

Kampf

Im Dresdner Zentrum für Innovationskompetenz OncoRay entwickeln Wissenschaftler neue Methoden der Strahlentherapie

Jedes Jahr erkranken in Deutschland 436.000 Menschen an Krebs. Fast die Hälfte stirbt daran. Experten schätzen, dass die Zahl der Neuerkrankungen in den nächsten vier Jahrzehnten sogar um 30 Prozent steigen wird. Das hängt vor allem damit zusammen, dass die Menschen immer älter werden und Krebsleiden in höherem Alter zunehmen. Momentan sterben die meisten Deutschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Doch in Zukunft könnte Krebs zur Todesursache Nummer eins aufsteigen. Zusammen mit seinen Kollegen will Michael Baumann, Professor für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum in Dresden, etwas dagegen unternehmen: „Die Mission von OncoRay ist die Verbesserung der Heilungserfolge bei Krebserkrankungen“, erklärt der Sprecher des Zentrums, „Und zwar ganz gezielt dadurch, dass die Strahlentherapie verbessert wird.“

Selbst nach vielen Jahrzehnten der Forschung ist Krebs noch immer unberechenbar und schwer zu therapieren. Das liegt vor allem daran, dass Krebszellen über besondere Eigenschaften verfügen: Sie stimulieren sich selber zur Teilung, können dies unendlich oft tun und sind dadurch potenziell unsterblich. Krebszellen sind in der Lage, bestehende Blutgefäße für ihr eigenes Fortleben anzuzapfen. Ihre gefährlichste Eigenschaft besteht jedoch darin, in benachbartes Gewebe einzudringen, sich im Körper auszubreiten und an entfernten Stellen Tochtergeschwülste zu bilden. Durch diese Metastasen wird ein bösartiger Tumor zur lebensbedrohlichen Gefahr.

Wer an Krebs erkrankt, erhält meist eine kombinierte Therapie, die aus der chirurgischen Entfernung des Tumors, der Gabe von Chemotherapeutika und einer Bestrahlung besteht. 60 Prozent aller Krebspatienten in Deutschland werden mit einer Strahlen-

therapie behandelt. Das OncoRay-Team arbeitet daran, diese Therapie zu optimieren. Ihr Konzept ist die multidisziplinäre Forschung von Medizinern, Biologen und Physikern. Ihr Ziel: eine schnellstmögliche Anwendung der Ergebnisse in der Klinik, bei den Patienten. Um dies zu erreichen, wollen die Wissenschaftler neue Technologien entwickeln und die Therapie biologisch individualisieren. Was bedeutet biologische Individualisierung? Den meisten von uns sind die häufigsten Krebserkrankungen von Lunge, Brust, Prostata oder Darm bekannt. Was jedoch kaum jemand weiß: Krebs besteht aus ungefähr 500 unterschiedlichen Krankheitsbildern. Es gibt zum Beispiel verschiedene Formen von Lungenkarzinomen oder Prostatakrebs. Darüber hinaus kann jede dieser Krebsformen bei den einzelnen Patienten völlig unterschiedlich sein. „Bei manchen Patienten kann ein Tumor in einem bestimmten Stadium, bei einer bestimmten Größe geheilt werden. Der nächste Patient mit einem vermeint-



gegen

tödliche Tumore



lich gleichen Tumor, der die gleiche Größe hat und an der gleichen Stelle sitzt, bekommt exakt die gleiche Therapie, aber der Tumor wächst weiter und der Patient stirbt“, erklärt Professor Baumann. Es gibt also große biologische Unterschiede zwischen den Tumoren, das ist durch Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren und die Erforschung der Gene inzwischen bekannt. Deshalb ist es wichtig, jede Therapie auf den Patienten individuell abzustimmen.

Mehr Treffsicherheit

Das gilt auch für die Strahlentherapie. Für diese Behandlung werden bisher überwiegend sogenannte ultraharte Röntgenstrahlen eingesetzt. Diese schädigen die Erbsubstanz der Krebszellen und führen dazu, dass der Tumor nicht mehr wächst oder abstirbt. Die Schwierigkeit bei der Bestrahlung besteht jedoch darin, dass die

Wie kann die Strahlentherapie bei Krebserkrankungen sicherer und effizienter werden und wie können künftig mehr Patienten geheilt werden?

Strahlendosis im Tumor platziert und das umliegende gesunde Gewebe nicht zerstört wird. Das ist vor allem bei den Röntgenstrahlen schwierig, da sie den ganzen Körper durchdringen können. Deshalb wird der Tumor in einer Art Kreuzfeuertechnik von mehreren Seiten unter Beschuss genommen. Das Dosismaximum soll nur das bösartige Gewächs treffen. Die Patienten bekommen eine solche Therapie allerdings über viele Tage. Das heißt, sie müssen immer gleich positioniert werden, damit die Strahlen ihr Ziel genau treffen. Das ist nicht einfach, doch mithilfe bildgebender Verfahren inzwischen recht gut zu lösen. Schwierig wird es allerdings, wenn es sich um ein Lungenkarzinom handelt, denn durch die Atmung bewegt sich auch der Tumor ständig. Bisher wurde das Bestrahlungsfeld so groß gehalten, dass sich das Krebsgeschwür immer darin befindet. Dabei wird jedoch viel gesundes Gewebe ringsher-

um geschädigt. Bei OncoRay sind Methoden entwickelt worden, um das zu vermeiden. „Wir beobachten die Atembewegung des Patienten und sind dann in der Lage, das Bestrahlungsgerät so zu steuern, dass es nur dann eingeschaltet wird, wenn der Tumor in einer bestimmten Position ist. Das erfordert aber, dass vor der Bestrahlung, bei der Diagnose des Tumors, mithilfe der CT und PET die Bewegungszustände des Tumors erfasst werden“, erläutert Prof. Wolfgang Enghardt, der Medizinphysiker des OncoRay-Teams. Mit CT ist die Computertomographie gemeint, PET bedeutet Positronen-Emissions-Tomographie. Dabei wird dem Patienten eine schwach radioaktive Substanz gespritzt, die zum Beispiel Zucker enthält und mit der biochemische Prozesse im Körper sichtbar werden. Da die Tumoren einen stärkeren Stoffwechsel haben und mehr Zucker verbrauchen, leuchten sie heller. Sie sind auf diese Weise also sehr gut erkennbar, lassen sich allerdings nicht genau lokalisieren. Dabei hilft die Computer-►

Geballtes Wissen gegen den Krebs: Die Professoren Wolfgang Enghardt, Michael Baumann und Nils Cordes (v. l. n. r.) verkörpern die Verbindung von medizinischer Physik, radiologischer Medizin und molekularer Biologie bei OncoRay.



tomographie. Sie bildet die Anatomie besonders deutlich ab, der Stoffwechsel der Tumoren hingegen ist auf den CT-Aufnahmen nicht zu sehen. Werden die Bilder beider Verfahren am Computer zusammengefügt, zeigen die PET-CT-Aufnahmen, wo und in welcher Größe Tumoren im Körper wachsen und welche Stoffwechselaktivität sie haben. Dafür sind komplizierte mathematische Berechnungen notwendig. Mit der PET-CT-Methode können auch andere biologische Eigenschaften des Tumors sichtbar gemacht werden, zum Beispiel der Sauerstoffgehalt. Diese Information ist sehr wichtig für die erfolgreiche Bekämpfung der Geschwulst. Ganz im Gegensatz zu normalen Körperzellen kommen Krebszellen mit sehr wenig Sauerstoff aus. Diese Tatsache verhindert jedoch, dass eine Strahlen- oder Chemotherapie erfolgreich ist. Wenn die Mediziner schon vor der Behandlung wissen, ob und wo wenig Sauerstoff vorhanden ist, können sie die Therapie entsprechend anpassen und haben größere Chancen, das Tumorwachstum zu stoppen.

Biologische Schützenhilfe

Es gibt aber noch andere Barrieren, die die Wirkung einer Krebsbehandlung beeinträchtigen können. Bestimmte Moleküle im Körper verursachen eine Resistenz gegen Bestrahlung und Chemotherapie. Diese Moleküle will die OncoRay-Nachwuchsgruppe „Molekulares Targeting“ identifizieren und ausschalten. Das Ausschalten funktioniert theoretisch ganz einfach: „Wenn das Moleküle sind, die auf der Oberfläche sitzen, dann kann man Antikörper geben, die blockieren diese Moleküle und verhindern, dass überlebensfördernde Signale für die Tumorzellen da sind“, erklärt Arbeitsgruppenleiter Prof. Dr. Nils Cordes. Und auch in der Praxis haben die Wissenschaftler diese Methode schon angewendet, sowohl in Zellkulturmodellen als auch bei Tieren. Ihre Versuche waren so erfolgreich, dass Cordes davon ausgeht, für ein bestimmtes Molekül in naher Zukunft eine Therapie auf die Beine stellen zu können. „Das ist ein Oberflächenmolekül, das dazu da ist, dass die Zellen an etwas anheften. Wenn man dieses Molekül hemmt, verlieren die Tumorzellen die Anheftung an das umgebende Gewebe und werden dadurch deutlich strahlenempfindlicher.“ Offenbar könnte das ein guter Ansatz für die Behandlung verschiedener Tumoren sein. Die Gruppe hat das Ausschalten des Moleküls in Tumorzellen der Kopf- und Hals-Region sowie der Bauchspeicheldrüse getestet. Überall funktionierte es. Bis zur klinischen Anwendung dieser Methode ist es allerdings ein langer, kostspieliger Weg, für den OncoRay Partner aus der Industrie braucht. Langfristig wollen die Wissenschaftler Medikamente entwickeln, die das Tumorgewebe empfindlicher und normales Gewebe unempfindlicher gegen Strahlen machen. So könnten, in Kombination mit der Strahlentherapie, künftig mehr Patienten geheilt werden.

Strahlen wie Projektile

Mittlerweile werden Krebspatienten nicht nur mit konventionellen Röntgenstrahlen behandelt, sondern bei einigen Erkrankungen auch mit Protonen- und Ionenstrahlen. Diese Strahlen bestehen aus elektrisch geladenen Teilchen, den Ionen. Dazu

gehören Protonen, das sind die positiv geladenen Kerne von Wasserstoffatomen und Schwerionen, die positiv geladenen Kerne von Atomen größerer Masse. Das sind zum Beispiel Kohlenstoff-, Sauerstoff- oder Heliumionen. Der Vorteil dieser Strahlen ist, dass ihre maximale Dosis tiefer im Gewebe abgegeben wird. Bei Röntgenstrahlen nimmt die Strahlendosis nach nur drei Zentimetern durch die Streuung bereits ab. Hochenergetische Ionenstrahlen hingegen können so gesteuert werden, dass sie ihre volle Wirkung erst in 30 Zentimetern Tiefe entfalten. Und es gibt noch einen Vorteil: „Die Strahlen bleiben in Abhängigkeit von ihrer Energie in einer ganz bestimmten Tiefe im Gewebe einfach stecken“, erläutert Wolfgang Enghardt. „Das ist so, als ob Sie mit einem Luftgewehr in einen Sandsack schießen, dann bleibt das Projektil in einer bestimmten Tiefe stecken. Bei der Bestrahlung ist das natürlich günstig, um das gesunde Gewebe zu schonen.“ Allerdings ist die Berechnung der Tiefe, in der die Strahlen in das Gewebe eindringen noch nicht mit so hoher Präzision möglich, dass sie allen klinischen Anforderungen der modernen Strahlentherapie genügt. Deshalb befasst sich die Gruppe um Professor Enghardt mit Verfahren, die die Ausbreitung des Strahls und die Dosis im Körper verifizieren. So wollen sie eine exakte Dosierung und größtmögliche Sicherheit für den Patienten gewährleisten.

Obwohl die meisten Krebspatienten auch künftig mit ultraharter Röntgenstrahlung therapiert werden, sind Protonen- und Ionenstrahlen für kompliziert zu behandelnde Tumoren eine wichtige Alternative, allerdings auch eine sehr kostenintensive. Die Geräte zur Erzeugung dieser Strahlen sind ausgesprochen teuer, deshalb suchen die Dresdner Wissenschaftler nach Alternativen. Dafür kooperieren sie mit Jenaer Physikern in dem gemeinsamen Projekt „onCOOPTics“, einer Verknüpfung des Zentrums für Innovationskompetenz ultraoptics in Jena und OncoRay in Dresden. Das Verbundprojekt arbeitet intensiv an der Erzeugung therapeutischer Protonen- und Ionenstrahlen. „Seit wenigen Jahren gibt es eine neue Technologie, mit der diese Strahlen auch durch Laser erzeugt werden können. Da sind wir eines der führenden Projekte weltweit“, berichtet Prof. Baumann nicht ohne Stolz. Die Jenaer Forscher befassen sich mit den laserphysikalischen Grundlagen der Technologie. Damit die Strahlen weit genug ins Gewebe eindringen können, ist eine Energie von mehr als 200 Megaelektronenvolt notwendig. Der Hochleistungslaser in Jena erreicht momentan 10 bis 12 Megaelektronenvolt. Hier besteht also noch großer Forschungsbedarf. Doch die Aussichten für eine künftige Anwendung der Lasertechnologie sind vielversprechend. Schließlich steht in Jena der beste Hochleistungslaser Europas mit dem größten Potenzial für die Strahlentherapie.

Die richtige Dosis

Während in Jena die Technik weiterentwickelt wird, kümmern sich die Dresdner Forscher um die physikalische und biologische Charakterisierung sowie die medizinische Anwendung der durch Laser erzeugten Strahlen. Diese haben ganz andere Eigenschaften als konventionell beschleunigte Protonenstrahlen. „Da kommen sehr viele Protonen in extrem kurzer Zeit angesaut, in ▶

„Medizinphysiker müssen wissen, was der Therapeut oder der Diagnostiker bei der Anwendung von ionisierender Strahlung tut.“

Im Bild ein Flüssigszintillator mit optischer Linse und Kamera. Ein Szintillator bezeichnet ein Material zum Nachweis ionisierender Strahlung, insbesondere auch zur Detektion geladener Teilchen. Die von der Strahlung auf den Szintillator übertragene Energie wird in Form von Licht wieder abgegeben („Szintillation“). Im OncoRay wird dieser Effekt zur präzisen Messung der räumlichen Dosisverteilung von Protonen- und Ionenstrahlen genutzt.

Hierzu wird die im Szintillator entstehende Lichtmenge durch die Linse gesammelt und von der Kamera registriert. Aus dem Kamerabild lässt sich die räumliche Dosisverteilung rekonstruieren. Die an jedem Ort emittierte Lichtmenge ist proportional der applizierten Strahlendosis, die Anzahl der Szintillationen pro Zeiteinheit ist ein Maß für die Strahlintensität (Teilchenfluss).



Femtosekunden, das sind 10–15 Sekunden“, erklärt der Medizinphysiker Enghardt. „Und wir sind uns nicht sicher, ob solche Strahlen eine andere biologische Wirkung aufweisen als die konventionell beschleunigten Strahlen.“ Zunächst entwickelten die Forscher ein System, mit dem die laserbeschleunigten Strahlen richtig dosiert werden können. In Zellexperimenten konnten sie dieses System erfolgreich testen und haben keine Änderung der biologischen Wirksamkeit dieser Strahlen feststellen können; ein positives Ergebnis. Bis die Forschungsergebnisse den Patienten zugute kommen, wird allerdings noch etwas Zeit vergehen, denn den Experimenten mit Zellen folgen erst Tierversuche und dann klinische Studien. Außerdem arbeiten die Wissenschaftler noch an einem Weg, die Strahlen sicher zum Patienten zu bringen. Denn die durch Laser erzeugten Strahlen haben eine andere Ausbreitungscharakteristik als konventionelle. Das sind eine Menge Herausforderungen, die es in den nächsten Jahren zu bewältigen gilt. Dennoch ist OncoRay-Sprecher Michael Baumann optimistisch: „Wir wollen einen Durchbruch erreichen und diese Technologie in den nächsten 10 bis 15 Jahren auch für die Klinik zur Verfügung stellen.“

Vereinte Energie mit Weitblick

Um das zu schaffen, will OncoRay völlig neue klinische Strahlentherapiegeräte auf Laserbasis entwickeln. Durch die enge Kooperation mit dem Forschungszentrum Dresden-Rossendorf und der Friedrich-Schiller-Universität Jena ist das kein utopisches Ziel. So werden am Rossendorfer Institut für Strahlungsphysik Detektoren entwickelt, die man sowohl für bildgebende Verfahren einsetzen kann als auch für laserbeschleunigte Strahlen. „Die Vorstellung ist, dass das Nachfolgemodell des großen Lasers, den unsere Jenaer Kollegen zurzeit haben, in Rossendorf entwickelt wird“, erklärt Prof. Enghardt. Diese neue Lasertechnik soll kleiner und leistungsstärker sein und wäre damit für medizinische Zwecke besser geeignet. Um solche Geräte bauen und für den klinischen Betrieb testen zu können, braucht OncoRay ein neues Gebäude direkt am Medizinischen Campus des Dresdner Uniklinikums. Das Konzept dafür haben die Wissenschaftler 2008 bei der sächsischen Landesexzellenzinitiative eingereicht,

mit Erfolg. Der Freistaat hat für den Bau des Gebäudes und damit verbundenen Forschungsprojekten mehr als 26 Millionen Euro zur Verfügung gestellt. Die Grundsteinlegung ist noch für dieses Jahr geplant. „Am Ende wird es darum gehen, eine Technologie zu entwickeln, die irgendwann weltweit in den Krankenhäusern zur Verfügung steht“, definiert OncoRay-Sprecher Michael Baumann das Ziel.

Wer so zukunftsorientiert denkt, dem ist auch der Nachwuchs wichtig. So hat der Medizinphysiker Wolfgang Enghardt federführend den Masterstudiengang „Medical Radiation Sciences“ ins Leben gerufen. Medizinphysik-Experten sind sehr gefragt und fehlen derzeit in Deutschland und Europa. Ihre Ausbildung umfasst Physik, Medizin und Strahlenbiologie. „Medizinphysiker müssen wissen, was der Therapeut oder

der Diagnostiker bei der Anwendung von ionisierender Strahlung tut“, meint Enghardt. „Insofern bildet dieser Masterstudiengang eine gewisse Klammer für die verschiedenen Disziplinen.“

Doch damit nicht genug. Der Mediziner Prof. Nils Cordes ist mit der Etablierung eines weiteren Ausbildungsangebots bei OncoRay beschäftigt. Ab dem Wintersemester 2011 soll der Masterstudiengang „Strahlenbiologie“ angeboten werden. „Es gibt in Deutschland keine Einrichtung, die gezielt in Richtung Strahlenbiologie für die Medizin ausbildet“, meint Michael Baumann. „Das wollen wir hier etablieren, weil das eine hervorragende Ergänzung zur Ausbildung der Medizinphysiker ist.“ Zusammen mit den Doktoranden der OncoRay Postgraduate School, die bereits vor fünf Jahren gegründet wurde, können dann 70–80 junge Leute hier studieren. Damit wäre OncoRay der größte Ausbildungsstandort auf diesem Gebiet in Europa. Die erfahrenen Wissenschaftler werden ihre Ideen und ihre Vision an den Nachwuchs weitergeben. Die Vision, so viele Patienten wie möglich von Krebs zu heilen.