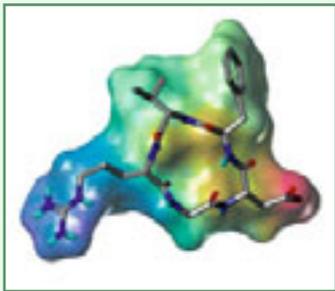


Krebsmittel in klinischer Erprobung

Eine der häufigsten Formen von Hirntumoren sind die Glioblastome, an denen allein in Deutschland jährlich bis zu 5000 Menschen erkranken. Die Behandlungsmöglichkeiten sind gegenwärtig noch sehr beschränkt, an wirksamen Medikamenten wird intensiv



Strukturmodell von Cilengitide
Abbildung: Lehrstuhl

geforscht. Einer Gruppe von Wissenschaftlern am Lehrstuhl II für Organische Chemie der TUM in Garching (Prof. Horst Kessler) gelang es in Zusammenarbeit mit dem Darmstädter Pharmakonzern Merck bereits 1995, ein Eiweißmolekül zu synthetisieren, das zur Bekämpfung aggressiver Krebszellen dienen kann. Nach erfolgreich abgeschlossenen klinischen Vorstudien ist dieser Wirkstoff namens »Cilengitide« kürzlich in die klinische Studie II aufgenommen worden.

Um einen Wirkstoff gegen Krebs zu entwickeln, berücksichtigten die Wissenschaftler den gesteigerten Bedarf von Tumoren an der Versorgung mit Nährstoffen. Die Versorgung mit Sauer-

stoff beispielsweise erlaubt den Krebszellen, sich zu vergrößern. Dies geschieht über einen bestimmten Integrinrezeptor, der für die Angiogenese verantwortlich ist, das Hineinwachsen von Blutgefäßen in den Tumor. Der Wirkstoff »Cilengitide«, ein winziges ringförmiges Eiweißmolekül - genau: ein zyklisches Pentapeptid -, heftet sich an das Integrin an und verhindert so die Angiogenese. In Folge wird die Blutzufuhr abgeschnitten, der Tumor »verhungert« regelrecht und kann keine Metastasen mehr bilden. Manche Krebszellen reagieren auf diese Substanz sogar ganz unmittelbar und sterben ab.

Entscheidend für den erfolgreichen vor-klinischen Test war, dass es sich bei »Cilengitide« quasi um eine Maßanfertigung handelt. Aufgrund spezieller biochemischer Prozesse und eines ausgeklügelten molekularen Designs erkennt der Wirkstoff die tatsächlich relevanten Integrin-Rezeptoren, verbindet sich aber nicht mit anderen ähnlichen Rezeptoren. In einer Art Abtasten des erforderlichen Raums, dem »räumlichen Screening«, wurden die einzelnen Bestandteile des Moleküls immer wieder aufs Neue so zusammengesetzt, dass sie unterschiedliche Raumgestalten annahmen. So gelang es schließlich, die wirksamste Passform zu generieren.

In der ersten klinischen Studie wurden 51 Hirntumor-Patienten, bei denen eine konventionelle Chemotherapie nicht angeschlagen hatte, mit »Cilengitide« behandelt. Zwei von ihnen konnten geheilt werden, bei weiteren drei besserte sich zumindest der Zustand. Nach Abschluss der kürzlich begonnenen klinischen Studie II wird über die Marktreife des Medikaments entschieden. Die European Medicines Agency (EMA) hat »Cilengitide« allerdings bereits im Januar 2004 als »orphan drug« für die Behandlung von Gliompatienten zugelassen.

Ingrid Scholz

Billard mit Protonen

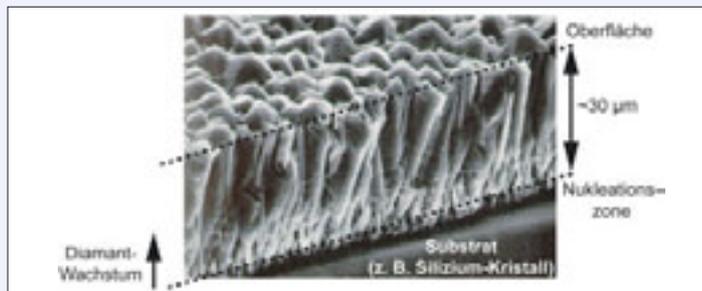
Ein neuartiges Mikroskopierverfahren, mit dem erstmalig räumliche Wasserstoffverteilungen in mikrostrukturierten Proben analysiert werden können, hat ein Team von Physikern um Prof. Günther Dollinger am Lehrstuhl für Experimentalphysik (E12, Prof. Reiner Krücken) der TUM in Garching entwickelt. Die Fachzeitschrift Science stellte das Verfahren im Herbst 2004 vor*.

Wasserstoff in mikrostrukturierten Materialien abzubilden, war bisher sehr schwierig - im Gegensatz zu allen anderen Elementen. Das liegt daran, dass Wasserstoff als leichtestes aller Elemente mittels Elektronen- oder Röntgenstrahlen kaum darstellbar ist. Das neue Verfahren basiert daher auf der elastischen Streuung hochenergetischer Protonen am Rasterionenmikroskop SNAKE (Supraleitendes Nanoskop für Angewandte Kernphysikalische Experimente) des Münchener Tandembeschleunigers. Trifft ein Proton des Protonenstrahls auf ein Wasserstoffatom in der zu untersuchenden Probe, so werden die beiden Teilchen aneinander elastisch gestreut, ganz analog zum Stoß zweier Kugeln in einem Billardspiel. Da die beiden Teilchen gleich schwer sind, fliegen sie nach dem Stoß, wie beim Billard, unter einem Winkel von 90 Grad auseinander. Stoßen sie mit anderen Atomen als Wasserstoff zusammen, treten aufgrund der schwereren Atommassen andere Winkel auf. Das kann beim Billardspiel nicht passieren, weil die Kugeln alle gleich schwer sind. Werden daher beide an einem Stoß beteiligten Teilchen nach der Streuung in einem entsprechenden Detektor nachgewiesen, und ergibt sich ein 90-Grad-Winkel zwischen den Flugbahnen, kann man zweifelsfrei auf die Streuung eines Protons an einem Wasserstoffatom der Probe schließen. Anhand der Zahl der registrierten Streueignisse errechnet man den Wasserstoffgehalt der Probe an der Stelle, die vom Ionenstrahl getroffen wurde. Zusätzlich kann aus

* Science 306, S. 1537 ff., November 2004

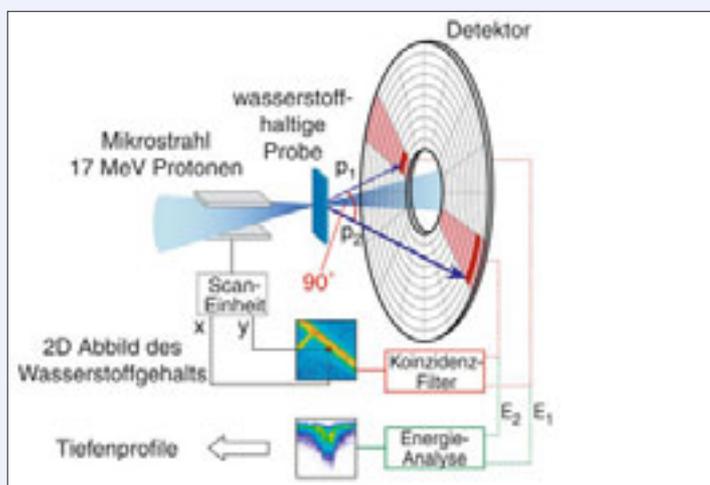
einer Geschwindigkeitsmessung der nachgewiesenen Protonen auf die Tiefe zurückgeschlossen werden, in der die Streuung stattgefunden hat. Somit erhält man ein dreidimensionales Abbild der Wasserstoffverteilung.

Die TUM-Wissenschaftler konnten mit dieser neuartigen Mikroskopiermethode die Verteilung von Wasserstoffverunreinigungen in künstlich hergestellten Diamantschichten bestimmen und so deren Einfluss auf die Diamanteigenschaften diskutieren. Diamant ist in vielen Eigenschaften anderen Materialien deutlich überlegen. So besitzt er hervorragende elektronische und optische Eigenschaften, weswegen Diamant nicht zuletzt als Edelstein die Blicke auch von Nichtphysikern und -innen auf sich zieht. Für viele potentielle technologische Anwendungen, insbesondere den Einsatz in der Elektronik, ist die derzeit verfügbare Diamant-



Bruchkante einer auf einem Silizium-Substrat aufgewachsenen Diamantschicht. Die einzelnen Diamantkristallite sind deutlich zu erkennen. Mit zunehmender Dicke werden sie immer größer.

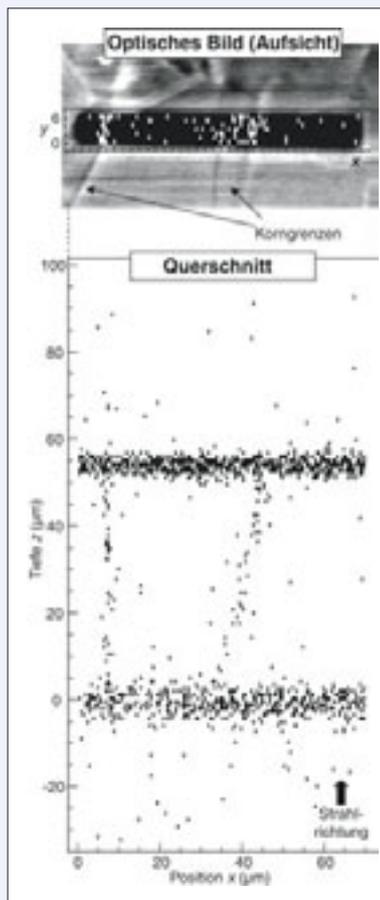
Quelle: P.K. Bachmann et al. *Diamond Rel. Mater.* 2 (1993) 683



Prinzip der Wasserstoffmikroskopie: Ein eindeutiger Nachweis des Wasserstoffs in der Probe gelingt durch den gleichzeitigen Nachweis der beiden Wasserstoffkerne, die unter 90° zueinander die Probe verlassen, wenn ein Proton an einem Wasserstoffkern der Probe streut. Die laterale Ortsabbildung gelingt durch das Abrastern der Probe mit dem fokussierten Protonenstrahl, die Tiefeninformation erhält man aus einer Energieanalyse der gestreuten Teilchen.

qualität jedoch noch deutlich zu schlecht. Hauptgrund sind Verunreinigungen und Defekte im Kristallgitter der Diamantschichten, die bei der Diamantabscheidung eingebaut werden.

Reiner Diamant besteht zu 100 Prozent aus Kohlenstoff und wird inzwischen erfolgreich in Niederdruckverfahren abgeschieden. Eine der Hauptverunreinigungen in so hergestellten Diamantschichten ist Wasserstoff. Die untersuchte Diamantschicht ist polykristallin, besteht also aus nur wenigen Mikrometer großen, miteinander verwachsenen Diamantkristalliten. Die neuartigen Messungen der Wasserstoffverteilungen in solchen Schichten zeigen, dass sich Wasserstoffverunreinigungen in den Diamantschichten im wesentlichen an den Oberflächen und Grenzflächen der Kristallite befinden, während sich in den Kristalliten selbst kein Wasserstoff findet. Der Wasserstoffgehalt entlang der Korngrenzen entspricht jeweils einer Drittel Atomlage an Was-



Das Foto zeigt den Ausschnitt der Diamantschicht, die entlang des schwarzen Streifens analysiert wurde. Darunter ist ein Schnitt durch die gemessene Wasserstoffverteilung dargestellt. Sie zeigt Wasserstoff an den beiden Oberflächen bei den Tiefen 0 µm und bei 55 µm, sowie Anhäufungen an zwei Korngrenzen, die auch im optischen Bild als Linien sichtbar sind. Ein Modell für die dreidimensionale Wasserstoffverteilung ist neben der Messung dargestellt.

Quelle: P. Reichart et al., *Science* 306 (2004) 1537

Dr. Patrick Reichart, hat mit der Entwicklung der Wasserstoffmikroskopie promoviert; inzwischen arbeitet er an einem Forschungszentrum in Melbourne, Australien.

serstoff, während der Wasserstoffgehalt in den Körnern unterhalb der Nachweisgrenze von 80 Wasserstoffatomen pro einer Milliarde Kohlenstoffatome liegt. Somit sind die Diamantkörner selbst von hoher kristalliner Qualität.

Die Messungen waren nur möglich, weil am Teilchenbeschleuniger des Maier-Leibnitz-Labors die notwendigen Teilchenstrahlen zur Verfügung standen und dort das neuartige Rasterionenmikroskop SNAKE von der Forschergruppe aufgebaut werden konnte.

Günther Dollinger ist heute an der Universität der Bundeswehr München tätig. Sein wissenschaftlicher Mitstreiter,

Günther Dollinger