



Die Forscher Xuang Thang Vu (links) und Vivek Pachauri stellen sich ihre Nanopartikel im Labor selbst her.

Neue Wege in der Krebsforschung

Die Früherkennung von Prostatakrebs ist eine unsichere Sache. Jetzt wollen Wissenschaftler an der **Fachhochschule in Zweibrücken** den ungenauen PSA-Test verbessern und so vielen Männern eine belastende Diagnose ersparen.

Prostatakrebs ist bei Männern die häufigste Krebserkrankung. Rund 67.000 Männer erhalten jedes Jahr diese Diagnose, etwa jeder dreizehnte wird daran sterben. Früherkennung soll das Todesrisiko vermindern. Neben einer Tastuntersuchung, die schon vorhandene Tumore entdeckt, können Urologen auch den Gehalt des sogenannten prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut bestimmen. Ein hoher PSA-Wert geht meist mit Veränderungen der Prostata einher. Je höher der PSA-Wert ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine

Erkrankung vorliegt. Doch der Test ist ins Gerede gekommen, denn ein erhöhter PSA-Wert kann auf eine Krebserkrankung hindeuten – muss aber nicht. Auch eine Entzündung oder gutartige Prostataadenome lassen den PSA-Wert ansteigen. Das ist bei einem Viertel der Männer der Fall. Bei manchen Patienten lässt sich der Krebs dagegen gar nicht mit dem PSA-Test aufspüren.

Ein weiterer Nachteil ist, dass der Test auch Krebsgewebe entdeckt, das gerade bei älteren Männern nie zu Beschwerden geführt hätte, weil diese speziellen Krebsarten nur äußerst langsam

wachsen. Diese Männer sterben dann zwar mit dem Krebs, aber nicht an dem Krebs. Für die Betroffenen bedeutet die Diagnose eine ziemliche Belastung – mental und körperlich. Denn ist der PSA-Test auffällig, werden bei einer Biopsie Gewebeprobe entnommen.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat herausgefunden, dass der PSA-Test in elf Jahren durchschnittlich einen von 1.000 älteren Männern davor bewahrt, an Prostatakrebs zu sterben. Dagegen erhalten 36 von 1.000 Männern eine Krebsdiagnose, die sich später als nicht gravierend einstufen lässt. Für viele Männer ist aber die Diagnose „Krebs“, auch wenn er sich als langsam wachsend und wahrscheinlich harmlos herausstellen sollte, nicht hinnehmbar. Wer sich bei einem solchen Krebs zu Operation und Bestrahlung durchringt, dem drohen im schlimmsten Fall Impotenz und ungewollter Harnverlust. Keine leichte Entscheidung also, mit der sich viele Patienten allein gelassen fühlen.

Um den unsicheren PSA-Test durch eine wirksamere Methode zu ersetzen, haben sich Forscher aus Europa im Netzwerk Prosense zusammengeschlossen. Auch Wissenschaftler aus der Region forschen an neuen Diagnoseverfahren. „Statt sich auf einen Biomarker wie PSA zu verlassen, arbeiten wir an einer Methode, mit der sich verschiedene dieser Marker erfassen lassen. Roche hat gerade ein Verfahren zur Früher-

kennung von Alzheimer entwickelt, das zum Beispiel ganze 50 Biomarker mit einbezieht“, erklärt Professor Sven Ingebrandt von der Prosense-Arbeitsgruppe an der Fachhochschule in Zweibrücken.

Im Fachbereich Informatik und Mikrosystemtechnik arbeiten Wissenschaftler an einem Sensor, der geringste Spuren eines Biomarkers im Blut aufspüren kann. Dipti Rani kam aus Neu Delhi an den Zweibrücker Campus. Die junge Doktorandin stellt im dortigen Reinraum Silizium-Nanodraht her. Dieser hochleitfähige Draht ist so dünn, dass man ihn nur unter dem Rasterelektronenmikroskop sehen kann. Zwischen 40 und 80 Nanometer misst er im Durchmesser. Zum Vergleich:

Ein menschliches Haar ist etwa 80.000 Nanometer dick. Zur Herstellung des Sensors, der später einmal Krebsmarker messen soll, benötigt

man zuerst einen sogenannten Wafer, also eine Siliziumscheibe, aus der traditionell Computerchips gemacht werden. An ihm kommen verschiedene Verfahren zum Einsatz. Zuerst werden mit Hilfe eines Lithografie-Verfahrens feine Kanäle in die Siliziumscheibe geätzt. Dort sollen sich später einmal Zellen festsetzen können oder Biomarker hängen bleiben. In diesen Kanälen liegt der Silizium-Messdraht. Ihn mittels Lithografie herstellen zu können, gelingt nicht, denn ein lithografisches Verfahren basiert auf Licht. Die Wellenlänge des Lichtes, im ultravioletten Bereich sind das 150 Nanometer, begrenzt die

Prosense ist ein Zusammenschluss zahlreicher Forscher



Silizium-Nanowire im Rasterelektronen-Mikroskop. Der Draht in der Mitte ist etwa 400 millionstel Millimeter breit.

ZUR PERSON

Prof. Sven Ingebrandt, der aus dem pfälzischen Alzey stammt, ging nach seinem Physikstudium ans Max-Planck-Institut für Polymerforschung. Nach der Promotion 2001 wechselte er ans Forschungszentrum Jülich,



wo er half, das Institut für Bio- und Nanosysteme aufzubauen. 2008 folgte seine Berufung als Professor an die Fachhochschule in Zweibrücken. Nicht nur die Nähe zu seiner Familie – seine Frau stammt auch aus Alzey – nehmen ihn für Zweibrücken ein. Es sind vor allem die technische Infrastruktur der Fachhochschule mit ihrem Reinraum und das internationale Team, die für den Ort sprechen.

Anwendung des Verfahrens. Um den 40 Nanometer dünnen Silizium-Draht herzustellen, benutzt man eine Methode, die Nano-Imprint genannt wird. Hier strukturiert eine Matrix das aufgetragene Silizium.

„Man kann sich das wie bei einem Waffeleisen vorstellen“, erklärt Ingebrandt die Methode. Jetzt hat man einen fertigen Wafer. Unter Strom gesetzt, werden mit dem hauchfeinen Siliziumdraht dann geringste Abweichungen im elektrischen Feld gemessen. „Zuerst müssen wir herausfinden, ob überhaupt ein Biomarker an dem Wafer andockt hat“, bemerkt Ingebrandt. Will man zum Beispiel Veränderungen in der DNA entdecken, so verrät ein Ansteigen der elektrischen Ladung den Forschern, dass gerade ein DNA-Molekül am Wafer „hängen geblieben“ ist – denn DNA ist von Natur aus leicht negativ geladen. Hat man ein solches Molekül nun aufgefangen, muss man es messen.

Arbeitsgruppenleiter Ingebrandt versucht, das komplexe Verfahren anhand des Biomarkers DNA zu erklären: „Zum Vergleich zwischen gesunden und veränderten Molekülen bestellen wir uns beim Laborbedarf synthetische



Lotta Emilia Delle bei der Arbeit an der Nano-Imprint Anlage. Sie ist auf die Herstellung der Nanostrukturen spezialisiert.

DNA. Die ist ganz rein und besteht aus einem komplementären Strang von 20 Basenpaaren. Die Basenpaare dieses doppelt gewickelten Strangs passen wie ein dreidimensionales Puzzle perfekt zusammen. Je mehr Bindungsfehler wir entdecken, umso mehr ist die DNA Mutationen unterworfen und umso mehr verändert sich auch das elektrische Feld.“

Noch wissen die Forscher nicht, nach welchen speziellen Mutationen sie Ausschau halten sollen, oder ob andere Bio-

marker als veränderte DNA eine Rolle spielen. Daran arbeiten andere Mitglieder des europäischen Netzwerkes. Auf gemeinsamen Treffen und beim Austausch von Wissenschaftlern vergleichen sie ihre Forschungsergebnisse. Da das Projekt noch ziemlich am Anfang steht, haben die Forscher bisher nur mit bekannten, standardisierten Flüssigkeiten gearbeitet. Ein nächster Schritt wäre die Analyse von Körpersäften, etwa Blut. Schließlich will man in Zusammenarbeit mit Kliniken direkt an Blutproben von Krebskranken forschen.

Ob sich die Auslesemethode der Veränderungen im elektrischen

Feld als sinnvoll erweist oder ob andere Verfahren – zum Beispiel eine optische Analyse – besser sind, wird sich zeigen. Was sich am Ende durchsetzen wird, hängt auch sehr von der Industrie ab. Denn nur was sich leicht und zu einem vernünftigen Preis herstellen lässt, hat später einmal eine Chance am Markt.

Die Arbeitsgruppe von Professor Ingebrandt möchte damit punkten, dass aus ihrem Verfahren ein sehr kleines und tragbares Gerät entwickelt werden könnte, das jeder Arzt in seiner Praxis verwenden kann. Hat eine der Arbeitsgruppen im Netzwerk eine Entdeckung gemacht, die zu einer kommerziellen Anwendung führt, könnte das un-

ter Umständen zu Streitigkeiten der Mitglieder führen. Denn bei der Anmeldung eines Patentes muss man das geistige Eigentum an der Entwicklung besitzen. Haben mehrere Partner an der gleichen Sache geforscht, so müssen sie sich später auch den Gewinn daraus teilen.

Im Vertrag von Prosense gibt es deshalb entsprechende Passagen. „Mein Ziel ist nicht das Patent“, stellt Ingebrandt klar, „mir kommt es vielmehr darauf an, dass junge Wissenschaftler die Möglichkeit erhalten, die ganzen neuen Technologien der Mikro- und Nanotechnik zu erlernen und zu nutzen. Gemeinsam mit Forschern aus ganz Europa können wir dann an einer besseren Früherkennung für den Prostatakrebs arbeiten.“

Die Europäische Union hat die Relevanz des Themas erkannt und fördert das Vorhaben im Rahmen des Marie-Curie-Programms. Bis aus den Versuchen der Wissenschaftler in Zweibrücken verwertbare Ergebnisse entstehen, kann es allerdings noch eine Weile dauern. „Mit der Herstellung des Silizium-Nanodrahts haben wir – damals noch im Forschungszentrum Jülich, meiner vorherigen Arbeitsstelle – schon 2006 angefangen. Jetzt, mit den technischen Möglichkeiten, die wir hier an der Fachhochschule haben, können wir den Draht in der Form herstellen, die wir brauchen, um damit später einmal aussagekräftige Messungen machen zu können“, sagt Ingebrandt.

Anders verhält es sich mit dem Werkstoff Graphen. Dieses relativ neue Nanomaterial besteht lediglich

aus einer Lage Kohlenstoff-Atome – ist also extrem dünn. Dafür ist seine elektrische Leitfähigkeit umso größer.

Die Europäische Union hat gerade die Erforschung dieses vermeintlichen Wunderstoffes mit einer Milliarde Euro gefördert. Auch an der Fachhochschule will man auf den Graphen-Zug aufspringen. Die Fragestellung lautet: Bietet ein graphen-beschichteter Wafer Vorteile bei der Detektion von Biomarkern? Prof. Ingebrandt gibt seiner Arbeitsgruppe vier bis fünf Jahre, bevor sie feststellen kann, ob die Anwendung von Graphen in diesem Bereich überhaupt Sinn macht. ●

Susanne Lilischkis

INFO

PSA

Grundsätzlich kann bei jedem PSA-Wert ein Krebs vorliegen. Ein Wert zwischen vier und zehn Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) weist auf eine Wahrscheinlichkeit von 25 bis 35 Prozent hin, zu erkranken. Bei Werten über zehn ng/ml liegt mit der Wahrscheinlichkeit von 50 bis 80 Prozent eine Krebserkrankung vor. Allerdings hat bei der Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms jeder fünfte Patient einen PSA-Wert unter vier ng/ml, etwa 40 Prozent dieser Karzinome werden als besonders aggressiv eingeschätzt.

Was sich durchsetzt, liegt an der Industrie