnahm. Dies könnte daran liegen, dass immer weniger Menschen rauchen und so der Tabakkonsum als Risikofaktor zurückgeht. Nach Schätzungen der Wissenschaftler werden in den USA im Jahr 2020 mehr Menschen HPV-positive Tumoren des Mund- und Rachenraums aufweisen, als es Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs gibt. Am häufigsten trat bei den HPV-positiven Tumorgeweben HPV 16 auf, ein auch bei Gebärmutterhalskrebs als besonders aggressiv bekannter Untertyp der Humanen Papillomviren, der in den bereits verfügbaren Impfstoffen gegen Gebärmutterhalskrebs enthal-

ten ist. Ob somit eine Impfung auch für Männer sinnvoll ist, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden, fordern die Wissenschaftler.



Papillomviren unter dem Elektronenmikroskop. Bei immer mehr Betroffenen scheinen sie der Auslöser für Krebs in Mund und Rachen zu sein.



Heike Allgayer leitet die Klinische Kooperationseinheit „Molekulare Onkologie solider Tumoren“. Das Team erforscht die Mechanismen, die zur Bildung von Metastasen führen – und das auf hohem Niveau, wie den Wissenschaftlern kürzlich von einem unabhängigen Gremium bescheinigt wurde: Die Forschung der Abteilung sei „exzellent bis hervorragend“, so die Gutachter.

• Tumorzellen auf Wanderschaft

Die Mitarbeiter der Klinischen Kooperationseinheit „Molekulare Onkologie solider Tumoren“ fahnden nach den Ursachen für Metastasen. Sie suchen nach Molekülen, die verraten, ob ein Tumor wahrscheinlich streut, aber auch nach Wegen, die Entstehung der gefährlichen Tochtergeschwülste zu verhindern.

Wer die Wissenschaftler der Klinischen Kooperationseinheit „Molekulare Onkologie solider Tumoren“ bei der Arbeit besuchen möchte, muss schon einen genauen Treffpunkt vereinbaren: Die Labore der Abteilung sind sowohl im Universitätsklinikum in Mannheim als auch in Heidelberg im Deutschen Krebsforschungszentrum angesiedelt. Forschen an zwei Orten – das passt zum Lebenslauf der Abteilungsleiterin, Professor Heike Allgayer. Wenn die attraktive Ärztin und Molekularbiologin von ihrem Werdegang berichtet, bekommt man den Eindruck, dass sie die Herausforderung regelrecht sucht, an

mehreren Wirkstätten gleichzeitig zu arbeiten. So entschied sie sich schon als Medizinstudentin für den Spagat zwischen Klinik und Forschung. Sie erwarb einen medizinischen Doktortitel, später – in den USA – zusätzlich einen naturwissenschaftlichen und feilte dann an Forscherlaufbahn inklusive Habilitation und parallel an der Facharztausbildung zur Chirurgin.

Heute ist Heike Allgayer Abteilungsleiterin, aber auch alleinerziehende Mutter, die sich abends Zeit nimmt, sich mit ihrer 17 Monate alten Tochter ans Klavier zu setzen. „Bevor ich mich für Medizin und Wissenschaft entschied, habe ich überlegt,

Musik zu studieren und Pianistin zu werden“, verrät sie. Musik ist für sie auch heute noch Quell der Inspiration. „Beim Klavierspiel entsteht ein Fließen, bei dem ich oft die besten Ideen habe.“

Als 2002 im Universitätsklinikum in Mannheim eine Professur für experimentelle Chirurgie besetzt werden sollte, hatte man die Idee, dies mit einer Kooperationseinheit im DKFZ zu verknüpfen. Heike Allgayer war diese Stelle wie auf den Leib geschneidert: nicht nur wegen ihrer enormen Vielseitigkeit und dem Ehrgeiz, immer mehrere Dinge unter einen Hut zu bringen, sondern auch inhaltlich. „Da

habe ich perfekt hineingepasst, schließlich drehten sich bereits meine Doktorarbeiten um die molekularen Mechanismen der Metastasierung und gleichzeitig um translationale Forschung, also um die Übertragung der Ergebnisse in die Klinik“, sagt die Forscherin, die diesen Themen seither treu geblieben ist.

Wie und warum sich manche Krebszellen aus der Primärgeschwulst lösen, in andere Körpergewebe wandern, sich dort niederlassen und vermehren, darüber weiß man noch immer viel zu wenig, sagt Heike Allgayer. „Dabei sterben rund 90 Prozent aller Krebsopfer nicht am Primärtumor, sondern an den Metastasen.“

Zu wissen, ob ein Tumor zum Streuen neigt, ist wichtig, um Aussagen über die Überlebenschancen eines Patienten zu treffen. Und es hilft, die richtige Behandlung auszuwählen. Denn oft sind metastasierende Tumoren resistent gegenüber bestimmten Therapien.

Ein Molekülpaar schneidet den Weg frei

Bereits als Doktorandin beschäftigte sich Heike Allgayer mit einem Molekülduo, das bei der Metastasierung eine zentrale Rolle spielt: Ein Protein namens u-PA (Urokinase-Plasminogen-Aktivator) und sein Rezeptor u-PAR. Zusammen agieren sie wie eine Art molekularbiologische Schere. Mit ihrer Hilfe schneiden sich Krebszellen aus dem Gewebeverband heraus, damit sie auf Wanderschaft gehen können. Auch wenn sich die abgesiedelten Krebszellen in einem anderen Organ niederlassen, bahnt das Molekülpaar den Weg.

Die Wissenschaftlerin erkannte schon vor Jahren: Tragen Tumoren des Magen-Darm-Trakts vermehrt Moleküle des u-PA-Systems auf ihrer Zelloberfläche, so ist die Gefahr für Metastasen erhöht. Mittlerweile haben Forscher diesen Zusammen-

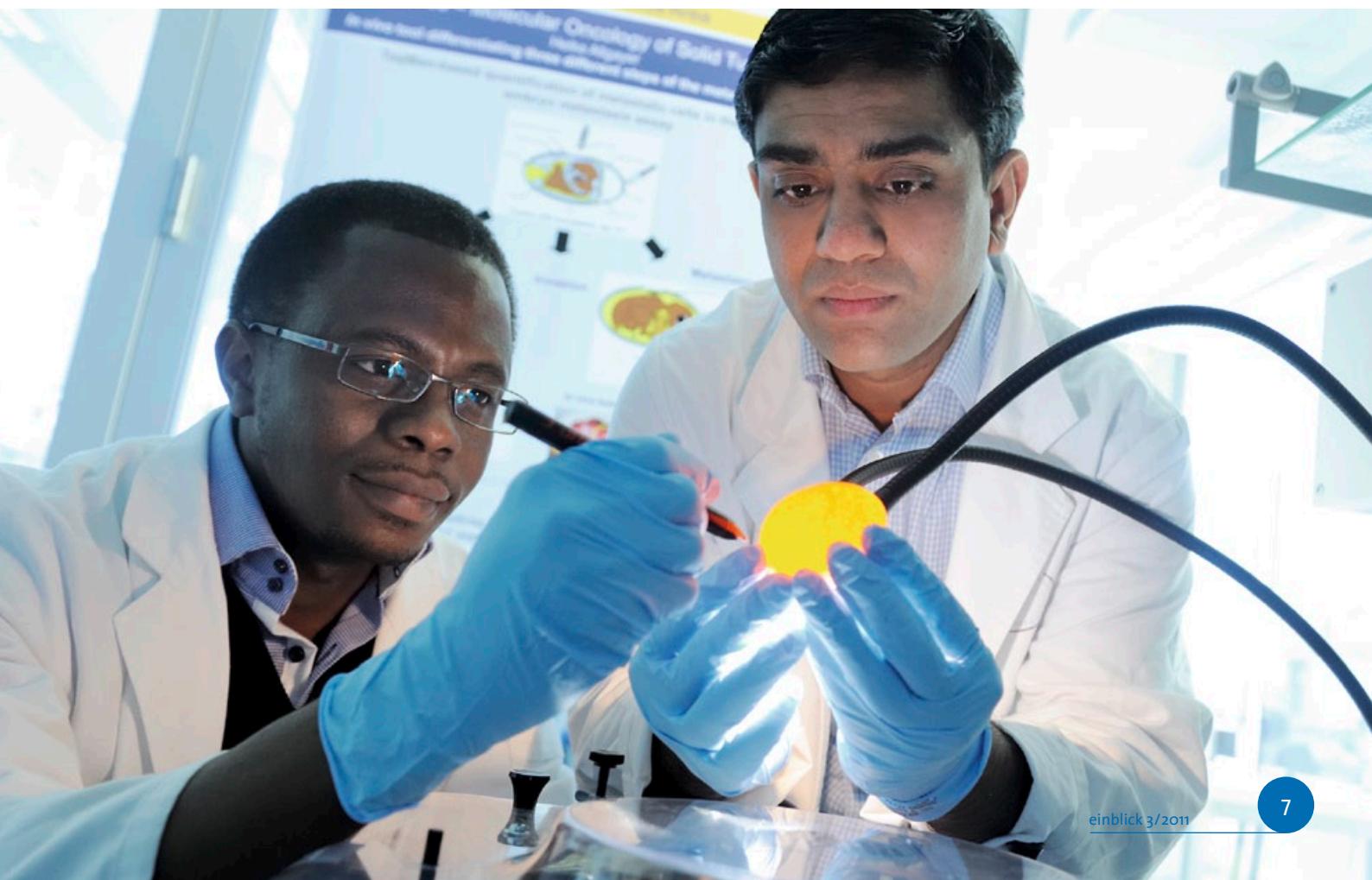
hang für verschiedene Krebsarten beschrieben.

Allgayers Team in Heidelberg und Mannheim interessiert sich nach wie vor für uPAR – nicht zuletzt dafür, wie sich ihr Wissen über das Molekül für Therapien nutzen lässt. Erst im letzten Jahr haben die Forscher festgestellt, dass ein Anti-Malaria-Medikament namens Artesunate die Metastasierung bei Lungenkrebs blockieren kann. Der Wirkstoff hemmt unter anderem u-PA. „Wenn sich dies in weiteren Untersuchungen bestätigt, haben wir ein Mittel gegen Metastasen in der Hand, das schnell bei Patienten eingesetzt werden kann – die Substanz ist ja bereits für den Einsatz beim Menschen zugelassen“, betont die Abteilungsleiterin.

Hühnereier im Labor

Natürlich sind uPA und uPAR nicht die einzigen Mitspieler bei der Metas-

Krebsforschung mit Hühnereiern: Mohammed Abba (links) und Nitin Patil (rechts) suchen eine geeignete Stelle, um Zellen in ein Hühnerei zu verpflanzen. Die Forscher wollen herausfinden, welche Proteine bei der Bildung von Metastasen eine Rolle spielen.





Die Biologin Anna Shavinskaya vergleicht an ihrem Computer die DNA-Daten von Primärtumoren und Metastasen. Sie hofft, in deren Erbinformation die Veränderungen zu finden, die zur Streuung eines Tumors führen.

tasenbildung. Nitin Patil aus Indien und Mohammed Abba aus Nigeria untersuchen weitere interessante Kandidaten, die möglicherweise mitmischen, wenn sich Tumorzellen absiedeln. Dazu benötigen die beiden Forscher eine ruhige Hand – und befruchtete Hühnereier.

„Wenn wir wissen wollen, ob ein Protein an der Metastasierung beteiligt ist, prüfen wir das zunächst in Kulturzellen“, erklärt Abba. „Anschließend muss man testen, ob der Effekt auch im lebenden Organismus auftritt.“ Dafür verfrachten die Wissenschaftler menschliche Kulturzellen, die das fragliche Protein enthalten, in ein befruchtetes Hühnerei. Keine einfache Aufgabe, denn der Hühnerembryo darf dabei nicht zu Schaden kommen. Zunächst ziehen die Forscher mit einer Spritze vorsichtig die Luftblase ab, die jedes Ei birgt. Dadurch entsteht an einer anderen Stelle eine „Delle“. Dort öffnen sie das Ei vorsichtig, geben ihre Zellen hinein und verschließen es mit einem Klebestreifen.

Nach sieben Tagen im Brutkasten beginnt der eigentliche Test. Die Wissenschaftler lösen zunächst die Schale weiter ab. So können sie sehen, ob sich die Zellen an der Impfstelle vermehrt

haben, also eine Art Tumor gewachsen ist. Dann untersuchen sie den Hühnerembryo. Finden sie in ihm menschliche Zellen, so wissen sie, dass diese eingewandert sind – ähnlich einem streuenden Tumor. Und je nachdem, ob sich die Zellen beispielsweise im Blut oder bereits in einem Organ befinden, können Abba und Patil beurteilen, an welchem Schritt der Metastasierung das untersuchte Protein wahrscheinlich beteiligt ist.

Einzelne Faktoren zu prüfen reicht aber nicht, so die Abteilungsleiterin: „Wir kennen mittlerweile einige interessante Mechanismen, die an der Entstehung von Metastasen beteiligt sind“, sagt sie. „Was uns aber noch fehlt, ist ein Gesamtüberblick.“ Das will sie in einem neuen Projekt ganz systematisch angehen, mit Hilfe eines vollständigen genetischen Profils von gesundem Gewebe, Krebszellen und Metastasen.

Diese ehrgeizige Aufgabe kommt unter anderem Dr. Anna Shavinskaya zu. Die gebürtige Russin hat ihre Heimatstadt St. Petersburg schon vor vielen Jahren verlassen, um in Heidelberg Biologie zu studieren. „Das Projekt ist sehr umfassend, aber auch extrem spannend, weil es hilft, die Metasta-

sierung besser zu verstehen“, sagt sie. Das habe einen sehr konkreten Bezug zur Klinik, so wie sie es sich für ihre Arbeit wünscht.

Die Biologin sitzt vor ihrem Computer. Über den Bildschirm flimmern Kolonnen aus Zahlen und Buchstaben. Sie stehen jeweils für einen einzelnen untersuchten Genabschnitt, wie sie erläutert. In Zusammenarbeit mit verschiedenen Kooperationspartnern arbeitet Anna Shavinskaya Gewebe-proben von Patienten mit metastasierendem Darmkrebs auf und vergleicht die Proben untereinander. Wie unterscheidet sich die Erbinformation des Tumors von der des gesunden Gewebes? Welche genetischen Veränderungen laufen ab, bevor sich eine Krebszelle löst? Haben Metastasen, die sich in der Leber ansiedeln, einen anderen DNA-Text als solche in der Lunge? „Um diese Fragen zu beantworten, arbeiten wir eng mit Professor Roland Eils und seinen Bioinformatikern am DKFZ zusammen“, berichtet die junge Forscherin.

Bei ihrer Analyse berücksichtigt Anna Shavinskaya nicht nur DNA-Abschnitte, die Bauanleitungen für Proteine bergen. Auch Veränderungen im Erbtext zwischen den eigentlichen Ge-

nen sind interessant. Seit einigen Jahren weiß man, dass hier verschiedene regulierende Elemente verschlüsselt sind. Sie steuern, ob bestimmte Gene übersetzt und Eiweißmoleküle gebildet werden, und wie viele davon.

Zu diesen Regulatoren zählen so genannte Micro-RNAs. Das sind sehr kurze RNA-Moleküle mit nur 21 bis 23 Bausteinen. Heike Allgayer und ihr Team haben festgestellt, dass einige der winzigen RNA-Schnipsel auch eine Rolle bei der Metastasierung spielen: Eine Micro-RNA mit der Bezeichnung miR-21 verhindert beispielsweise, dass der sogenannte Tumorsuppressor Pcd4 entsteht. Dieser sorgt im Normalfall dafür, dass Zellen nicht entarten und schützt so vor Krebs. Mehr noch: Pcd4 hemmt auch den Beginn der Metastasierung. Kein Wunder also, dass sein Verlust ein

erhöhtes Risiko für bestimmte Tumoren und für Metastasen nach sich zieht.

„Es ist inzwischen klar, dass verschiedene Micro-RNAs für die Metastasierung mehrerer Krebsarten wichtig sind“, erklärt die Teamleiterin. Einige davon hat ihre Gruppe bereits beschrieben. Zur Verstärkung in diesem Gebiet ergänzt seit Kurzem eine neue Mitarbeiterin aus der Schweiz die Abteilung: Jasmin Batliner hatte in Fachzeitschriften von der Rolle der Micro-RNAs bei der Metastasenbildung gelesen und war so fasziniert, dass sie selbst in diesem Bereich forschen wollte. Die junge Biologin bekam ein Stipendium des Schweizer Nationalfonds und erwirbt jetzt in Heidelberg das notwendige Know-how, um selbst verschiedene interessante Micro-RNAs zu untersuchen.

Teamgeist zahlt sich aus

„Dass sich junge Forscher wie Jasmin gezielt bei uns bewerben, zeigt, dass wir mit unserer Arbeit in der Forscherwelt wahrgenommen werden“, sagt Allgayer. Stoltz ist die Wissenschaftlerin auch darauf, dass nach der Geburt ihrer Tochter 2010 und trotz ihrer Situation als alleinerziehende Mutter die Forschungsarbeit in ihrer Abteilung genauso erfolgreich ist wie vorher. „Das ist ein hartes Stück Arbeit“, gibt sie zu. „Wie alle jungen Mütter leide ich permanent unter Schlafmangel und möchte aber auch meiner Tochter gerecht werden.“ Gleichzeitig muss sie als Wissenschaftlerin präsent bleiben. Erziehungsurlaub sei da nicht drin. Dass sie zudem derzeit um den Krippenplatz ihrer Tochter bangen muss, darüber kann sie nur den Kopf schütteln: „Politiker fordern Frauen in Führungspositionen, aber ehrliche Unterstützung gibt es nur wenig.“

Trotzdem hat das Team im „Babyjahr“ der Chefin sogar mehr Fachpublikationen veröffentlicht als in den Jahren zuvor. „Das verdanken wir auch dem guten Zusammenhalt in der Gruppe“, sagt die Professorin. Heike Allgayer beschreibt sich zwar selbst als eine Chefin, die viel von ihren Mitarbeitern erwartet, aber sie legt auch Wert aufs Zwischenmenschliche. Kein Wunder, dass sie einige ihrer Mitarbeiter schon lange kennt: ihren Mitkoordinator der Mannheimer Abteilung etwa noch aus Münchner Zeiten, ebenso den Nigerianer Mohammed Abba. „Er war als medizinischer Gaststudent bei uns und hat mich viele Jahre später kontaktiert, die ärztliche Routine reiche ihm nicht aus, und er hätte gerne mehr wissenschaftliche Herausforderung in seinem Leben.“ Und ein Arzt, der forschen will, ist natürlich herzlich willkommen im Team. „Denn unsere wichtigste Aufgabe ist doch, eine Brücke zu schlagen zwischen Klinik und Wissenschaft.“

Stefanie Reinberger



Die Schweizerin Jasmin Batliner untersucht, wie sogenannte micro-RNAs an der Entstehung von Metastasen beteiligt sind.

• Der Hautkrebs bahnt sich seinen Weg

Schwarzer Hautkrebs ist der gefährlichste aller Hauttumoren: Bereits in sehr frühen Stadien verstreut dieser Krebs seine Zellen und bildet Tochtergeschwülste. Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum haben einen Mechanismus entdeckt, der dieses besonders aggressive Verhalten erklären könnte.



Schwarzer Hautkrebs breitet sich oft schnell im Gewebe aus. Wissenschaftler am DKFZ haben jetzt herausgefunden: Der Krebs verändert seine Umgebung so, dass sie ihm beim Einwachsen hilft.

Weltweit verzeichnen Epidemiologen eine stark steigende Anzahl an Neuerkrankungen am schwarzen Hautkrebs, dem malignen Melanom: Allein in Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 15 000 Menschen. Während bei anderen Tumoren der Haut oft die operative Entfernung ausreicht, um den Krebs zu besiegen, ist das maligne Melanom die am häufigsten tödlich verlaufende Hautkrankheit. Melanome verteilen ihre Krebszellen schon in einem sehr frühen Stadium. So entstehen die gefürchteten Metastasen, bevorzugt in der Lunge, dem Gehirn oder wieder in der Haut.

„Melanome treten zwar eher selten auf, wachsen aber dafür umso aggressiver“, erläutert Privatdozent Dr. Jochen Heß vom DKFZ. „Achtzig Prozent aller Krebspatienten sterben an den Folgen der Metastasierung, nicht aufgrund des Ursprungstumors.“ Der

Biologe leitet am Krebsforschungszentrum die Juniorsgruppe „Molekulare Mechanismen von Kopf-Hals-Tumoren“, die in die Abteilung „Signaltransduktion und Wachstumskontrolle“ von Professor Peter Angel integriert ist. Zusammen mit seinen Mitarbeitern erforscht Jochen Heß Signalwege, die bei der Tumorentstehung und -weiterentwicklung eine Rolle spielen. Seit eineinhalb Jahren leitet er zusätzlich die Arbeitsgruppe „Experimentelle Kopf-Hals-Onkologie“ am Universitätsklinikum Heidelberg. Mit dieser Doppelfunktion hofft er, dazu beitragen zu können, dass seine Forschungsergebnisse schneller dem Patienten zugutekommen. „Wir zielen mit unseren Arbeiten darauf ab, möglichst frühzeitig das Streuen des Tumors zu unterbinden“, fasst der Wissenschaftler zusammen. „Dabei sind wir auf ein Moleköl namens KLK6 gestoßen; unsere Forschungsergeb-

nisse lassen vermuten, dass dieser Eiweißstoff beim Melanom nicht nur an allen Stufen der Entartung beteiligt ist, sondern auch an der frühen Metastasierung.“

KLK6 gehört zu einer großen Familie von Proteinen, den Kallikreinen, die im Körper weit verbreitet sind. Als „molekulare Scheren“ sorgen sie bei der Wundheilung etwa dafür, dass sich Gewebezellen aus ihrem Verband lösen, sich zur Wunde bewegen und diese verschließen. Denselben Mechanismus nutzen bestimmte Hautkrebszellen: Sie produzieren vermehrt das Enzym KLK6, das dann die Verbindung zwischen Gewebezellen kappt. Ist erst einmal der Zell-Zell-Kontakt gelöst, hat die Krebszelle Platz genug, sich unbehindert zu vermehren und in das Gewebe einzudringen.

Unfreiwillige Nachbarschaftshilfe

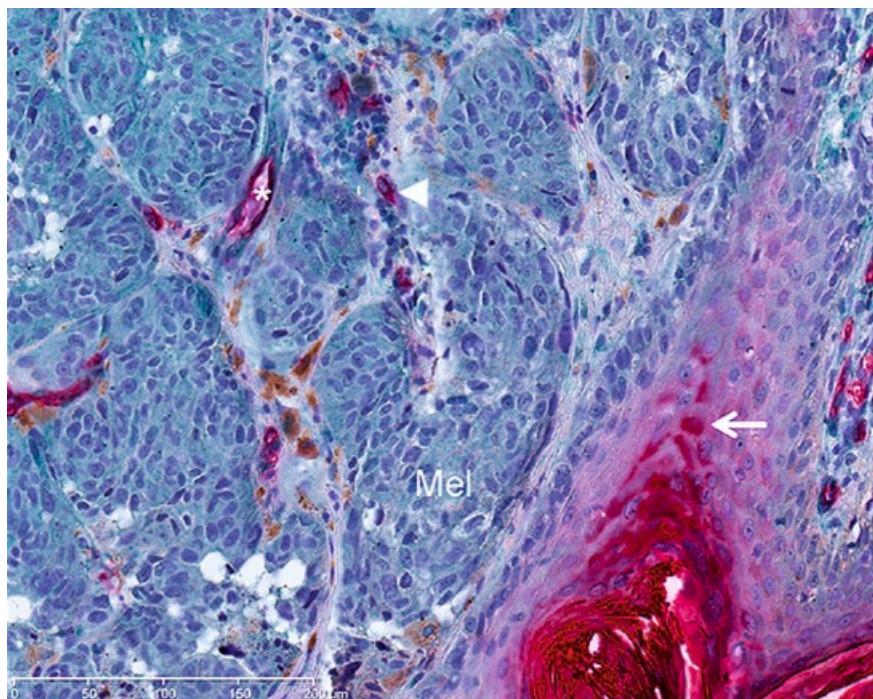
Krebszellen des malignen Melanoms hingegen produzieren KLK6 nicht selbst: Sie lassen es herstellen, wie Jochen Heß und seine Mitarbeiter jetzt herausfanden. „In Gewebeschnitten von Melanompatienten konnten wir erstmals nachweisen, dass KLK6 nicht in den Tumorzellen selbst, sondern

in den benachbarten gesunden Hautzellen gebildet wird“, erklärt der Molekularbiologe. Gleichzeitig beobachtete er eine stark gesteigerte Beweglichkeit der Melanomzellen. Eine mögliche Erklärung dafür liefert der Wissenschaftler gleich mit: KLK6 aktiviert auf den Melanomzellen einen Rezeptor namens PAR1. Diese Aktivierung setzt in der Zelle Kalziumionen frei – und genügend Kalzium in einer Zelle ist eine Grundvoraussetzung für deren Beweglichkeit. KLK6 erhöht also die Beweglichkeit der Krebszellen und schafft gleichzeitig den nötigen Platz in der Umgebung. „Wenn man die KLK6-Wirkung blockiert, könnte das die Fähigkeit der Tumorzellen, in das umgebende Gewebe einzudringen und Metastasen an weiter entfernten Organen zu bilden, erheblich einschränken“, hofft Heß. Dafür sei der Rezeptor der beste Angriffspunkt, denn: „Melanomzellen versklaven gewissermaßen ihre Nachbarzellen. So steht ihnen auf ihrem Weg durchs Gewebe ihr benötigtes Enzym immer zur Verfügung.“ Daneben verspricht sich der Forscher von seiner Entdeckung auch einen Nutzen für die Diagnostik: „Die Messung der Konzentration von KLK6 im Blut könnte irgendwann die Diagnose und Therapie von Melanompatienten

verbessern: Eine erhöhte Konzentration wäre ein Anhaltspunkt, sehr genau nach Metastasen zu suchen.“ KLK6 wäre nicht das erste Mitglied seiner Familie, das Ärzten als Hinweis auf Krebskrankungen dienen könnte. Ein anderes Kallikrein, das KLK3, ist besser bekannt als das prostataspezifische Antigen PSA, das bei Patienten mit Prostatakarzinosen vermehrt im Blut zu finden ist. Studien geben außerdem Hinweise, dass KLK6 vielleicht auch als diagnostischer Marker beim Eierstockkrebs verwendet werden könnte.

Der allerbeste Schutz vor Hautkrebs bleiben aber die Früherkennung und der vorsichtige Umgang mit natürlichen wie künstlichen Sonnenstrahlen. Experten wissen heute, dass Sonne, Solarien und andere UV-Quellen das Risiko deutlich erhöhen, an einem malignen Melanom zu erkranken. Seit dem 1. Juli 2008 haben daher alle gesetzlich Krankenversicherten ab 35 Jahren Anspruch auf eine Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung, die alle zwei Jahre wiederholt werden kann.

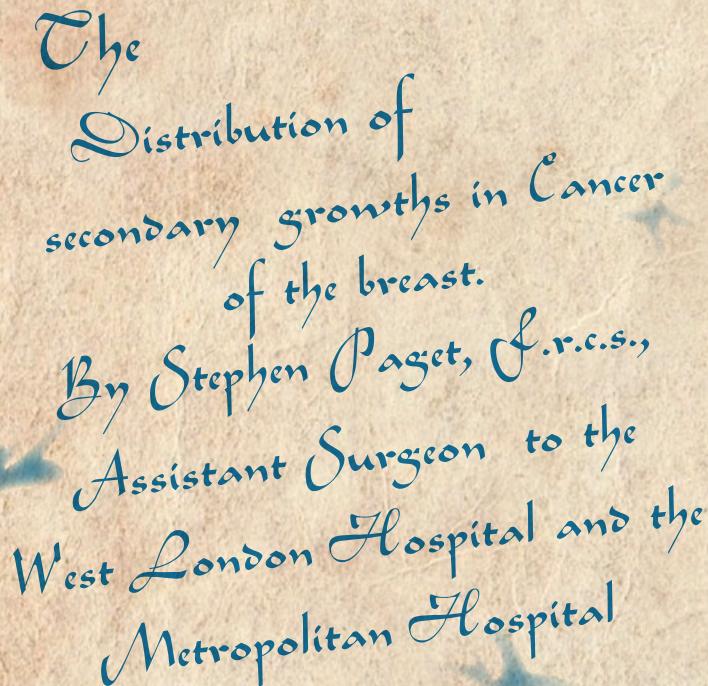
Ulrike Nell



Querschnitt durch einen Hautkrebs. Die rote Färbung zeigt an, dass Zellen in unmittelbarer Nähe des Tumors vermehrt das Protein KLK-6 herstellen (Pfeil). Dieses Protein hilft dem Krebs dabei, sich auszubreiten.

• Der Schlüssel zum Zielorgan

Wenn Tumoren in fremden Organen Tochtergeschwülste bilden, passiert das offensichtlich nicht zufällig: Viele Krebsarten streuen überwiegend in bestimmte Organe – zum Beispiel Prostatakrebs ins Knochengewebe oder Hautkrebs in Lunge und Gehirn. Warum, das fragen sich Wissenschaftler rund um den Globus – auch im Deutschen Krebsforschungszentrum. Sie liefern nun eine mögliche Erklärung.



An attempt is made in this paper to consider „metastasis“ in malignant disease, and to show that the distribution of the secondary growths is not a matter of chance.

What is it that decides what organs shall suffer in a case of disseminated cancer?

As Langenbeck says, every single cancer cell must be regarded as an organism, alive and capable of development.

Zitate aus einer wissenschaftlichen Publikation von Stephen Paget:
Der englische Arzt und Forscher hatte bereits 1889 beobachtet,
dass manche Organe häufiger Ziele von Tumorabsiedlungen sind,
als andere.

In der Krebsforschung sind noch einige Rätsel ungelöst, aber eines führt zu besonders häufigem Achselzucken unter Wissenschaftlern – der Vorgang der Metastasierung. Was dabei geschieht, ist zwar weitestgehend verstanden: Einzelne Krebszellen lösen sich vom Tumor ab, gelangen über das Blut- oder Lymphsystem zu anderen Organen und siedeln sich dort wieder an. Dennoch sind noch viele Fragen offen. Fragen, auf die Professor Hellmut Augustin Antworten finden will – er leitet am DKFZ die Abteilung „Vaskuläre Onkologie und Metastasierung“. Bei einem der Rätsel um die Metastasierung ist er jetzt der Lösung ein Stück näher gekommen: dem Rätsel, warum sich umherwandernde Krebszellen immer in bestimmten Organen niederlassen und Tumorabsiedlungen bilden. In einer aktuellen Studie untersuchten Augustin und seine Mitarbeiter, warum streuende Krebszellen von Melanomen, dem schwarzen Hautkrebs, nur in bestimmten Organen Metastasen bilden. Sein Ergebnis: Die Oberflächenstruktur der Blutgefäße vor Ort ist mitverantwortlich dafür, ob in einem Organ Metastasen entstehen können oder nicht.

Kein einfacher Weg

Bis Krebszellen überhaupt in ein neues Organ gelangen, müssen sie mehrere Hindernisse überwinden. Und nur wenigen gelingt es: Wissenschaftler nehmen an, dass sich von einem Tumor je nach Größe täglich mehrere Millionen Krebszellen lösen. Aber nur ein winziger Bruchteil davon bildet Metastasen.



Weisse sowie rote Blutkörperchen und Krebszellen (schwarz) in der Blutbahn. Die Krebszellen tragen auf ihrer Oberfläche bestimmte Strukturen. Finden sich an der Wand eines Blutgefäßes die passenden Gegenstücke, kann die Krebszelle das Gefäß dort leichter verlassen. Das könnte erklären, warum Metastasen nicht überall entstehen, sondern bevorzugt in bestimmten Organen.

Die Gründe dafür sind vielfältig: Es ist beispielsweise nicht allen Krebszellen möglich, in die Blut- oder Lymphbahn zu gelangen. Und selbst wenn es einzelne geschafft haben, sterben sie oft ab, da ihr Zellaufbau nicht für einen solchen Transport ausgelegt ist. Überstehen sie diesen Weg, sind sie dennoch nicht am Ziel. Um in ein fremdes Organ zu gelangen und dort zu einer Metastase auszuwachsen, müssen Krebszellen eine letzte Barriere über-

winden: die Gefäßwand. Hier kommen Hellmut Augustin und seine Versuche mit Melanomzellen ins Spiel. Gemeinsam mit seinem Team konnte der Wissenschaftler zeigen, dass wandernde Melanomzellen an die Innenseite der Gefäßwand, das Endothel, binden können. Ein Molekül auf der Oberfläche der Krebszelle, das so genannte EphB4, interagiert dabei mit dem Rezeptor ephrinB2, der sich auf der Innenseite der Blutgefäße befin-

det. Diese Verbindung ermöglicht es den mit dem Blutstrom schwimmenden Krebszellen nicht nur, sich an der Gefäßwand festzuhalten, sondern auch, das Gefäß zu verlassen und sich in dem dahinter liegenden Organ einzunisten. Das passiert jedoch nicht überall. In den Versuchen zeigte sich, dass größtenteils in Lunge, Leber und Niere der untersuchten Tiere neue Metastasen entstanden. „In diesen Organen besitzen die Blutgefäße

den Rezeptor ephrinB2“, erklärt Hellmut Augustin. Metastasen bildeten sich demnach in genau den Organen, in denen die Blutgefäße den Krebszellen eine Art Tür öffnen, die es ihnen erlaubt, durch die Gefäßwand hindurchzutreten. Den passenden Schlüssel zum Türschloss haben die Krebszellen auf ihrer Oberfläche.

Dass Tumoren nicht wahllos Metastasen streuen, ist schon sehr lange bekannt. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts hatte der britische Forscher Stephen Paget festgestellt, dass bestimmte Krebsarten nur in bestimmten Organen zu Metastasen führen. Paget erklärte diese Beobachtung mit seiner „seed-and-soil-Hypothese“ – zu Deutsch „Samen und Boden“: Demnach kann eine Krebszelle (der „Samen“) nur auf einem bestimmten fruchtbaren Boden (einem gewissen Organ) anwachsen und zu einem Streutumor führen. Mit seiner aktuellen Studie hat Augustin eine molekularbiologische Erklärung für diese Hypothese gefunden. „Natürlich ist es niemals allein der Aufbau der Blutgefäße, der entscheidet, in welchem Organ neue Metastasen entstehen“, so der Forscher. Zum Beispiel spielten anatomische Bedingungen eine große Rolle. Darmtumoren streuen schon deshalb häufig in die Leber, weil die Leber das nächste Organ „stromabwärts“ in der Blutbahn ist. „Aber wir haben gezeigt, dass die Gefäße eine wichtige Rolle dabei spielen können, wo im Körper sich eine Metastase bildet und wo nicht.“

Metastasierung verhindert

Die praktische Anwendung dieser Erkenntnisse folgte auf dem Fuße: In nachfolgenden Versuchen fand Augustins Team eine Möglichkeit, die Metastasierung zu stoppen. Den Wissenschaftlern gelang es, die Melanomzellen daran zu hindern, an die Gefäßwand anzudocken, indem sie die Interaktion zwischen den Oberflächenmolekülen EphB4 und ephrinB2 blockierten. Daraufhin entstanden keine Metastasen mehr in der Lunge. „Wir gehen davon aus, dass die Krebszellen durch die fehlende Bindung die Blutgefäße nicht mehr verlassen und deshalb auch nicht zu Tochterge-

schwülsten in der Lunge führen können“, erklärt Augustin seine Theorie.

Heißt das, eines der großen Rätsel der Krebsforschung ist gelöst? „Der Prozess der Metastasierung ist der bisher am schlechtesten verstandene Schritt des Tumorwachstums. Damit bilden unsere Versuche einen wichtigen Beitrag, um zu verstehen, warum Tumoren nicht wahllos in andere Organe streuen“, bekräftigt Augustin. „Allerdings ist das bisher Grundlagenforschung, also Versuche in Zell- und Tiermodellen. Es wird noch lange dau-

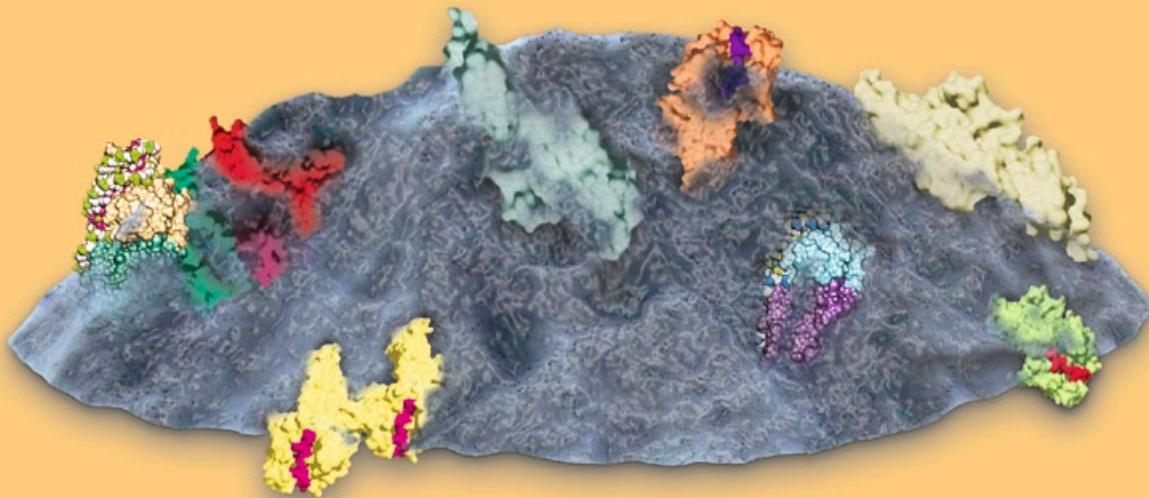
ern, bis der Prozess der Metastasierung auch beim Menschen so gut verstanden ist, dass man therapeutisch eingreifen kann.“ Verschiedene Firmen haben jedoch bereits begonnen, die Verbindung der beiden Oberflächenmoleküle EphB4 und ephrinB2 hinsichtlich neuer Therapien für Tumorkranken zu erforschen. Bis die ersten Ergebnisse da sind, wird es noch eine ganze Weile dauern. „Aber ich denke“, so Augustin, „dass wir da einen vielversprechenden Weg eingeschlagen haben.“

Laura Brockschmidt



Beim Brustkrebs finden sich Metastasen besonders häufig in Knochen, Lunge, Leber, Haut und Gehirn. Forscher am DKFZ haben eine mögliche Erklärung dafür gefunden, warum Krebserkrankungen nicht zufällig in andere Organe streuen.

Die Müllhalden der Zelle



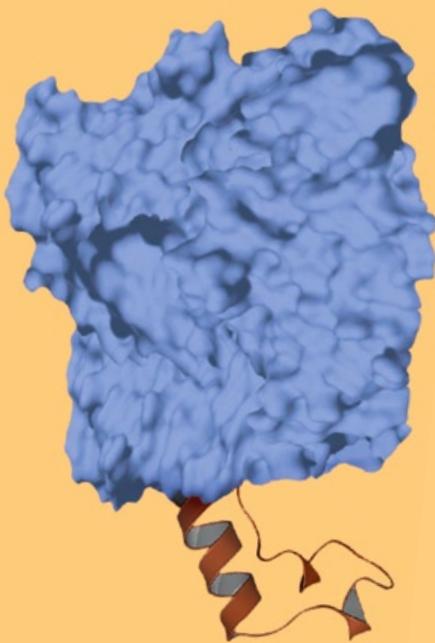
Proteine sind wichtige Werkzeuge des Lebens. Doch manchmal neigen sie dazu, miteinander zu verklumpen und eine funktionslose Masse zu bilden. Häufen sich diese Eiweißklumpen in der Zelle an, wird der programmierte Zelltod eingeleitet. Bei Erkrankungen wie Alzheimer ist genau das das Fatale; bei Krebs dagegen sehen Forscher darin eine Möglichkeit, die Krankheit zu bekämpfen.

Professor Bernd Bukau ist Direktor am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg. Gleichzeitig leitet er am Deutschen Krebsforschungszentrum die Abteilung „Chaperone und Proteasen“. Er erforscht bereits seit den 1980er Jahren den Prozess der Faltung und Verklumpung von Proteinen. Proteine transportieren Sauerstoff, regulieren den Stoffwechsel, wachen über Leben und Tod unserer Zellen. Ohne sie würde die Abwehr von Krankheitserregern zusammenbrechen, Muskeln könnten sich nicht zusammenziehen, Blut nicht gerinnen. Eiweiße (Proteine) sind für Organismen lebenswichtig. Damit immer genügend bereit stehen,

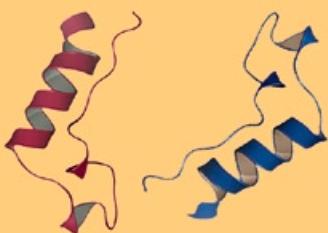
produzieren die meisten Zellen sie ohne Unterlass, in tausenden zelligen „Proteinfabriken“, den Ribosomen. Zunächst setzen die Ribosomen aus einem Satz von 22 verschiedenen Bausteinen (den Aminosäuren) eine Kette zusammen. Diese Kette verdreht sich, bildet Schleifen und faltet sich so zu einem komplizierten Gebilde, dem fertigen Protein. Nur in seinem richtigen Faltungszustand, der „nativen“ Form, wie Fachleute sagen, kann das Protein seine Funktion im Körper ausüben. Schon ein kleiner Fehler bei der Herstellung – etwa eine geringfügig abweichende Reihenfolge der Aminosäuren – kann dazu führen, dass sich die Kette nicht richtig faltet. Und

selbst wenn Proteine bereits richtig gefaltet sind, können sie auch nachträglich wieder eine falsche Form annehmen, beispielsweise wenn sie zu hohen Temperaturen ausgesetzt sind. Egal, ob der Fehler bei der Herstellung oder erst später auftritt, oft neigen fehlgefaltete Proteine dazu, sich zusammenzulagern. Ein Beispiel hierfür ist das Hühnerei im Kochtopf: Bei hohen Temperaturen verklumpen die Proteine im Ei und bilden eine feste Masse. Fachleute nennen diesen Vorgang „Proteinaggregation“. Er steht im Verdacht, bei vielen Krankheiten eine maßgebliche Rolle zu spielen. Eiweißklumpen sind an neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer oder

Ribosom



Proteine



↓
z.B. Hitze

Proteinaggregat



Parkinson beteiligt – Erkrankungen, die mit einer fortschreitenden Zerstörung von Nervengewebe einhergehen. Auch bei der Alterung und der Krebsentstehung vermuten die Forscher einen wichtigen Einfluss von Proteinaggregaten.

Molekulare Anstandsdamen

In der Zelle wacht ein Arsenal von besonderen Proteinen, die so genannten Chaperone, darüber, dass sich die neu gebildeten Aminosäureketten richtig falten und die korrekte Form annehmen. Zudem können die Chaperone falsch gefaltete und sogar verklumpte Proteine wieder in ihre native Form überführen. Schließlich kontrollieren sie sogar die Aktivität vieler korrekt gefalteter zellulärer Proteine, was unter anderem auch dem Zelltod, der Apoptose, entgegenwirkt. „Als damals die Chaperone entdeckt wurden, war das wie eine Lawine, die losgetreten wurde“, erinnert sich Bernd Bukau. „Chaperon“ ist englisch und bedeutet

„Anstandsdame“ – weil die Chaperone gewissermaßen für das richtige „Benehmen“ der anderen Proteine in der Zelle sorgen (siehe auch *einblick* 3/2007, Seite 33). Diese Aufgabe macht die Anstandsdamen auch für Krebsforscher interessant – denn gerade Krebszellen produzieren jede Menge „Protein-Müll“. Dass sie daran nicht zu Grunde gehen, liegt möglicherweise auch an den Chaperonen.

Seither haben Forscher vieles herausgefunden: Zum Beispiel, dass ältere Zellen weniger Chaperone produzieren als junge, weshalb die Proteine in ihnen häufiger verklumpen. Gestiegt wird die Chaperon-Produktion dagegen in bestimmten Stresssituationen, zum Beispiel unter großer Hitze. Dann aktivieren Zellen den so genannten Hitzeschock-Transkriptionsfaktor 1 (HSF1). Er bringt die Zelle dazu, vermehrt Chaperone zu bilden. Gleichzeitig drosselt die Zelle die Produktion der anderen Proteine, so dass auch weniger neuer Protein-Müll entstehen kann.

Krebszellen überleben durch Chaperone

Dieser Mechanismus stellt einen möglichen Angriffspunkt für Krebsmedikamente dar. Denn „auch viele Tumorzellen bilden auf diesem Weg vermehrt Chaperone“, erklärt Bukau, „dadurch wirken sie sowohl der Verklumpung von fehlgefalteten Proteinen als auch dem eigenen Zelltod entgegen.“ Denn wenn sich zu viel Proteinmüll in einer Zelle ansammelt, wird das programmierte Selbstmordprogramm angeschaltet. Aufgrund der Mutationen in ihrem Erbgut stellen gerade Krebszellen oft viele fehlerhafte Proteine her. Die Chaperon-Müllabfuhr rettet sie jedoch vor dem Zelltod. Indem man bestimmte Chaperone hemmt, etwa die Hitzeschock-Proteine Hsp70 und Hsp90, könnte man Tumoren möglicherweise wirksam bekämpfen, so Bukau. Diese beiden „Anstandsdamen“ halten nämlich auch zahlreiche Proteine, die für die Krebsentstehung wichtig sind, in einem funktionstüchtigen Zustand. Bernd Bukau zufolge laufen international bereits erste klinische Versuche mit Wirkstoffen, die Hsp90 blockieren. In Zellkulturen hatten diese Wirkstoffe das Krebswachstum gehemmt.

Aktuell erforscht der Wissenschaftler mit seiner Arbeitsgruppe zudem, wie das Hitzeschockprotein Hsp70 es schafft, die Eiweiß-Klumpen in menschlichen Zellen aufzulösen. „Wir stellen uns die Aggregate wie einen Teller Spaghetti vor“, erläutert Bukau. Das Chaperon habe eine Tasche, die sich öffne und schließe und mit der es sich ein Stück „Spaghetti“ wie mit einer Faust greife. „Unsere Vermutung ist, dass zwei Chaperone gemeinsam eine Kraft auf den „Spaghettiberg“ ausüben und ihn so auseinanderziehen und entwirren“, erklärt der Molekularbiologe.

Eiweißklumpen als Ursache von Alzheimer

Warum überhaupt Protein-Aggregate entstehen, ist bisher noch nicht endgültig geklärt. Möglicherweise wird die Protein-Aggregation in der Zelle sogar organisiert durchgeführt, um sich vor giftigen Aminosäureketten zu schützen – also eine Art Müllhalde, auf der die Zelle fehlgefaltete Proteine entsorgt. Vielleicht ist aber genau diese Müllhalde das Toxische, weil sich aus ihr giftige Substanzen permanent herauslösen können. Letzteres trifft wahrscheinlich beim Morbus Alzheimer zu. Im Gehirn verstorbener Alzheimer-Patienten finden sich zahlreiche Klumpen (Plaques) aus Amyloid-beta-Peptiden, kleinen Eiweißstücken. „In der Nähe der Plaques fehlen die Verbindungen zwischen den Nervenzellen“, sagt Professor Christian Haass, Leiter der Abteilung „Stoffwechselbiochemie“ am Adolf-Butenandt Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München. Mit den Nervenzell-Verbindungen geht auch die geistige Leistungsfähigkeit der Patienten verloren. Die Erkrankten vergessen nach und nach alles, was sie in ihrem Leben gelernt haben: Wo sie wohnen, wie sie sich die Schuhe binden und wie ihre Kinder heißen. In Deutschland leiden schätzungsweise mehr als eine Million Menschen an Alzheimer. Experten rechnen damit, dass in den kommenden Jahrzehnten die Zahl noch drastisch steigen wird.

Es gab bereits klinische Studien, in denen die Patienten eine Art Impfstoff gegen das Amyloid-beta-Peptid erhielten. Und tatsächlich: In den Gehirnen

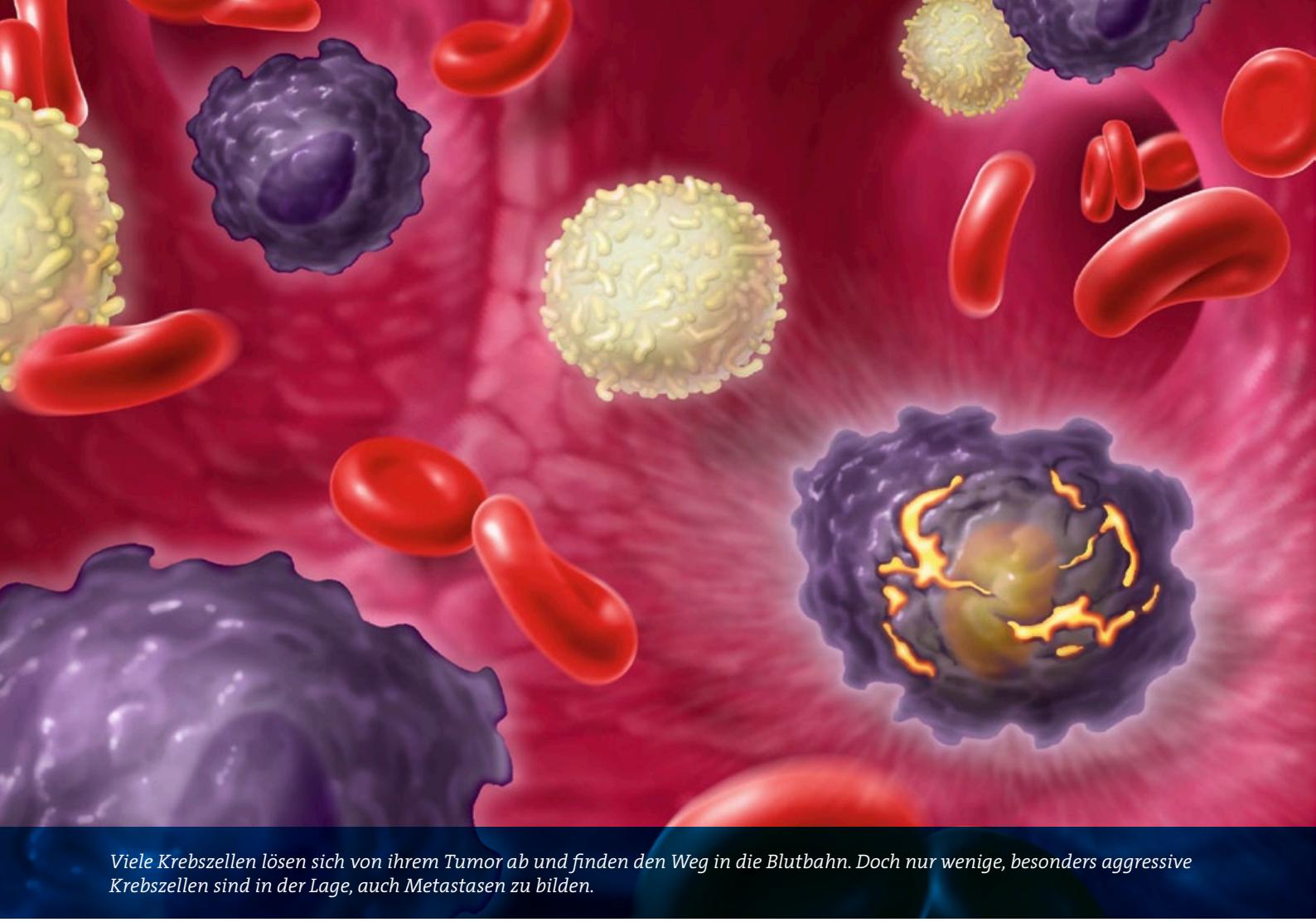
von verstorbenen Patienten, die den Impfstoff verabreicht bekommen hatten, waren die Plaques verschwunden. Dennoch war die Demenz nicht zurückgegangen, im Gegenteil, der Zustand der Patienten hatte sich trotz der Behandlung weiter verschlechtert. Für Haass steht dennoch fest: „Das Amyloid-beta-Peptid ist die Hauptursache der Erkrankung, da gibt es nichts zu rütteln!“ Das Problem sei gewesen, dass die Behandlung zu spät stattgefunden habe. „Der Tod der Nervenzellen war schon ausgelöst – wir kamen einfach zu spät“, sagt der Alzheimer-Forscher. Er hofft nun auf eine Studie mit Patienten, die an einer vererbaren Form von Alzheimer leiden, denn diese kann man schon in einem frühen Stadium diagnostizieren. Damit könnten die Wissenschaftler eindeutig klären, ob Medikamente, die der Klumpenbildung entgegenwirken, die Krankheit aufhalten können, ist Haass überzeugt.

Dorothee Schulte

Haben sich in der Zelle Proteinaggregate gebildet, eilen die sogenannten Chaperone herbei. Sie helfen den Proteinen dabei, sich wieder in ihre ursprüngliche, korrekte Form zu falten.

Proteinaggregat





Viele Krebszellen lösen sich von ihrem Tumor ab und finden den Weg in die Blutbahn. Doch nur wenige, besonders aggressive Krebszellen sind in der Lage, auch Metastasen zu bilden.

• Die Drahtzieher

Krebsstammzellen werden nicht nur für eine Vielzahl von Krebsarten verantwortlich gemacht. Sie stehen auch unter dem dringenden Tatverdacht, die gefürchteten Tochtergeschwülste eines Tumors zu bilden.

Im Grunde ist Professor Andreas Trumpp so etwas wie ein FBI-Agent. So wie die amerikanische Bundespolizei unter unzähligen Unschuldigen die wenigen Mörder oder potentiellen Terroristen erkennen muss, fahndet der Krebsforscher in Millionen Blutzellen von Krebspatienten nach jenen wenigen „Terror-Zellen“, die Keime für die gefürchteten Tochtergeschwülste eines Tumors sind. Trumpp leitet die Abteilung „Stammzellen und Krebs“ am DKFZ. Seit einigen Jahren schon sind er und andere Krebsforscher weltweit ganz speziellen Zellen auf der Spur: jenen Zellen, die sich

vom Haupttumor lösen, durch Blut und Lymphflüssigkeit schleichen und dann irgendwo im Körper neue Krebsherde, sogenannte Metastasen, bilden. Hauptverdächtig sind für Trumpp dabei die sogenannten Krebsstammzellen. Doch wie lassen sich diese von den übrigen Krebszellen unterscheiden? Nach jahrelangen Ermittlungen kann Trumpps Forschergruppe am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg die Krebsstammzellen nun nicht nur von Millionen anderen Zellen im Blut unterscheiden, sondern auch beweisen, dass sie die Tochtergeschwülste bilden.

Terror-Zellen in der Blutbahn

Dass Krebsstammzellen überhaupt existieren, hat der Krebsforscher John Dick vom Ontario Institute for Cancer Research in Toronto schon 1997 bewiesen. Seitdem ist Gewissheit, dass viele Krebserkrankungen mit einer Reihe von Gendefekten in einer Stammzelle beginnen. Diese Krebsstammzellen produzieren die ersten Tumorzellen, die sich wiederum ungehemmt vermehren und die Masse des Tumors bilden. Chemotherapien gehen nur gegen diese sich schnell teilenden Tumorzellen vor, das Fußvolk des „Terrornetz-

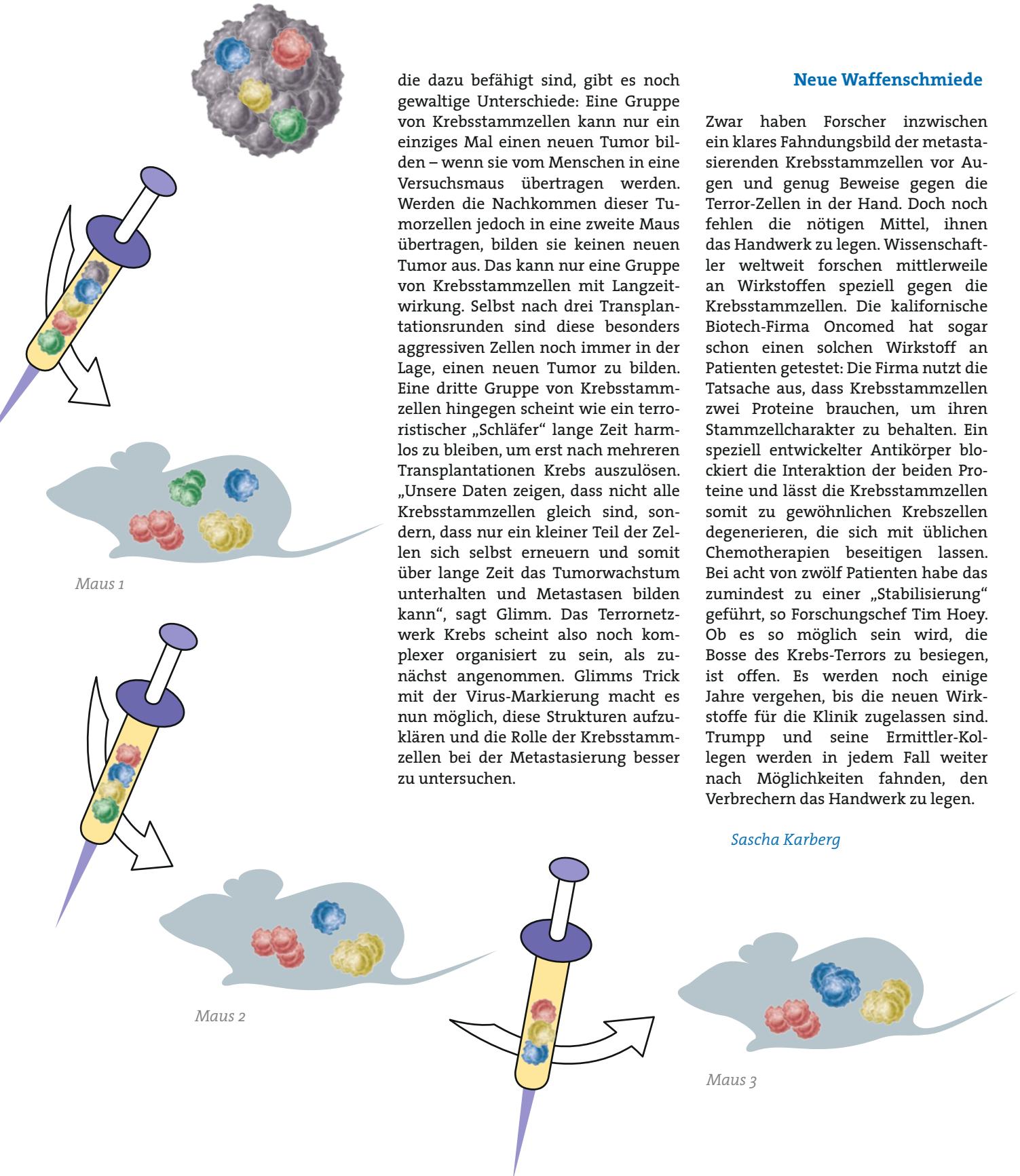
werks Krebs“. Die Krebsstammzellen, sozusagen die Anführer der Organisation, teilen sich jedoch nur langsam und überleben. So kann sich der Tumor nach der Chemotherapie aus den verbliebenen Krebsstammzellen wieder neu bilden. Aber die Krebsstammzellen spielen vermutlich auch bei der Metastasenbildung eine Rolle. „Wenn nur bestimmte Zellen die nötigen Eigenschaften haben, den Tumor nach einer Therapie wieder zu erneuern“, erläutert Trumpp, „dann sollten auch nur diese Zellen in der Lage sein, Metastasen zu bilden – also gewissermaßen den Tumor andernorts zu erneuern.“ Beweise hierfür hofft der Forscher im Blut von Krebspatienten zu finden. Denn sobald ein Tumor Anschluss an das Gefäßsystem gefunden hat, gelangen Krebszellen auch ins Blut – Forscher sprechen von zirkulierenden Tumorzellen, CTCs (circulating tumor cells). Diese CTCs nehmen Trumpp und seine Kollegen genauer unter die Lupe. Mit speziellen Geräten fischen sie die Krebszellen aus den Millionen anderen Zellen im Blut. Die Geräte erkennen dabei bestimmte Oberflächenstrukturen, die charakteristisch für die mobilen Tumorzellen sind. Doch dieses Verfahren ist so ungenau, wie es ein Generalverdacht gegen Reisende aus islamischen Ländern an der US-Grenze wäre. Denn so wenig alle Afghanen Terroristen sind, so sind auch nicht alle CTCs in der Lage, Tochtergeschwülste zu bilden. Das können nur mobile Krebszellen, die auch Stammzell-Fähigkeiten haben. Doch bislang wussten Forscher nicht, was diese metastasierenden Krebsstammzellen auszeichnet und wie sie zu erkennen sind. „Da sich die CTCs nicht in Kultur halten oder in Mäuse transplantieren lassen, konnte man bisher nicht zeigen, dass sie tatsächlich tumorbildende Fähigkeiten haben“, sagt Trumpp. „Aber uns ist das jetzt gelungen.“ Trumpps Mitarbeiterin Dr. Irène Bacelli und Professor Andreas Schneeweiss vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) konnten gemeinsam den Nachweis erbringen. Aus dem Blut von 600 Brustkrebspatientinnen isolierten sie CTCs und spritzten sie in Mäuse, deren Immunsystem menschliche Zellen nicht abstößt. Und tatsächlich lösten die menschlichen CTCs in den Mäusen

Metastasen im Knochen aus. „Das ist nicht nur der erste Beweis, dass sich unter den CTCs tatsächlich Zellen befinden, die Metastasen auslösen können“, erläutert Trumpp. „Mit diesem Testsystem können wir jetzt vor allem herausfinden, welche CTCs es sind, die Metastasen bilden können, und wie sie sich von allen anderen unterscheiden.“

Derzeit erstellt Trumpp den ersten Steckbrief einer Krebsstammzelle, die Brustkrebsmetastasen bilden kann. Diese Täterprofile sind den erkenntnisdienstlichen Methoden des FBI durchaus ähnlich. Trumpp und Kollegen suchen nach besonderen Strukturen auf der Oberfläche der Krebsstammzellen, gewissermaßen die charakteristischen Narben oder Muttermale, mit denen die Täter identifiziert werden können. In der Welt der Krebsforscher sind es keine Muttermale, sondern Proteine, die aus der Hülle der Krebszellen herausragen. „Wir kennen noch viel zu wenige von diesen Oberflächenproteinen, anhand derer wir Krebsstammzellen erkennen könnten“, sagt Trumpp. Es seien nur „zwei Hände voll“ – zu wenig, denn nicht bei jedem Krebstyp kommen die gleichen Marker vor.

Krebszellen mit Peilsender

Während Trumpp die Krebsstammzellen anhand ihres äußeren Profils charakterisiert, geht sein Kollege Professor Hanno Glimm vom NCT in Heidelberg einen anderen Weg. Der Forscher entnimmt Tumorzellen aus dem Dickdarm von Krebspatienten und implantiert diesen Zellen gewissermaßen eine Erkennungsmarke: Die Zellen werden mit einem Virus infiziert, dessen Erbgut zufällig irgendwo im Genom der Krebszelle eingebaut wird. Jede einzelne Krebszelle wird dadurch individuell gekennzeichnet, so dass Glimm auch deren Tochterzellen jederzeit identifizieren kann. Wenn aus den Reihen dieser Zellen eine Metastase wächst, kann der verantwortliche Täter sofort ermittelt werden. Mit einem solchen Peilsender versehen, verpflanzte Glimm die Krebszellen in Mäuse – und stellte Erstaunliches fest: Nicht nur, dass nicht jede Krebszelle in der Lage ist, erneut einen Tumor auszubilden. Auch unter den Krebszellen,



die dazu befähigt sind, gibt es noch gewaltige Unterschiede: Eine Gruppe von Krebsstammzellen kann nur ein einziges Mal einen neuen Tumor bilden – wenn sie vom Menschen in eine Versuchsmaus übertragen werden. Werden die Nachkommen dieser Tumorzellen jedoch in eine zweite Maus übertragen, bilden sie keinen neuen Tumor aus. Das kann nur eine Gruppe von Krebsstammzellen mit Langzeitwirkung. Selbst nach drei Transplantationsrunden sind diese besonders aggressiven Zellen noch immer in der Lage, einen neuen Tumor zu bilden. Eine dritte Gruppe von Krebsstammzellen hingegen scheint wie ein terroristischer „Schläfer“ lange Zeit harmlos zu bleiben, um erst nach mehreren Transplantationen Krebs auszulösen. „Unsere Daten zeigen, dass nicht alle Krebsstammzellen gleich sind, sondern, dass nur ein kleiner Teil der Zellen sich selbst erneuern und somit über lange Zeit das Tumorgewicht unterhalten und Metastasen bilden kann“, sagt Glimm. Das Terrornetzwerk Krebs scheint also noch komplexer organisiert zu sein, als zunächst angenommen. Glimms Trick mit der Virus-Markierung macht es nun möglich, diese Strukturen aufzuklären und die Rolle der Krebsstammzellen bei der Metastasierung besser zu untersuchen.

Neue Waffenschmiede

Zwar haben Forscher inzwischen ein klares Fahndungsbild der metastasierenden Krebsstammzellen vor Augen und genug Beweise gegen die Terror-Zellen in der Hand. Doch noch fehlen die nötigen Mittel, ihnen das Handwerk zu legen. Wissenschaftler weltweit forschen mittlerweile an Wirkstoffen speziell gegen die Krebsstammzellen. Die kalifornische Biotech-Firma Oncomed hat sogar schon einen solchen Wirkstoff an Patienten getestet: Die Firma nutzt die Tatsache aus, dass Krebsstammzellen zwei Proteine brauchen, um ihren Stammzellcharakter zu behalten. Ein speziell entwickelter Antikörper blockiert die Interaktion der beiden Proteine und lässt die Krebsstammzellen somit zu gewöhnlichen Krebszellen degenerieren, die sich mit üblichen Chemotherapien beseitigen lassen. Bei acht von zwölf Patienten habe das zumindest zu einer „Stabilisierung“ geführt, so Forschungschef Tim Hoey. Ob es so möglich sein wird, die Bosse des Krebs-Terrors zu besiegen, ist offen. Es werden noch einige Jahre vergehen, bis die neuen Wirkstoffe für die Klinik zugelassen sind. Trumpp und seine Ermittler-Kollegen werden in jedem Fall weiter nach Möglichkeiten fahnden, den Verbrechern das Handwerk zu legen.

Sascha Karberg

Manche Krebszellen können Absiedelungen bilden, andere nicht. Doch es gibt noch weitere Abstufungen, wie dieses Experiment zeigt: Wissenschaftler aus dem NCT in Heidelberg implantierten markierte menschliche Tumorzellen in Mäuse. Nur aus wenigen Zellen wuchsen daraufhin neue Tumoren heran (grün, gelb und rot). Die große Masse der Zellen starb dagegen (grau). Wurden die Zellen von Maus zu Maus übertragen, änderte sich das Bild erneut: Manche Krebszellen können offensichtlich nur ein einziges Mal Tumoren bilden (grün). Andere Zellen hatten zunächst kein Tumorgewicht ausgelöst, taten dies aber nach einer dritten Übertragung (blau; genauere Erläuterung: s. Text).



Medizintechnik damals und heute – Mitte der 1970er-Jahre erzeugten Magnetresonanztomographen noch zweidimensionale Bilder. Über 40 Jahre später liefern die heutigen Geräte hochauflöste 3D-Bilder, die Krebserkrankungen immer früher erkennen lassen.

Krebsfrüherkennung

Die diagnostische Forschung hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht. Das führt dazu, dass Krebserkrankungen immer früher entdeckt werden – und damit auch immer besser behandelt werden können.

Die ersten Magnetresonanztomographen der 1970er Jahre erzeugten noch körnige, zweidimensionale Bilder. Kein Vergleich zu den hochauflösten 3D-Abbildungen, die moderne 7-Tesla-MRT-Geräte den Ärzten heutzutage liefern. Nur eines von vielen Beispielen dafür, wie die moderne Technik den Ärzten das Erkennen von Krankheiten erleichtert. Aber was kommt unterm Strich da-

bei für den Patienten heraus? Führt die bessere Technik auch tatsächlich dazu, dass Krankheiten häufiger erkannt werden? Ja! Zumindest bei Krebserkrankungen konnte Professor Kari Hemminki genau das jetzt erstmals nachweisen. Hemminki leitet am Deutschen Krebsforschungszentrum die Abteilung „Molekulargenetische Epidemiologie“. In einer aktuellen Studie befassten er und sein Team

sich mit einer ganz speziellen Form der Krebserkrankung: dem CUP-Syndrom (s. auch Stichwort S. 34). CUP steht für „cancer of unknown primary“, zu Deutsch: „Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor“. Bei Patienten mit dieser Erkrankung werden Metastasen gefunden, während deren auslösender Tumor noch unbekannt ist. „Wenn bei einer Person CUP diagnostiziert wird, folgt so schnell wie

möglich eine intensive Suche nach der Ursache der Metastasen. Bei dieser Diagnostik wird auf fast alle möglichen Verfahren zurückgegriffen“, erklärt Hemminki. Wegen der Bandbreite an Methoden sei diese Erkrankung besonders gut geeignet, die Qualität der modernen Diagnostik zu prüfen. Zusammen mit seinem Team untersuchte er Daten von insgesamt 28 574 CUP-Patienten. Die Daten stammten aus dem nationalen schwedischen Krebsregister und umfassten alle Patienten, die zwischen 1980 und 2008 in Schweden mit dem CUP-Syndrom diagnostiziert wurden. Dabei suchten die Forscher speziell nach Tumordiagnosen, die nicht in Verbindung zu den ursprünglich diagnostizierten Metastasen standen, nach sogenannten sekundären oder Zweittumoren. „Solche Zweittumoren werden häufig nur deshalb entdeckt, weil man bei CUP-Patienten eine so umfangreiche Diagnostik durchführt“, erklärt Hemminki. „An der Entdeckungsrate können wir also sehen, wie gut die Diagnostik heute ist und wie gut sie früher war.“

Frühe Tumorfunde nehmen zu

Im Fokus der Untersuchung stand der Zeitpunkt der Entdeckung von Zweittumoren: Hemminki und seine Kollegen verfolgten die Krankengeschichten der Patienten über drei Jahre vom Zeitpunkt der CUP-Diagnose an. Aus den Daten lasen sie ab, wie häufig sekundäre Tumoren im ersten halben Jahr nach der Diagnose entdeckt wurden – also in dem Zeitraum, in dem die CUP-Patienten genauestens untersucht wurden. Weiter ermittelten die Wissenschaftler die Zahl der Zweittumoren, die erst später diagnostiziert wurden – also solche Tumoren, die der umfangreichen CUP-Diagnostik entgangen waren. Die Forscher nahmen an, dass heutzutage in den ersten sechs Monaten mehr sekundäre Tumoren gefunden werden als in der Vergangenheit, etwa solche Tumoren, die vormals zu klein für bildgebende Verfahren waren und erst später hätten entdeckt werden können. Damit müsste, so schlossen die Forscher, gleichzeitig die Zahl der später entdeckten Tumoren sinken. Und genau das wurde durch die Studie bestätigt: In den Mo-

naten, in denen intensive CUP-Diagnostik betrieben wird, wurden über die Jahre wesentlich mehr sekundäre Tumoren gefunden: Im Zeitraum von 2000 bis 2008 waren es knapp 5-mal so viele wie noch zwischen 1980 und 1989. Gleichzeitig fiel die Zahl der Tumoren, die in den Monaten sechs bis 36 nach Entdeckung der Metastasen diagnostiziert wurden, um mehr als ein Drittel. Dies ist allerdings nur der Fall für Patienten mit CUP-Diagnose: Die Zahl der sekundären Tumoren bei Patienten mit anderen Krebsformen, die die Forscher ebenfalls auswerten, blieb währenddessen annähernd stabil. „Das bedeutet, dass es tatsächlich an der besseren Diagnostik liegt, wenn heute mehr Zweittumoren entdeckt werden als früher“, erläutert Hemminki die Bedeutung dieses Befundes, „es hätte ja auch sein können, dass es heute einfach insgesamt mehr Tumoren gibt.“

Mehr und besser

Hemminki führt diese Ergebnisse nicht nur auf die Verbesserung der diagnostischen Qualität zurück, sondern auch auf die schlichte Masse an Untersuchungsapparaturen: Während es Ende der 1970er Jahre in ganz Schweden etwa nur 15 Computertomographen gegeben hätte, sei diese Zahl bis zum Jahr 2010 auf 200 angestiegen. Auch MRT- und PET-Geräte seien wesentlich verbreiteter. Daneben spiegelte sich in den Studienergebnissen aber auch der Erfolg der Krebsforschung wieder. „Auf den Gebieten der Bildgebung und der Nuklearmedizin hat sich sehr viel getan in den letzten Jahren“, sagt Dirk Jäger, Professor am Uniklinikum und Direktor am Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT). Hinzu kämen neue Möglichkeiten der molekularen Identifizierung von Tumoren. Diese diagnostischen Fortschritte seien gerade bei Krebskrankungen ungeheuer wichtig, so Jäger: „In einem späten Stadium sind Tumoren oft nicht mehr heilbar, weil sie zu groß sind oder schon zahlreiche Metastasen gestreut haben. Je früher wir den Krebs erkennen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass wir ihn heilen können.“ Gleichzeitig verweist Jäger aber auch auf einen ganz anderen Fortschritt – den in der

Krebsprävention: „Nicht nur die reine Diagnostik hat sich innerhalb der letzten Jahre verbessert, auch Vorsorgeprogramme greifen jetzt wesentlich früher. Wenn Krebs früh erkannt wird, ist das gut – wenn er erst gar nicht auftritt, noch viel besser.“

Lukas Schürmann

„einblick“ als PDF lesen?

Liebe Leser, wenn Sie möchten, senden wir Ihnen den „einblick“ gerne auch regelmäßig als PDF an Ihre E-Mail-Adresse. Schicken Sie uns einfach eine E-Mail an: einblick-abo@dkfz.de

„Stolz, Freude und ein bisschen Wehmut“



Vor über zehn Jahren gründete Magnus von Knebel Doeberitz die Biotech-Firma „mtm laboratories“. Der Heidelberger Forscher wollte einen besseren Test zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs entwickeln. Jetzt hat der Pharmakonzern „Roche“ die Firma übernommen und will die Idee weiterentwickeln.

einblick: Herr Professor von Knebel Doeberitz, was haben Sie empfunden, als vor wenigen Monaten der Pharmakonzern Roche Interesse angemeldet hat, die von Ihnen mitgegründete Firma mtm laboratories zu übernehmen? Freude, Stolz oder auch ein bisschen Wehmut?

von Knebel Doeberitz: Für mich war es ein tolles Ereignis zu sehen, dass ein großer Pharmakonzern wie Roche Interesse an mtm gefunden hat, weil es natürlich unsere wissenschaftlichen Arbeiten bestätigt hat. Was wir uns vor zehn Jahren nur vage vorstellen konnten, ist in der Zwischenzeit ein offensichtlich kommerzielles Produkt geworden. Also insofern durchaus Stolz, auch Freude und natürlich auch ein bisschen Wehmut, weil man auf diese Art und Weise natürlich auch ein „Baby“ vollständig aus der Hand gibt. Aber ich denke, bei Roche ist das in den allerbesten Händen und wird sicher sehr gut weiterentwickelt werden.

einblick: 1999 haben Sie mtm laboratories gegründet. Die Geschäftsidee war, einen neuen Test zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs zu entwickeln. Wie sollte der funktionieren?

von Knebel Doeberitz: Man muss sich vor Augen halten, dass der herkömmliche Pap-Abstrich im Prinzip ein gutes Verfahren ist. Allerdings: Bei etwa vier Prozent der deutschen Frauen führt der Test dazu, dass der Gynäkologe sagt, es sei etwas nicht in Ordnung. Von diesen vier Prozent haben aber maximal 0,5 Prozent der Frauen wirklich eine Veränderung, die abklärungsbedürftig ist. Und bei einem bevölkerungsweiten Screening-Verfahren kann man sich leicht ausrechnen, was für erhebliche Dimensionen das hat. Ein Großteil der auffälligen Pap-Abstriche führt zu wiederholten Untersuchungen und immer wieder neuen Arztbesuchen, die eigentlich überflüssig wären, wenn man einen besseren Test

hätte, der nur diejenigen erwischt, die wirklich eine weitere ärztliche Betreuung erfordern.

einblick: Und einen solchen besseren Test ergab der Nachweis von p16 (das p16^{INK4a}-Protein; Anm.d.Red.)?

von Knebel Doeberitz: Ja, wir hatten beobachtet, dass es durch die Papillomvirus-Krebsgene E6 und E7 zu einer dramatischen Anreicherung des p16-Proteins in de facto allen HPV-infizierten Zellen kam. Und die erste Aufgabe, an die wir – vor allem mein Mitarbeiter Rüdiger Ridder – uns nach der Gründung der Firma gemacht haben, war es, Antikörper herzustellen, die mit hoher Sensitivität und Spezifität dieses p16 nachweisen konnten. Da war also eine diagnostische Lücke, die wir glaubten schließen zu können durch diesen spezifischen Nachweis mit dem p16, weil dieses Protein in der Tat nur die Hoch-Risiko-Infektionen nachweist und nicht die vorübergehenden, harmlosen HPV-Infektionen, die in aller Regel ganz von alleine wieder verschwinden. Und nach und nach setzt sich dieses p16-basierte Verfahren jetzt auch weltweit in der histo-pathologischen Diagnostik durch. Wir haben es patentieren lassen, gemeinsam mit dem DKFZ, das mit einem Anteil von zwanzig Prozent an den Patenten beteiligt ist.

einblick: Das DKFZ war auch an der Gründung von mtm beteiligt und hielt zwei Prozent der Unternehmensanteile. Wie wichtig war es, ein so großes Institut im Rücken zu haben?

von Knebel Doeberitz: Das DKFZ war ganz klar sehr wichtig, weil natürlich die Motivation für Kapitalgeber, mit einem renommierten Institut wie dem DKFZ zusammenzuarbeiten, recht hoch war. Das hat schon eine Rolle gespielt, auch um zu signalisieren, dass es sich hierbei um eine wichtige und bedeutende Entwicklung handeln könnte.

einblick: Was hat der damalige Vorstandsvorsitzende des DKFZ Harald zur Hausen eigentlich zu mtm gesagt?

von Knebel Doeberitz: Herr zur Hausen hat uns immer sehr unterstützt bei diesen Ideen. Er fand die Umsetzung einer solchen Sache spannend und interessant, und so sind wir bei ihm immer auf ein sehr positives Echo gestoßen.

einblick: Was wird aus der Firma jetzt nach dem Verkauf?

von Knebel Doeberitz: Soweit ich informiert worden bin, war das für Roche überraschend zu sehen, wie professionell das Ganze vor allen Dingen durch Rüdiger Ridders Arbeit bei mtm aufgebaut worden ist, so dass jetzt eine Situation entstanden ist, in der Roche diese Firma als Tochterunternehmen eigenständig weiterleben lassen wird. Wo der Standort hinterher sein wird, ist meines Wissens noch nicht endgültig entschieden, aber zunächst mal wird mtm so weiter existieren, wie es vorher existiert hat, nur mit veränderter Eigentümerschaft.

einblick: Auch für die Mitarbeiter ändert sich zunächst mal nichts?

von Knebel Doeberitz: Das war ganz wichtig; für die Mitarbeiter ändert sich im Laufe des nächsten Jahres absolut nichts und vermutlich auch danach nur an wenigen Stellen, denn die zentralen Mitarbeiter sind natürlich auch für das weitere Gedeihen des Unternehmens eine entscheidende Voraussetzung. Es war für uns auch schön zu sehen, wie sehr das ganze Team Anklang bei einem so großen Unternehmen wie Roche gefunden hat und wie gut auch die Perspektiven für die einzelnen Mitarbeiter in einem so großen Konzern sind. Durch eine kleine Biotech-Firma aufgenommen zu werden in einen solchen großen Konzern, der natürlich auch entsprechende Karrierechancen für die einzelnen Mitarbeiter eröffnet, das ist natürlich toll.

einblick: Was würden Sie jungen Leuten raten, die eine Firma gründen möchten?

von Knebel Doeberitz: Darauf zu hören, was ihnen Spaß macht, und sich vor allen Dingen von niemandem abschrecken zu lassen, der sagt, das klappt nicht, das geht nicht oder man macht das nicht. Ich würde es jederzeit wieder machen und beschäftige mich auch mit Ideen, das wieder zu tun. Ich denke, es ist eine Riesenmöglichkeit, die eigene wissenschaftliche Arbeit wirklich zu etwas Relevanterem zu bringen, also nicht nur die Papers oder die Impact-Faktorpunkte, für die wir arbeiten, sondern letztendlich auch für Produkte, die am Ende des Tages Patienten zugutekommen sollen.

Das Interview führte [Dr. Stefanie Seltmann](#)

Der „Weltmeister im Überleben“



zur Person

Er ist eine der bekanntesten Persönlichkeiten der Metropolregion Rhein-Neckar, Gründer von MLP und unermüdlicher Mäzen für Forschung, Bildung, Kultur und Völkerverständigung. Etwa 25 Millionen Euro haben Manfred Lautenschläger und die 2002 von ihm gegründete Stiftung allein in den letzten fünf Jahren für Projekte im In- und Ausland bereitgestellt.

„Ich bin ein glücklicher Mensch.“ Manfred Lautenschläger sitzt in seinem Büro und redet davon, wie man mit Geld nachhaltig helfen kann. Er ist darin ein Meister, das weiß er, aber er ist keiner, der sich mit Eigenlob und Eitelkeit aufhält. Helfen ist für ihn normal, und eine Stiftung „die schönste Art, Geld auszugeben“. Zum Beispiel für ein archäologisches Großprojekt in Israel, an dem Forscher der Universität

Heidelberg beteiligt waren. Als er erfährt, dass da christliche, jüdische und muslimische Studenten gemeinsam ausgraben, sagt er: „Das unterstützen wir, das ist die Barenboim-Idee.“ Gemeint sind der Dirigent Daniel Barenboim und sein West-Eastern Divan Orchester, in dem junge Musiker aus Israel und den Palästinensergebieten zusammen musizieren, als Zeichen, dass Versöhnung machbar ist. Zum

Abschluss der Grabung im Süden Jerusalems reist er mit seiner Frau zur Besichtigung – „die Stimmung dort, einfach grandios“. Und nicht ohne Stolz berichtet er, dass seine Tochter, die einige Wochen bei der Ausgrabung dabei war, einen Beutel mit wertvollen alten Münzen gefunden hat.

Überrascht vom Erfolg

Während des Studiums – er studierte Rechtswissenschaften – gehört Manfred Lautenschläger zur linken Heidelberger Altstadtszene, arbeitet als Türsteher in studentischen Clubs und als Barmann. Abend für Abend erlebt er dort das „Bügelbrett“, ein erfolgreiches linkes Kabarett – aus den Texten zitiert er noch heute auswendig. Ein früher 68er sei er gewesen, politisiert durch die SPIEGEL-Affäre und die ihr folgende Verfassungskrise. Diese Jahre hätten ihn sehr geprägt. Zwar sei er jetzt nicht mehr links, das verliere sich mit dem Älterwerden, aber eine kritische Gesinnung, die sei geblieben.

1971 – Anwalt und abhängig sein wollte er nicht – gründet er MLP und trifft eine Marktlücke; die Firma boomt sofort, wider alle Erwartung. Zu Anfang war er noch selber im VW-Käfer

über Land gefahren – „ich war Klinikenputzer“ – um frisch examinierten Akademikern maßgeschneiderte Versicherungskonzepte anzubieten. Die Philosophie dahinter: Wir vertreten die Interessen unserer Kunden, nicht die von Versicherungsgesellschaften. Eine schöne Zeit damals, er hatte Spaß daran, mit Menschen zu reden und sie seriös zu beraten.

Die Diagnose: Krebs

Mitten in der Expansion von MLP zwei Schicksalsschläge. Sein Freund und Geschäftspartner Eicke Marschollek verunglückt tödlich. Zwei Jahre später erkrankt Manfred Lautenschläger an Pankreaskrebs, fast ein Todesurteil. Das war 1980. „Beruf? Vergessen Sie's“, hätten die Ärzte damals gesagt. Er ist schon dabei, MLP zu verkaufen, aber zwei Tage vor der Unterschrift zieht er zurück: „Rentner, kranker Rentner und womöglich aufs Ende warten – nein!“ Manfred Lautenschläger verdrängt die Gedanken an den Tod. Noch in der Klinik startet er sein eigenes Sportprogramm, das er längst auf einige tausend Rennrad-Kilometer pro Jahr gesteigert hat. Er ist in Form, das sieht man. Dass er überlebt hat, verdanke er

den Ärzten, einer glücklichen Ehe und einem tollen Job. „Und zusätzlich ist es ein Wunder.“

Richtig ärgerlich wird der 73-Jährige, wenn jemand die Diagnose von damals anzweifelt. Kürzlich ließ er deshalb die Krankenakte nochmal genau prüfen, denn „ich fühle mich als Weltmeister im Überleben, und ich will wissen, ob ich's wirklich bin!“ Ergebnis: Es war keine Fehldiagnose, er ist der Weltmeister.

Das Thema Krebs beschäftigt ihn weiter. Charity-Aktionen wie Radfahren oder Rudern gegen Krebs bringen Geld, und seinen 70. Geburtstag stellt er unter das Motto: „Alles kann man mir nehmen, nur das nicht, was ich schon gegeben habe. Bitte keine Geschenke, sondern Spenden für die Krebsforschung.“ Es kamen 50 000 Euro zusammen, die dem DKFZ zur Erforschung bösartiger Nerventumoren bei Kindern überwiesen wurden.

Auf die Nachricht vom Nobelpreis für Harald zur Hausen stellte der Mäzen spontan eine Million Euro bereit, gedacht als Hommage an den Nobelpreisträger. „Mir schwebt vor, dass Sie eine junge Truppe zusammenstellen, die forscht – an irgendetwas.“ Forschung fasziniert ihn. Das Geld ging



Mit Unterstützung von Manfred Lautenschläger (links) konnte die Immunologin Andrea Riemer (Mitte) eine eigene Arbeitsgruppe am DKFZ einrichten. Mit ihren Kollegen will sie das Lebenswerk von Nobelpreisträger Harald zur Hausen fortführen und neue Impfstoffe gegen humane Papillomviren entwickeln (Archivbild).

an die junge Immunologin Angelika Riemer, die nun mit einer eigenen Arbeitsgruppe am Krebsforschungszentrum das Lebenswerk zur Hausens fortsetzen wird, indem sie therapeutische Impfstoffe gegen krebserregende humane Papillomviren entwickelt. Nur zwei Beispiele für sein Engagement zugunsten der Krebsforschung.

Mehr Chancen durch Bildung

Eines von Lautenschlägers Lieblingsprojekten hat seine Stiftung im bettelarmen Äthiopien unterstützt. 80 Dorfschulen wurden eingerichtet, dort haben 150 Lehrer bisher 25 000 Kindern und auch Erwachsenen Lesen und Schreiben sowie Kenntnisse in Hygiene und AIDS-Prävention beigebracht. „Jungen und Mädchen gleichermaßen“, betont er, „das finde ich unheimlich gut.“ Zu diesem auf Nachhaltigkeit bedachten Projekt gehört, dass Brunnen gebohrt werden, damit die Familien bei Dürre am Ort bleiben und ihre Kinder weiter in die Schule gehen können.

Kinder aus sozial schwachen Familien sind auch in Deutschland beteiligt. Gezielte Förderung kann die Lücken schließen. Die Lautenschläger-Stiftung unterstützt maßgeblich das gemeinnützige Projekt „Teach first“ – damit werden Vollzeitstellen für junge Hochschulabsolventen geschaffen, die an Brennpunktschulen schwache Schüler individuell fördern sollen. Mit der Initiative „Schwimmfix“ lernen Heidelberger Grundschüler schwimmen. Wer schwimmen kann, hat mehr Selbstbewusstsein und kommt in der Schule besser zurecht. Die Kinder werden zu Hause abgeholt, haben dreimal pro Woche bei Sportstudenten Unterricht und können nach spätestens sechs Wochen schwimmen. Die Bilanz ist gut: Unter Heidelberger Grundschülern gibt es nur noch neun Prozent Nichtschwimmer, in ganz Baden Württemberg sind es 34 Prozent.

Manfred Lautenschläger kann eine beispielhafte Bilanz vorweisen. Er hat alle seine Projekte präsent, weiß genau, was mit seinem Geld geschieht, und ob es gut angelegt ist. Unlängst hat er beim Musikfestival „Heidelberger Frühling“ ein Konzert mit dem Budapest Gypsy Symphony Orchestra



Für Manfred Lautenschläger ist helfen „ganz normal“. Seine Stiftung unterstützt zahlreiche Projekte im In- und Ausland, nicht nur in der Medizin.

gesponsert. Die Musiker sind Sinti und Roma, sie gehören zu einer verfolgten und vergessenen Minderheit, für die er sich schon lange einsetzt. Dass er persönlich auch noch die Musik mag, die sie machen, ist eine angenehme Nebenwirkung. „Früher“, sagt Lautenschläger, „da war ich richtig reich“. Nach allerlei Börsenturbulenzen „bin ich nur noch reich“. Aber oft können auch kleinere Beträge etwas Großes in Gang setzen. Sein Innovationspreis zum Beispiel, 25 000 Euro für eine Gruppe junger Tüftler, die ein virtuelles Auge entwickelt haben. Mediziner können daran unblutig Augenoperationen trainieren. Jetzt ist daraus ein weltweit führendes Unternehmen geworden.

Man gewinnt den Eindruck: Was Manfred Lautenschläger in die Hand nimmt, was er an „stiftet“, das funktioniert. Er möchte zurückgeben, was er Staat und Gesellschaft verdankt: 66 Jahre Frieden und Wohlstand. Weil die Stiftung nicht alle Wünsche erfüllen kann, springt er gelegentlich mit seinem privaten Vermögen ein. Aber das tue er eigentlich gern. Nur wenn ihn jemand allzu penetrant anbettelt, „dann kann ich auch die Grenze der

Höflichkeit berühren“. Die meisten Erfahrungen aber hätten sich auch für ihn gelohnt, sagt er. Er habe viele Leute und neue Sichtweisen kennengelernt: „Eine unglaubliche Bereicherung, das genieße ich.“ Wie gesagt, ein glücklicher Mensch.

Jörg Tröger



Das Hospiz Agape in Wiesloch. Im „Raum der Stille“ können Patienten und Angehörige neue Kraft schöpfen (Foto in der Mitte). Das rechte Bild zeigt den „Begegnungsraum“.

Palliative Therapien haben das Ziel, dass Patienten bestmöglich mit einer Erkrankung leben können. Nicht nur unheilbar an Krebs Erkrankte können davon profitieren.

„**D**ass Erich Huber* es an diesem Tag geschafft hat, auf seinen Beinen zu stehen – wenn auch nur für wenige Sekunden – grenzt an ein Wunder, findet Dr. Martin Steins, Oberarzt der Palliativstation der Thoraxklinik in Heidelberg. Der Patient leidet an einem Bronchialkarzinom. Seine Krebserkrankung ist nach ärztlichem Ermessen nicht mehr heilbar. Dennoch trainiert der Patient unermüdlich, will sich nicht unterkriegen lassen von körperlicher Schwäche und Luftnot, möchte unbedingt erreichen, dass es ihm wieder besser geht. Chemotherapie, Bestrahlung oder Operationen können ihm dabei nicht mehr helfen, dazu ist seine Erkrankung zu weit fortgeschritten. Aber auf einer Palliativstation gibt es andere Thermen.

Alle Patienten, die hier liegen, haben unheilbare Krankheiten und eine begrenzte Lebenserwartung: ein paar

Monate, ein paar Wochen, manchmal nur ein paar Tage, und sehr selten sind es noch Jahre, die ihnen bleiben. Das primäre Ziel einer palliativen Behandlung ist aber nicht, diese Zeit zu verlängern, sondern deren Qualität zu verbessern. „Wir wollen unseren Patienten helfen, dass ihr Leben ihnen wieder lebenswert erscheint“, sagt die pflegerische Stationsleiterin Susanne Blatz.

Der Mensch im Mittelpunkt – nicht der Tumor

Dazu gehört zum einen, Symptome wie Luftnot, Übelkeit oder Schmerzen zu lindern, und zum anderen, Hoffnung zu vermitteln und Wege aufzuweisen, mit der Angst umzugehen. Nicht Tumoren stehen hier im Mittelpunkt, sondern das körperliche und geistige Wohlbefinden der Menschen. Der Begriff „palliativ“ stammt von

*Name wurde von der Redaktion geändert

dem Lateinischen „pallium“ für Mantel, weil alle Maßnahmen den Patienten umhüllen und schützen sollen. Ärzte, Pflegekräfte, Musiktherapeuten, Sozialarbeiter, Seelsorger, Physiotherapeuten und Psychologen betreuen auf der Palliativstation der Thoraxklinik gemeinsam die schwerkranken Patienten und deren Angehörige. Regelmäßig besprechen sie im Team, welche Schritte als nächstes notwendig sind. Oberstes Ziel ist, dass der Schwerkranke zu sich nach Hause kommt. Doch nicht immer gelingt das. „Einige Patienten verlegen wir in ein Hospiz oder ein anderes Pflegeheim, weil sie bei sich zu Hause nicht ausreichend versorgt werden können“, sagt Blatz. Andere versterben auf der Palliativstation.

Um ihre Patienten optimal behandeln zu können, haben viele der Ärzte und Pflegekräfte der Station eine Zusatzausbildung für die palliative Betreuung ihrer Patienten oder durchlaufen gerade eine Ausbildung dazu. In diesem Rahmen lernen sie unter anderem, spirituelle Faktoren einzubeziehen und wie sich Gespräche mit Schwerkranken führen lassen. Auch Duftlampen, der Einsatz eines Begleithundes oder eine Musiktherapie können neben Schmerzmedikamenten, Sauerstoffgeräten oder Krankengym-

nastik zu einem besseren Wohlbefinden der Kranken beitragen.

Tod und Sterben sind hier keine Tabuthemen

Sogar eine palliative Chemotherapie, die nicht den Tumor heilen, sondern beispielsweise nur Schmerzen lindern soll, kann in Betracht kommen. Wichtig ist immer: Die Patienten werden ehrlich aufgeklärt und entscheiden mit über ihre Behandlung. Das Team spricht auch offen über den Tod und damit verbundene Ängste und steht ebenso mit Rat und Tat zur Seite, wenn der Patient vielleicht eine Patientenverfügung oder ein Testament verfassen möchte.

Erich Huber nimmt an diesem Tag an einer Musiktherapie teil. Auf seinem Körper liegt ein Musikinstrument, ein sogenanntes Monochord, ein länglicher Resonanzkasten, über den Saiten gespannt sind. Man spüre die Vibrationen, wenn die Saiten anschlagen werden, die „Klangmassage“ fühle sich gut an, sagt er. Das Hören der Musik kann entspannend wirken, Erinnerungen wach werden lassen oder Emotionen wecken. Egal ob Patienten selbst musizieren, mitsingen oder nur zuhören: Durch Musiktherapie können Tränen fließen oder

Freude im Mittelpunkt stehen. Manchmal vergessen Patienten einfach nur für einen Moment ihre schwere Erkrankung. Wer möchte, kann sich mit Duftölen einreiben lassen. „Die verschiedenen Aromen wirken schlaffördernd, appetitanregend, stimmungsaufhellend oder beruhigend“, erzählt Pflegerin Blatz. Wie die Patienten richtiggehend aufblühen, merke man besonders, wenn Begleithund Ella auf der Station sei. Auch der Besuch eigener Haustiere ist erlaubt.

Palliative Behandlungen gewinnen an Bedeutung

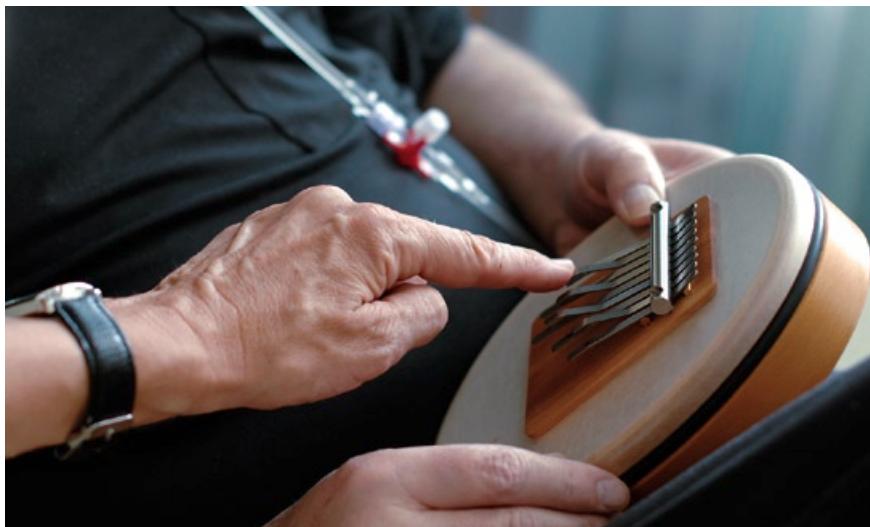
Dass eine frühe palliative Betreuung nicht nur zu einer Verbesserung der Lebensqualität führe, sondern Patienten mit Bronchialkarzinomen dadurch sogar etwas länger leben, habe eine amerikanische Untersuchung gezeigt, berichtet Professor Michael Thomas, der ärztliche Leiter der Abteilung für Onkologie an der Thoraxklinik. Es sei daher wichtig, dass bei Patienten mit einer unheilbaren Krebserkrankung eine palliative Betreuung von Beginn an Teil der Behandlung sei. So werde den Betroffenen und Angehörigen auch eher die Möglichkeit gegeben, einen angemessenen Umgang mit der Erkrankung zu finden. Überhaupt gewinne der palliative Ansatz in der Medizin an Bedeutung und der Bedarf an palliativen Einrichtungen steige. Zum einen, weil die Gesellschaft älter und zum Beispiel Krebserkrankungen dadurch zunehmen würden. Zum anderen, weil die Familienstrukturen sich geändert hätten und eine Pflege unheilbar Kranker zu Hause oft nicht möglich sei.

Die Palliativmedizin ist hierzulande auch längst kein Tabuthema mehr. So haben die Mitarbeiter des Deutschen Krebsforschungszentrums beschlossen, im kommenden Jahr das Geld ihrer Spendenaktion „Mit dem Kleinen hinterm Komma“ an das Hospiz Agape in Wiesloch zu geben (siehe Kasten). Mit den Cent-Beträgen aus den Gehältern unterstützen die Mitarbeiter des DKFZ schon seit vielen Jahren gemeinnützige Einrichtungen. Auch das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) hat sich dem Thema Palliativmedizin angenommen. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidel-



Auch künstlerische Tätigkeit kann Teil einer palliative Behandlung sein.

Hospiz AGAPE



Entspannen durch Musik: Die schwere Krankheit rückt so für einen Moment in den Hintergrund.

berg und der Thoraxklinik soll ein neues Palliativkonzept entwickelt werden. Durch eine multidisziplinäre palliative Versorgung in allen Phasen der Krankheit sollen die Patienten sich jederzeit gut aufgehoben fühlen. Dazu möchte das NCT auch niedergelassene Ärzte, Hospize und Pflegedienste in sein Konzept miteinbeziehen.

Von Palliativmedizin können nicht nur Krebspatienten profitieren, sondern auch solche mit Leberversagen, einer HIV-Erkrankung oder einer Herzschwäche im Endstadium. Die große Breite der verschiedenen Krankheiten und Behandlungen stellt für die medizinischen Mitarbeiter eine Herausforderung dar. Sie müssen ein hohes Maß an Fachkompetenzen haben, um zum Beispiel Medikamente so zu dosieren, dass sie einerseits ausreichend Angst, Schmerzen und Luftnot der Patienten lindern, aber andererseits die Grenze zu einer aktiven Sterbehilfe nicht überschreiten, denn „die lehnen wir auch aus Überzeugung ganz klar ab“, so Professor Hubert J. Bardenheuer, Leiter des Zentrums für Schmerztherapie und Palliativmedizin an der Universitätsklinik Heidelberg und Chefarzt der universitären Palliativstation am Krankenhaus St. Vincentius. Palliativmedizin müsse nicht zwangsläufig eine „Einbahnstraße“ sein, betont er. So könnten zum Beispiel Tumorpatienten, die aufgrund einer schweren Komplikation eine begonnene Che-

motherapie unterbrechen mussten, sich während der palliativen Behandlung soweit erholen, dass die Chemo anschließend fortgeführt werden könnte.

Die kleinen Wunder zählen

Die Palliativmedizin stellt eine große Chance für schwerkranke Patienten dar, in der ihnen verbleibenden Zeit ein lebenswertes Leben zu führen. Wunderheilungen haben Oberarzt Steins und die Pflegerin Blatz bisher noch keine erlebt. Manche Patienten hätten jedoch um vieles länger gelebt, als die Ärzte angenommen hatten.

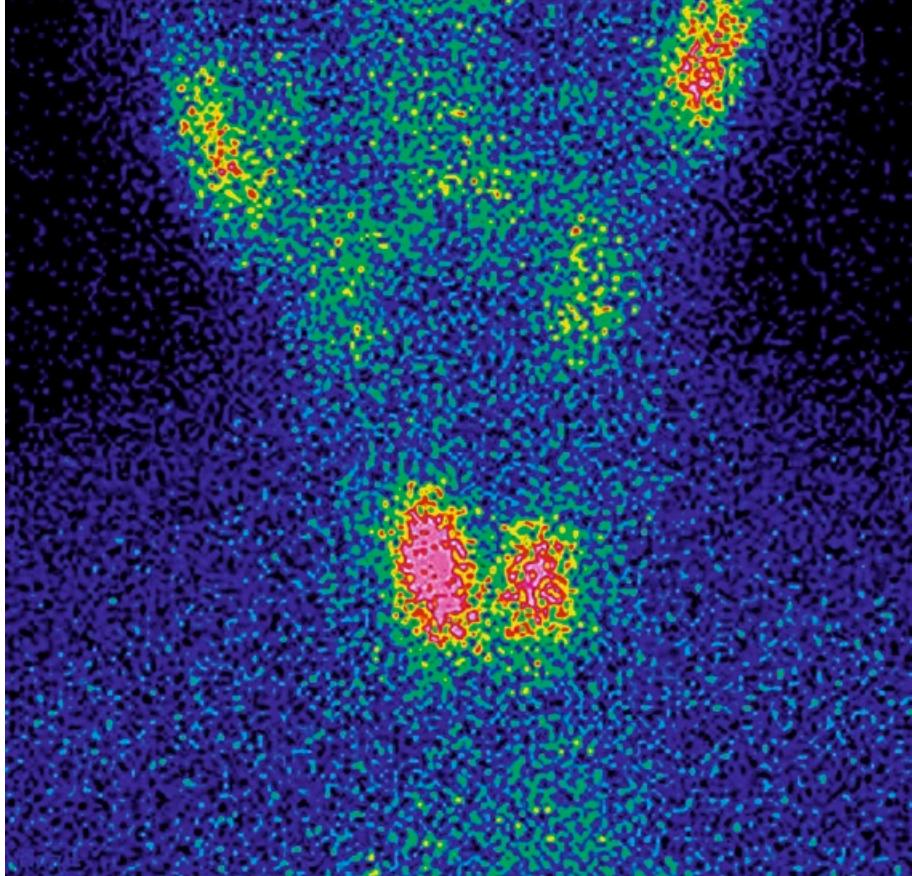
Was zählt, wenn das Ende des Lebens nicht mehr fern ist, sind vielleicht die kleinen Wunder. Das zeigen zumindest Texte, die Patienten im „Raum der Stille“ auf der Palliativstation der Thoraxklinik in eigens dafür vorgesehene Bücher geschrieben haben. Von wundervollen Menschen ist hier zu lesen, von Mitgefühl, Freundlichkeit, warmherziger und würdevoller Betreuung. So schrieb die Familie eines auf der Station verstorbenen Patienten: „Es war für uns eine Zeit des Abschiednehmens. Wir haben sogar noch zusammen gelacht. Diese intensive Zeit der Erinnerung kann uns niemand nehmen. Dafür sind wir unendlich dankbar.“

Dorothee Schulte

Am nördlichen Ortseingang der Stadt Wiesloch (bei Heidelberg) liegt das Hospiz AGAPE. Dort berät, versorgt und begleitet das Team um Hospizleiter Günther Gehrlein schwerkranke und sterbende Menschen.

Zum Personal gehören Pflegefachkräfte, Seelsorger und Ärzte, aber auch Musik- und Kunsttherapeuten. In acht Einzelzimmern leben die Hospizgäste. Ausgestattet ist das 2008 sanierte Gebäude außerdem mit zwei Gästezimmern für Angehörige, einem Pflegebad und Versammlungsräumen, großem Garten und Parkplätzen, Wohnräumen und einem „Raum der Stille“ für ruhige Gespräche.

Die Kosten für einen Aufenthalt im Hospiz AGAPE tragen zum Teil die Krankenkassen. Den Anteil, der nicht von den Kassen übernommen wird, bringt das Hospiz selbst auf. Diesen Betrag von etwas mehr als 42 Euro pro Bewohner am Tag finanziert das Hospiz über Spenden, ehrenamtliche Mitarbeiter, Mitgliedsbeiträge und Initiativen des Fördervereins Hospiz Agape e.V. Auch die Mitarbeiter des Deutschen Krebsforschungszentrums unterstützen das Hospiz AGAPE in diesem Jahr mit einer Spendenaktion.



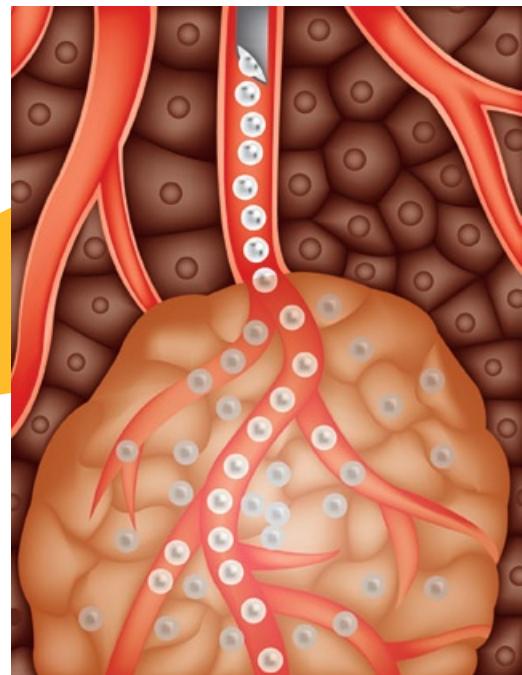
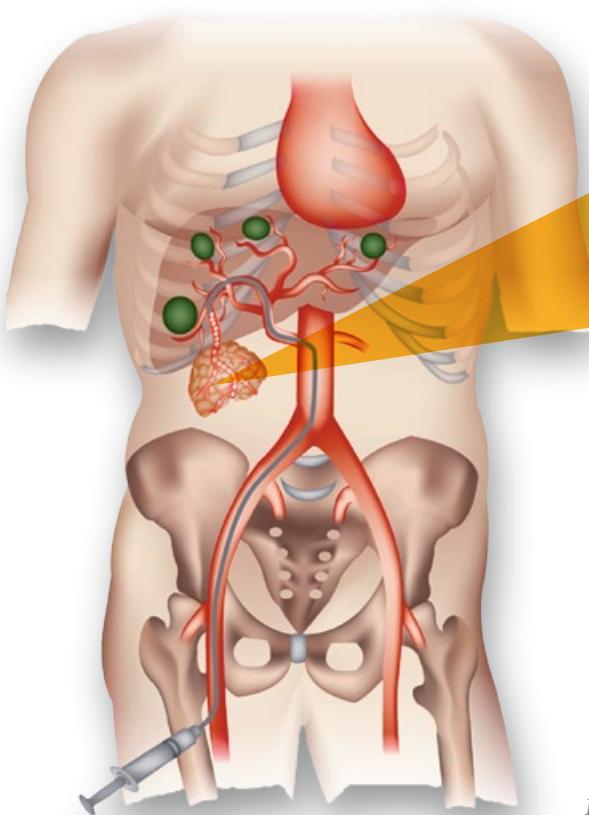
Mit einer Schilddrüsen-Szintigraphie untersuchen Ärzte Größe, Struktur und Funktion der Schilddrüse (rote Bereiche untere Bildhälfte). So lassen sich Tumoren und andere Erkrankungen des Organs erkennen.

• Molekulare Spürhunde

Wenn bei einem Krebspatienten Metastasen gefunden werden, stoßen Chirurgie und Bestrahlung, aber auch konventionelle Chemotherapien häufig an ihre Grenzen. Neue Behandlungsoptionen sind daher dringend gesucht. Ein hoffnungsvoller Kandidat ist die Endoradiotherapie – eine Behandlung mit radioaktiven Substanzen, die Tumorzellen im Körper selbstständig auffinden und zerstören können.

Tumorerkrankungen sind vor allem deshalb so heimtückisch, weil die Krebszellen ausschwärmen können. Über das Blut- oder Lymphgefäßsystem gelangen sie in andere Organe und bilden dort Absiedlungen. Die meist kleinen und weit verstreut liegenden Metastasen lassen sich oft nicht einfach herausschnei-

den. Auch eine Bestrahlung kann je nach Lage und Anzahl schwierig sein, und nicht selten sind ausgerechnet verstreuete Krebszellen resistent gegen klassische Chemotherapien. „Wir brauchen daher dringend neue Behandlungsmöglichkeiten, und dafür ist es extrem wichtig, dass Ärzte und Forscher sehr eng zusammenarbeiten“,



Lebermetastasen von innen heraus bestrahlen – das ist das Prinzip der Endo-radiotherapie. Das Verfahren wird noch effektiver, wenn die radioaktiven Substanzen direkt in die Leberarterie gegeben werden (über einen Katheter im Oberschenkel) – das haben DKFZ-Forscher jetzt herausgefunden.

erklärt Professor Uwe Haberkorn, der selbst an der Schnittstelle zwischen Forschung und Behandlung arbeitet: Er leitet die Abteilung für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Heidelberg und gleichzeitig die Klinische Kooperationseinheit Nuklearmedizin am Deutschen Krebsforschungszentrum. Seit Jahren entwickelt und erprobt er sogenannte Tracer – radioaktive Substanzen, die sich verhalten wie molekulare Spürhunde: Sie sollen Metastasen im Körper von Krebspatienten selbstständig auffinden und – je nach Stärke der ausgesandten Strahlung – die versprengten Krebszellen sichtbar machen oder sogar gleich zerstören.

Was klingt wie eine ferne Vision, ist vom Prinzip her längst Realität: Denn so funktioniert auch die seit Jahrzehnten bei Schilddrüsenerkrankungen verwendete Radiojodtherapie. Voraussetzung ist allerdings, dass die molekularen Spürhunde ihre Beute tatsächlich finden. „Das ist bei Schilddrüsenerkrankungen relativ einfach“,

erklärt Haberkorn, „denn die Schilddrüse oder von ihr ausgehende Tumoren nehmen als einzige Organe des Menschen Jod in größeren Mengen auf.“ Verabreicht man also radioaktives Jod, wird es auch nur von den Schilddrüsenzellen beziehungsweise den Schilddrüsentumorzellen aufgenommen und zerstört diese von innen heraus. Bei anderen Tumoren dagegen ist der Einsatz komplizierter. „Wir nutzen bestimmte Erkennungsstrukturen, die die Tumorzellen auf ihrer Oberfläche tragen“, erklärt Haberkorn, „für diese Strukturen benötigen wir das passende Gegenstück; daran knüpfen wir dann den radioaktiven Strahler.“

Ein Beispiel für ein solches Konstrukt ist die Substanz DOTATOC. Behandelt wurden damit bisher Patienten mit sogenannten neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Traktes. Die Erkennungsstruktur für den molekularen Spürhund ist in diesem Fall der Rezeptor für das menschliche Hormon Somatostatin, der auf

den Krebszellen sitzt. Das DOTATOC besteht aus einem chemisch hergestellten Eiweißstück, das dem Hormon ähnelt. An dieses Eiweißfragment wird eine Art molekularer Käfig angehängt, der wahlweise mit verschiedenen radioaktiven Substanzen beladen werden kann. „Wir können je nach Größe der Metastasen unterschiedliche Strahler mit unterschiedlicher Reichweite einsetzen“, berichtet Haberkorn. Yttrium-90 feuert über einen Bereich von bis zu elf Millimetern und wird bei mittelgroßen Metastasen eingesetzt. Lutetium-177 hat eine Reichweite von bis zu drei Millimetern und kommt bei kleineren Metastasen zum Einsatz. Mittlerweile wird auch der Alpha-Strahler Bi213 mit einer Reichweite von nur etwa 50 Mikrometern verwendet. Bei Metastasen unterschiedlicher Größe wird der Käfig mit einem Cocktail aus allen Substanzen beladen. Vor jeder Behandlung wird jedoch immer erst einmal eine Substanz mit geringer Strahlenbelastung

eingesetzt, um zu überprüfen, ob der Spürhund den Tumor auch tatsächlich findet. „Jeder Tumor ist anders“, erklärt Haberkorn. „Erst wenn wir gesehen haben, dass die Metastasen tatsächlich die gewünschten Erkennungsstrukturen aufweisen, können wir hoffen, dass die Therapie dem Patienten helfen wird.“

Erfolgreich gegen Lebermetastasen

Tatsächlich lassen sich Lebermetastasen mit DOTATOC erfolgreich behandeln. Das Wachstum kann zumindest zeitweise gestoppt werden, eventuell nimmt ihre Größe sogar ab. „Das haben nicht wir herausgefunden“, betont Haberkorn, „das wussten wir schon von anderen Experimenten, unter anderem aus der Schweiz, wo das DOTATOC entwickelt wurde.“ Doch die Heidelberger Forscher konnten die Wirksamkeit der Behandlung steigern, indem sie die Methode in einem entscheidenden Punkt veränderten: In einer aktuellen Studie gaben sie das Molekül direkt in die Leberarterie – über einen in die Oberschenkelarterie eingeführten Katheter. Dadurch ist die Konzentration in der Leber – also dort, wo die Krebszellen sitzen – sehr viel höher, als wenn das radioaktiv markierte Molekül in die Armvene gespritzt wird und mit dem Blutstrom zur Leber gelangt. Und noch ein weiteres Detail der Behandlung haben Haberkorn und seine Kollegen verbessert: „Wir haben gesehen, dass die Andockstellen in den Lebermetastasen zunächst sehr schnell besetzt waren“, erklärt der Nuklearmediziner, „nach einer Weile aber standen sie wieder zur Verfügung, sobald die radioaktive Fracht gewissermaßen ins Zellinnere

gekippt worden ist. Wir lassen die Substanz deshalb über mehrere Stunden in die Leberarterie einfließen, nicht nur über dreißig Minuten wie bei der venösen Gabe.“ Auch damit konnten die Forscher die Dosis vor Ort noch einmal steigern.

Der Erfolg gibt der neuen Methode Recht. 15 Patienten haben Haberkorn, sein Assistanzärzt Clemens Kratochwil und weitere Kollegen in einer ersten Studie nach dem neuen Therapieschema behandelt. Bei immerhin acht der Patienten wurden die Metastasen kleiner, bei einem Patienten waren sie nach der Therapie gar nicht mehr zu sehen. Bei den anderen sechs Patienten kam das Wachstum der Tochtergeschwülste zumindest zum Stillstand. „Das ist in jedem Fall ein Erfolg“, bewertet Haberkorn das Ergebnis, „bei knapp zwei Dritteln der Patienten werden die Metastasen kleiner. Wenn wir das DOTATOC über die Vene verabreichen, sind es nur halb so viele.“

Im Moment arbeiten Haberkorn und seine Kollegen daran, das Verfahren auch auf andere Krebserkrankungen anzuwenden, bei denen sich bereits Metastasen gebildet haben. Dazu führen sie gerade zwei weitere Studien durch: bei Patienten mit schwarzem Hautkrebs und bei solchen mit Prostatakarzinom. Dabei werden andere molekulare Spürhunde eingesetzt, doch das Prinzip ist das gleiche. Beim Prostatakarzinom nutzen die Forscher sogenannte „small molecules“, die an ein in den Prostatakrebszellen vermehrt hergestelltes Eiweiß (das Prostata-spezifische Membran-Antigen, PSMA) binden. Auch hier erfolgt zunächst ein diagnostischer Einsatz, um erst einmal diejenigen Patienten zu identifizieren, die überhaupt von einer möglichen Therapie profitieren könnten. „Die

endgültigen Ergebnisse der beiden Studien stehen noch aus“, berichtet Haberkorn, „aber was wir bisher sehen stimmt uns hoffnungsvoll, dass wir zumindest bei Prostatakarzinomen vielleicht ähnliche Erfolge erreichen können wie bei den neuroendokrinen Tumoren.“

Neuen Spürhunden auf der Spur

Weil die bisherigen Ergebnisse ermutigend sind, wollen Haberkorn und seine Mitarbeiter am Deutschen Krebsforschungszentrum das Prinzip noch bei weiteren Krebsarten zum Einsatz bringen. Teilweise kennen die Forscher bereits Eiweiße, die besonders häufig auf bestimmten Tumorzellen zu finden sind und sich als Ziel für eine Endoradiotherapie eignen. Daneben fahnden sie aber auch nach gänzlich neuen Erkennungsstrukturen, anhand derer die Krebszellen im Körper aufgespürt werden können – und nach einem geeigneten Gegenstück, aus dem ein neuer molekularer Spürhund entwickelt werden kann. „Wir arbeiten derzeit mit fünf Kandidaten“, sagt Haberkorn. „Eines der Moleküle ist so interessant, dass wir es bereits zum Patent angemeldet haben. Es hat selbst bereits eine therapeutische Wirkung – auch ohne einen radioaktiven Strahler im Schlepptau.“ Vielleicht ein weiterer kleiner Schritt in Richtung neuer Behandlungsoptionen für Krebspatienten mit Metastasen. Die Suche danach läuft auf Hochtouren.

Hildegard Kaulen



Erfolgreiche Behandlung einer metastasierten Krebserkrankung: Dargestellt sind Leber (links), Milz (rechts) und Nieren (unten) im Verlauf einer Endoradiotherapie – einer „inneren Strahlenbehandlung“. Die Metastasen in der Leber (schwarze Flecken oben links) verschwinden im Laufe der Therapie zusehends.



• Stichwort: CUP-Syndrom – Die Suche nach der Nadel im Heuhaufen

CUP ist die Abkürzung für „Cancer of Unknown Primary“, übersetzt „Krebs mit unbekanntem Primärtumor“. Bei dieser Krankheit entdecken Ärzte zwar Absiedelungen eines Tumors (Metastasen) im Körper des Patienten, aber deren Ursprung, den sogenannten Primärtumor, finden sie nicht. Der Begriff „CUP-Syndrom“ beschreibt also keine einzelne Krebserkrankung, sondern eine seltene, durch eine Krebserkrankung bedingte Situation, die bei verschiedenen Tumorarten auftreten kann. In Europa und den USA leiden schätzungsweise zwei bis fünf Prozent aller Krebspatienten an einem CUP-Syndrom.

Finden sich im Körper eines Patienten Metastasen unbekannter Herkunft, ist das erste Ziel der Ärzte, den Primärtumor zu finden. Manchmal kann die Gewebestruktur der Metastasen Hinweise auf deren Herkunft geben. Oft sind Metastasen zumindest ansatzweise so aufgebaut wie das Organ, in dem sie entstanden sind. Zum Anderen orientieren sich die Ärzte bei der Suche an bestimmten Metastasierungsmustern: Manche Tumoren verstreuen ihre Zellen vorzugsweise in bestimmte Organe. Finden Ärzte beispielsweise Metastasen in der Leber, untersuchen sie zunächst den Darm. Findet sich dort kein Tumor, wird auch in allen anderen Organen gesucht. Zum Einsatz kommen, je nach Organ, Ultraschall, Röntgen, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Blut-, Speichel- und Urinuntersuchungen, eventuell auch Darm-, Magen- oder Blasenspiegelungen. Findet sich nach all diesen Untersuchungen kein Primärtumor, diagnostizieren die Ärzte ein CUP-Syndrom.

Doch wie kommt es, dass Ärzte bei einem Patienten Metastasen finden, aber keinen Primärtumor? Fachleute gehen heute am ehesten davon aus, dass die Metastasen beim CUP-Syndrom viel schneller wachsen als der Primärtumor – und daher auch zuerst gefunden werden. Eine andere mögliche Erklärung wäre, dass das Immunsystem den Primärtumor bereits zerstört hat, die Metastasen aber nicht. „Vielleicht gab es aber auch nie einen Primärtumor“, erläutert Alwin Krämer, Leiter der klinischen Kooperationseinheit „Molekulare Hämatologie und Onkologie“ im Deutschen Krebsforschungszentrum, eine weitere Theorie. „Wenn sich Zellen an einen falschen Ort im Körper verirren und dort entarten, entsteht ein Tumor, der aussieht wie eine Metastase. Denn das Tumorgewebe ist ganz anders aufgebaut als das der Umgebung.“

Die Krankheitszeichen und der Verlauf des CUP-Syndroms unterscheiden sich von Patient zu Patient sehr stark, je nach Ort der Metastasen. Auch die Behandlung richtet sich nach der individuellen Situation des Betroffenen. Insgesamt ist die Aussicht jedoch nicht gut: Die wenigsten Patienten überleben die nächsten zwei Jahre nach der Diagnose. Ärzte hoffen, durch die ständige Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie die schlechte Prognose für Patienten mit CUP-Syndrom in Zukunft zu verbessern. Insbesondere sollen neue Ansätze aus der personalisierten Medizin in Zukunft auch beim CUP-Syndrom zum Einsatz kommen.

Rahel Künkele

Warum haben wir Sand in den Augen und Schmetterlinge im Bauch?



Jürgen Brater (2011):

„Warum haben wir Sand in den Augen

und Schmetterlinge im Bauch?“,

Verlagsgruppe Beltz

ISBN: 978-3407753540, Preis: 17,95€

Viele kuriose und spannende Fragen hat er dabei im Gepäck: Kalt läuft es uns den Rücken runter – aber warum nicht den Bauch? Wie kommt es, dass die Augen auf Fotos oftmals rot sind? Was hat es mit dem Cocktailparty-Phänomen auf sich und weshalb strecken wir uns morgens? Auf skurrile Fragen folgen dann skurrile Antworten: Durchschnittlich 0,6 Liter Gas verlässt den Körper täglich durch den Hinterausgang. Nach dem Genuss eines Bohneneintopfes lässt sich der Körper aber auch mal zur zehnfachen Menge hinreißen. Aber das Buch erklärt auch ganz alltägliche Beobachtungen, zum Beispiel warum Jugendliche – im Gegensatz zu den meisten Erwachsenen – gerne bis in den Nachmittag hinein schlafen. Schuld daran ist das müde machende Hormon Melatonin: Bei Jugendlichen beginnt die Freisetzung des Hormons später am Tag als bei Erwachsenen – und hört dementsprechend auch später auf.

„Warum haben wir Sand in den Augen und Schmetterlinge im Bauch?“ gibt Antworten, die wir lange gesucht – und stellt Fragen, die wir nie erwartet hätten. Ab und zu sind die Erklärungen etwas oberflächlich, die meisten Antworten sind jedoch gut recherchiert, interessant und unterhaltsam. Wichtige Stichwörter finden sich im Inhaltsverzeichnis und Fachwörter werden anschaulich erklärt – und zum Teil mit bemerkenswerten Fakten ergänzt. Über Bakterien weiß Brater zum Beispiel: „Ihre extreme Winzigkeit machen sie durch ihre enorme Anzahl mehr als wett. So passen zum Beispiel in ein Schnapsglas rund 30 000-mal mehr Bakterien, als es auf der ganzen Welt Menschen gibt.“

Dass das Erklärte im ganzen Buch kaum abgebildet wird, stört dank der klaren Antworten nur selten. Denn der Autor ist imstande, naturwissenschaftliche Themen so zu erklären, dass Jugendliche sie gut verstehen. Aber auch für ältere Leser hat das Buch noch einen hohen Informationswert. Bei den vielen unterhaltsamen Antworten kann man auch gleich am eigenen Leib erfahren, was man durch das Buch gelernt hat: dass das Lachen nichts anderes als eine besondere Form der Atmung ist.

Rahel Künkele



An Bord der „Ludwig Prandtl“ erforschen Mitarbeiter des Helmholtz-Zentrums Geesthacht den Einfluss des Klimawandels auf den Nord- und Ostseeraum (Bild rechts). Zu Lande entwickeln sie unter anderem neue Schweißverfahren (Bild oben links) oder Schrauben aus Magnesium, die sich im Körper auflösen können (Bild unten links).

SERIE: Die Helmholtz-Forschungszentren im Porträt

Das Helmholtz-Zentrum Geesthacht

Etwas abseits, umgeben von Wald und weiter Landschaft und doch mitten in der Gesellschaft – so arbeiten die Wissenschaftler des Helmholtz-Zentrums Geesthacht. Sie erforschen den Klimawandel, suchen nach Lösungen für das Problem der immer knapper werdenden Rohstoffe und entwickeln innovative Technologien für zukünftige Generationen.



Dr. Torsten Brinkmann konstruiert am Institut für Polymerforschung Baulemente, mit denen sich Gase trennen lassen. Dafür verwendet er neu entwickelte Membranen aus Geesthacht.

„Knapper werdendes Gas und Öl, der Klimawandel oder die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung – das sind aktuelle Herausforderungen unserer Forscher“, sagt Torsten Fischer, Pressesprecher des Helmholtz-Zentrums Geesthacht. „Sie entwickeln beispielsweise neue Materialien und Herstellungsverfahren für den Leichtbau oder Biomaterialien für die Regeneration von Körperteilen.“ Die Schwerpunkte am Helmholtz-Zentrum Geesthacht sind die Materialforschung für Anwendungen in Industrie und Medizin sowie die Küsten- und Klimaforschung. An zwei Standorten,

Geesthacht und Teltow, sind rund 850 Mitarbeiter beschäftigt, darunter über 130 internationale Wissenschaftler von fast allen Kontinenten. Einer von ihnen ist Benjamin Pierce aus den USA. Er forscht seit etwa drei Jahren am Standort Teltow. Angelockt habe ihn vor allem das einzigartige Profil des Zentrums für Biomaterialentwicklung (ZBME), so der 29-Jährige. Der Postdoktorand arbeitet dort an so genannten Scaffolds, das sind künstlich hergestellte Gerüste, die den Körper bei Heilungsprozessen unterstützen sollen. „Diese Gerüste können beispielsweise nach Operationen mit Ge-

webeentnahme eingesetzt werden“, sagt Pierce. „Darauf sollen sich Zellen aus dem umliegenden Gewebe ansiedeln und so neues Gewebe bilden.“ Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Heilung von Knochenbrüchen: Implantate aus dem bioverträglichen Magnesium sollen in Zukunft die Knochenregeneration unterstützen und sich im Körper nach definierter Zeit von allein wieder auflösen. So wären manche Operationen in Zukunft überflüssig, etwa um eingesetzte Knochen-schrauben wieder zu entfernen.

Wissen schafft Nutzen

Doch nicht nur für die Medizin werden neue Materialien gesucht. „Das gesellschaftliche Interesse an erneuerbaren Energien und umweltfreundlichen Autos ist derzeit enorm groß“, erklärt Fischer. „Deshalb suchen unsere Werkstoffforscher unter anderem nach Lösungen, wie wir Autos mit noch effizienteren und kleineren Wasserstoff-tanks betreiben können.“ Die Wissenschaftler entwickeln zudem Leichtbau-werkstoffe auf Magnesium- und Titan-aluminid-Basis. Mithilfe dieser neuen Materialien sollen Autos und Flugzeuge an Gewicht verlieren, um so ebenfalls Energie zu sparen und Res-sourcen zu schonen. Das Leichtmetall Magnesium gilt seit Langem als zukunftssträchtig, wenn es darum geht, klimaschädliche Gase durch Auto- und Flugverkehr zu reduzieren. Damit es in Karosserien oder im Inneren von Autos verbaut werden kann, erforschen die Wissenschaftler in Geesthacht Technologien, um große Bleche

aus Magnesium noch wirtschaftlicher zu produzieren. Außerdem arbeiten sie an neuen Beschichtungen, damit das Metall hohe Temperaturen, Was-ser oder mechanische Beschädigungen übersteht.

Um den CO₂-Ausstoß von Kohlekraftwerken mindern zu können, arbeiten die Forscher an Membranen, die zum Beispiel CO₂ aus Abgasen von Kohlekraftwerken filtern können, bevor es in die Atmosphäre gelangt. Die Industrie zeigt großes Interesse an diesen Technologien. So kooperiert das Forschungszentrum mit zahlreichen Unternehmen im In- und Ausland, beispielsweise dem Flugzeug-bauer Airbus.

Auch die Küsten- und Klimaforscher liefern wichtige Erkenntnisse für zukünftige Entscheidungen in der Wirtschaft. Die Wissenschaftler untersuchen den Einfluss des globalen Klimawandels insbesondere für den Nord- und Ostseeraum. Sie entwickeln und nutzen moderne Monitoring-Techniken für die Küstengebiete, um den Gewässerraum zu überwachen. Ihre Daten stellen sie auch Behörden und Umweltverbänden zur Verfügung. So wurde am Geesthachter Institut für Küstenforschung beispielsweise die „FerryBox“ entwickelt, ein auf Fährschiffen eingebautes Messsystem, mit dem die Forscher zum Beispiel den Salzgehalt, die Wassertemperatur oder die Versauerung der Ozeane überwachen und per Funk übertragen können. Das Norddeutsche Klimabüro transportiert die regionalen Klima-erkenntnisse verständlich in die Öf-fentlichkeit. „In Hamburg oder Berlin

kann sich die Temperatur in den nächsten 30 Jahren durchschnittlich um fast ein Grad erhöhen“, sagt Insa Meinke, Leiterin des Norddeutschen Klimabüros. „Dieser Anstieg wird in der Natur sehr deutlich spürbar sein.“ So müssen sich Landwirte auf früher eintretende Blütezeiten einstellen und entsprechende Obstsorten anpflanzen.

Um bundesweit Erkenntnisse der Klimaforschung für Politik, Wissen-schaft und Wirtschaft aufzubereiten, ist am Helmholtz-Zentrum Geesthacht, mit Sitz in Hamburg, das Climate Ser-vice Center (CSC) als nationaler Dienstleister eingerichtet worden. Dort arbeiten Naturwissenschaftler, Ökono-men, Politikwissenschaftler und Kom-munikationsexperten daran, das Wis-sen aus der Klimaforschung verständlich aufzubereiten – für Vertreter aus Politik, Verwaltung und Wirtschaft sowie für die Öffentlichkeit. So sollen die Lücken zwischen Wissenschaft und Praxis geschlossen werden. Die Wissenschaftler im CSC führen Experten-Workshops durch, erstellen Klima-simulationen und beantworten individuelle Anfragen zum Klimawandel. Dieses Jahr startete außerdem die Plattform www.klimanavigator.de. Die Internetseite gibt einen Überblick über den aktuellen Stand des Klimawissens aus über mehr als 30 nationalen Ein-richtungen, die sich mit Klimafor-schung beschäftigen. „Ob Material- oder Küstenforschung, in einem sind sich unsere Forscher einig“, sagt Fi-scher. „Unser Wissen schafft Nutzen.“

Nicole Hulka



Leicht, leichter, am leichtesten – Die Wissenschaftler am Helmholtz-Zentrum Geesthacht entwickeln Werkstoffe, die das Gewicht von Autos und Flugzeugen reduzieren. So verringern sich Benzinverbrauch wie auch CO₂-Emission und die Umwelt wird geschont.

Preise und Auszeichnungen



Für ihre Forschung zu Hirntumoren bei Kindern sind [Dr. Stefan Pfister](#) (links) und [Dr. Andrey Korshunov](#) in Moskau mit dem Fritz-Lampert-Preis geehrt worden. Der mit 10 000 Euro dotierte Preis wird jährlich für die beste zukunftsweisende Forschungsarbeit in der kindlichen Hämatologie und Onkologie im deutsch-russischsprachigen Raum verliehen.

Stefan Pfister leitet die Forschungsgruppe „Molekulargenetik pädiatrischer Hirntumoren“ und arbeitet als Kinderarzt am Universitätsklinikum Heidelberg. Andrey Korshunov ist in der klinischen Kooperationseinheit „Neuropathologie“ tätig. Die beiden Wissenschaftler entdeckten in Ependymomen, den zweithäufigsten Gehirntumoren im Kindesalter, charakteristische Veränderungen an den Chromosomen, aus denen sich sehr genaue Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf ziehen lassen. Damit kann auch die Therapie besser an die Bedürfnisse der jungen Patienten angepasst werden: so viel wie nötig und so wenig wie möglich. Pfister hatte bereits bei anderen Hirntumoren eine Reihe genetischer Merkmale entdeckt, anhand derer sich kindliche Hirntumoren in verschiedene Risikogruppen einteilen lassen. Dafür wurde er jetzt außerdem mit dem mit 10 000 Euro dotierten Alfred-Müller-Preis 2011 ausgezeichnet. Der Preis wird von der Ernst & Young GmbH Wirtschaftsprüfungs-gesellschaft gestiftet und gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum ausgeschrieben.

[Christian Stock](#), Wissenschaftler in der Abteilung „Klinische Epidemiologie und Altersforschung“, hat den mit 15 000 Euro dotierten Endoskopie-Forschungspreis 2011 erhalten. Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und die „Olympus Europa Stiftung Wissenschaft fürs Leben“ vergeben diesen Preis jedes Jahr an herausragende Nachwuchswissenschaftler, die ihre Forschung dem Thema Endoskopie gewidmet haben. Christian Stock wertete in seiner Doktorarbeit Krebsregisterdaten und Gesundheitsumfragen aus und konnte so den enormen Nutzen der Darmspiegelung für die Krebsvorsorge belegen und in Zahlen fassen.



Der Molekularbiologe [Professor Dr. Bruce Edgar](#) (links) und der Krebs- und Stammzellforscher [Professor Dr. Andreas Trumpp](#) sind in die European Molecular Biology Organization (EMBO) aufgenommen worden. Die EMBO fördert die molekulare Grundlagenforschung in Europa. Ihre rund 1500 Mitglieder zählen auf ihren Fachgebieten zu den international führenden Wissenschaftlern. Unter ihnen sind 57 Nobelpreisträger, darunter Bruce A. Beutler und Jules A. Hoffmann, die in diesem Jahr den Medizin-Nobelpreis erhielten, sowie Harald zur Hausen, Nobelpreisträger für Medizin 2008. Im Deutschen Krebsforschungszentrum leitet Bruce Edgar die Abteilung „Zellwachstum und Proliferation“, Andreas Trumpp ist Leiter der Abteilung „Stammzellen und Krebs“ und Geschäftsführer der HI-STEM GmbH.

Privatdozent [Dr. Jochen Utikal](#) hat den „Fleur-Hiege-Gedächtnispreis 2011“ erhalten. Die Auszeichnung ist mit 10 000 Euro dotiert und prämiert einmal im Jahr hervorragende Forschungsleistungen bei der Bekämpfung von Hautkrebs. Jochen Utikal ist Oberarzt an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Mannheim und leitet gleichzeitig die klinische Kooperationseinheit Dermato-Onkologie am Deutschen Krebsforschungszentrum. Er erhält den Preis für seine Untersuchungen an Pigmentzellen der Haut und Hautkrebszellen. Diese konnte er in sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen umwandeln. Pluripotente Stammzellen ähneln in ihren Eigenschaften embryonalen Stammzellen und zeichnen sich dadurch aus, dass sie noch nicht auf eine bestimmte Zellart spezialisiert sind.



Impressum

einblick

25. Jahrgang, Ausgabe 3/2011, ISSN 0933-128X

Herausgeber:

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Verantwortlich:

Dr. Stefanie Seltmann

Abteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Redaktion: Mario Fix, Tanja Kühnle

An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:

Rahel Künkele, Dr. Stefanie Reinberger, Ulrike Nell,
Laura Brockschmidt, Dorothee Schulte, Sascha Karberg,
Lukas Schürmann, Jörg Tröger, Hildegard Kaulen,
Nicole Hulka, Anne Bäurle

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) 6221-422854

Telefax: +49 (0) 6221-422968

E-Mail: einblick@dkfz.de

www.dkfz.de/einblick

Bildnachweis:

Titelbild: Volker Klein, medicalARTWORK
(www.medicalartwork.de)
Innenteil: Stefanie Seltmann (U2); Marcinski/Fotolia.de (S. 4);
Hanswalter Zentgraf, DKFZ (S. 5); Tobias Schwerdt (S. 6-9; S. 23-27);
Nguyet M Le/123rf (S. 10); Jochen Heß, Arbeitsgruppe „Mechanismen von Kopf-Hals-Tumoren“, DKFZ (S. 11); Volker Klein, medical-
ARTWORT (S. 13 [nachbearbeitet von Sascha Kreger]; S. 18-19);
Sascha Kreger (S. 14-17; S. 20); Siemens AG (S. 21); Hospiz Agape
(S. 28-29); Gülay Keskin (S. 30); Praxis-Gemeinschaft Dres. Wuttge-
Hannig & Kollegen/München (S. 31); Sirtex Medical Europe (S. 32);
Uwe Haberkorn, „Klinische Kooperationseinheit Nuklearmedizin“,
DKFZ (S. 33); Doris Böhme (S. 34); Beltz & Gelberg (S. 35); Helm-
holtz-Zentrum Geesthacht (S. 36-37); Stefan Pfister/DKFZ (S. 38
ganz oben links); Brigitte Engelhardt/DKFZ (S. 38 ganz oben
rechts); Christian Stock/DKFZ (S. 38 oben); Bruce Edgar/DKFZ
(S. 38 unten links); Andreas Trumpp/DKFZ (S. 38 unten rechts);
Jochen Utikal/DKFZ (S. 38 ganz unten)

Spendenkonto:

Deutsche Bank Heidelberg,

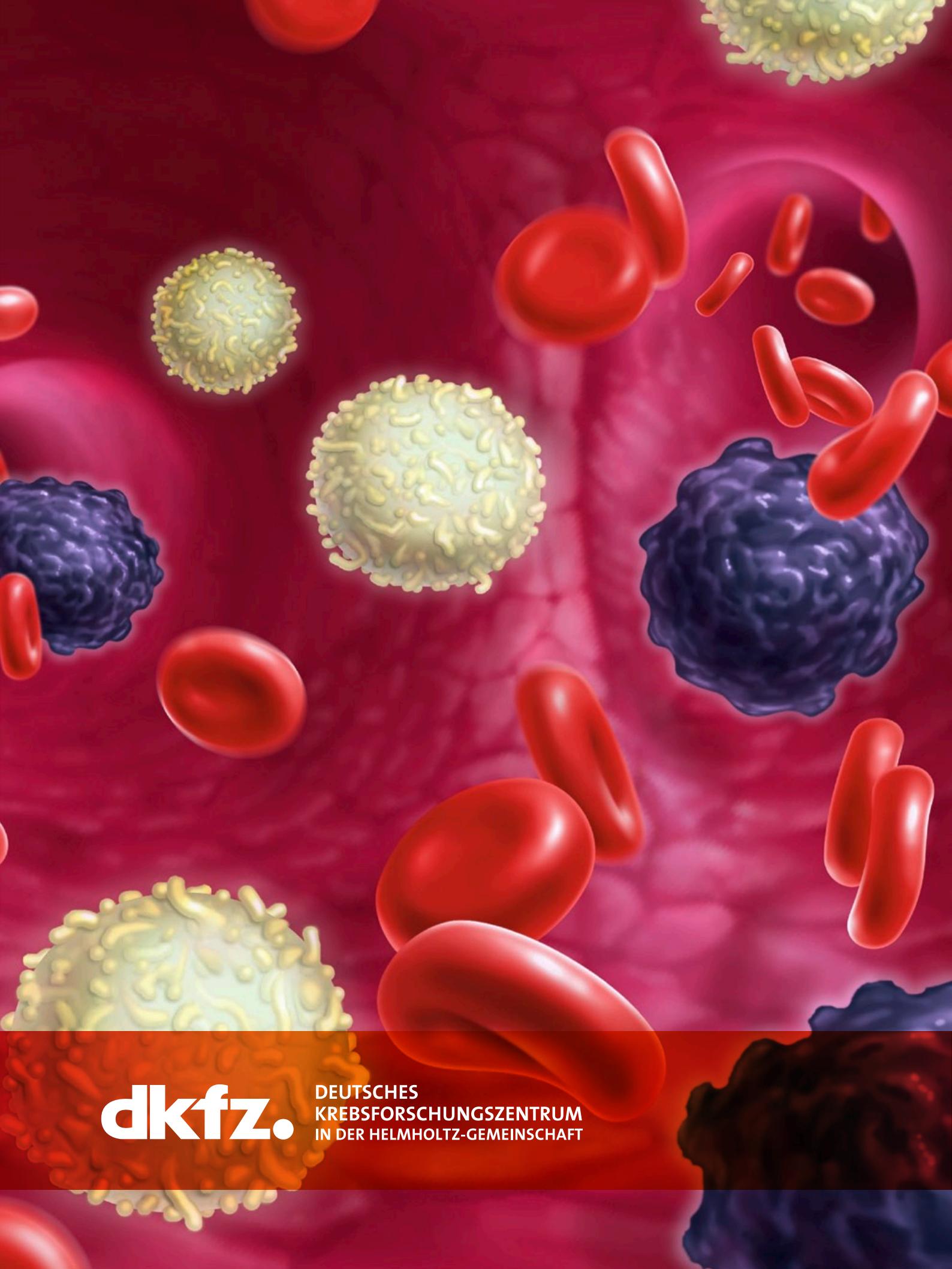
BLZ 672 700 03, Konto 015 700 8

Spenden an das Deutsche Krebsforschungszentrum

werden in voller Höhe für die Forschung eingesetzt.

Krebsinformationsdienst:

Individuelle Auskünfte über Krebs erhalten Sie kostenlos beim telefonischen Krebs-
informationsdienst (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.



dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT