

Strategische Allianz

Deutsches Krebsforschungszentrum

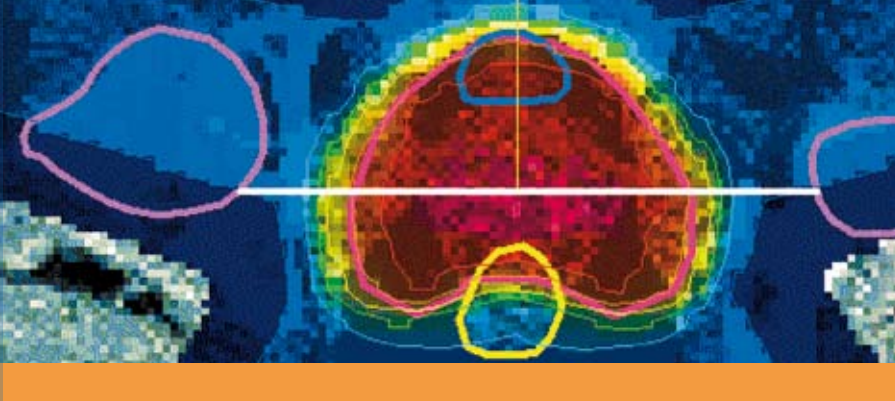
Siemens

Inhalt

| | |
|--|----|
| <i>Gebündelte Kompetenz in der Radioonkologie</i> | 1 |
| <i>Strategische Allianz: die Forschungsbereiche</i> | 2 |
| <i>Lungenkrebs: Diagnose-Mosaik für eine optimierte Therapie</i> | 4 |
| <i>Navigationshilfe für die Biopsienadel</i> | 6 |
| <i>140.000-fache Erdmagnetfeld- stärke für die Krebsforschung</i> | 8 |
| <i>Vielschichtige Moment- aufnahmen der Körperfunktion</i> | 10 |
| <i>Bewegliche Ziele im Visier</i> | 12 |
| <i>Ionenstrahlen schneller planen</i> | 14 |
| <i>DIROlab – Esperanto für die Bildgebung</i> | 16 |
| <i>Strategische Allianz – beteiligte Abteilungen im Deutschen Krebsforschungszentrum</i> | 18 |
| <i>Die Partner der Strategischen Allianz</i> | 20 |
| <i>Impressum</i> | 21 |

*Titelbild:
Darstellung eines Hirntumors mit
Computer- und Positronenemissions-
Tomographie. Die farbigen Konturen
dienen zur Planung einer Strahlen-
therapie.*





Gebündelte Kompetenz in Bildgebung und Strahlentherapie

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) zählt in der Forschung zur bildgebenden Diagnostik und Strahlentherapie in der Onkologie zur Weltspitze. Siemens Healthcare gehört zu den weltweit renommiertesten Herstellern medizinischer Geräte auf diesem Gebiet. Mit der Strategischen Allianz, die im Januar 2006 vertraglich besiegelt wurde, bündeln die beiden Partner ihre gemeinsame Expertise im Bereich der Radioonkologie und intensivieren ihre bereits seit vielen Jahren bestehende erfolgreiche Zusammenarbeit.

Siemens bringt neueste Gerätetypen, Systeme und Entwicklungs-Know-how in die Allianz ein, das Deutsche Krebsforschungszentrum seine große wissenschaftliche Expertise. Beide Partner investieren über zunächst sechs Jahre jeweils 20 Millionen Euro in die modellhafte Kooperation. Das Deutsche Krebsforschungszentrum und Siemens beschreiten mit der Strategischen Allianz einen neuen Weg in der Zusammenarbeit zwischen einer nationalen Forschungsinstitution

und einem Unternehmen und leisten damit einen entscheidenden Beitrag zur Stärkung des Forschungsstandortes Deutschland.

Zahlreiche, zumeist interdisziplinäre Teams aus Ärzten, Physikern, Chemikern und Informatikern des Forschungsschwerpunkts „Bildgebung und Radioonkologie“ im Deutschen Krebsforschungszentrum arbeiten im Rahmen der Strategischen Allianz eng mit den Kollegen von Siemens Healthcare zusammen, um die Qualität der Versorgung in der Onkologie zu verbessern. Insbesondere gilt es, die Vielfalt der bildgebenden Diagnoseverfahren perfekt aufeinander abzustimmen und mit den Anforderungen der Strahlentherapeuten in Einklang zu bringen.

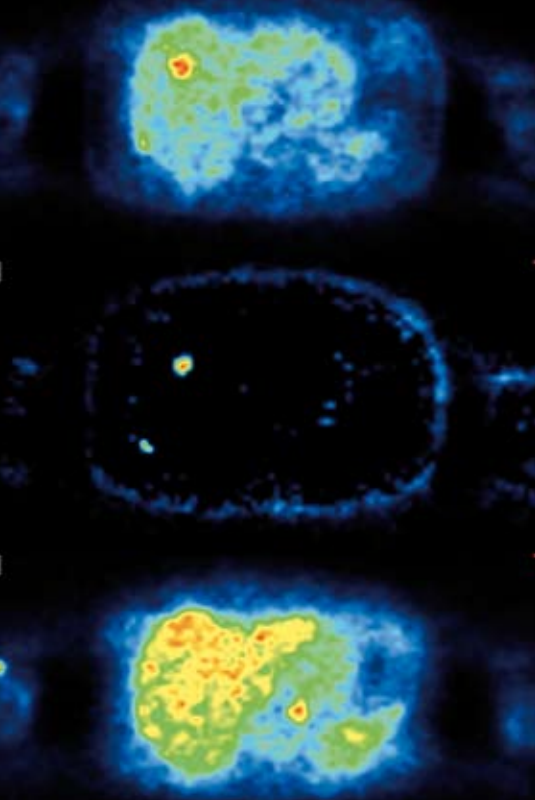
Der weltweit einzige 7-Tesla-Hochfeldtomograph, der allein für onkologische Fragestellungen eingesetzt werden wird, sowie neue Möglichkeiten in der molekularen Bildgebung sollen den Forschern völlig neue Informationen in der Tumordiagnostik liefern. Auch für die Strah-

lentherapie arbeiten die Allianz-Forscher an innovativen Konzepten, etwa an der bildgeführten Bestrahlung oder dem Einsatz von Schwerionen für die Therapie.

Durch die engen Beziehungen zu den Heidelberger Kliniken sowie zum Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) können die integrativen Diagnose- und Therapiekonzepte, die im Rahmen der Strategischen Allianz entwickelt werden, zeitnah in klinischen Studien erprobt werden. Denn oberstes Gebot für die Arbeit aller Allianz-Partner ist: Der Fortschritt soll bei den Patienten ankommen.

Professor Dr. Otmar D. Wiestler
Vorstandsvorsitzender
Deutsches Krebsforschungszentrum

Dr. Bernd Montag
Leiter der Division
Bildgebende Systeme & IT
Siemens AG



Strategische Allianz – die Forschungsbereiche

Die Forschung im Rahmen der Strategischen Allianz ist in vier Themenbereiche gegliedert

Einen optimierten und aufeinander abgestimmten Ablauf aller Prozesse der radiologischen Diagnostik und der Strahlentherapie zu entwickeln, ist das Ziel der Ärzte und Wissenschaftler, die im **Zentrum für integrierte Diagnostik und Therapie** (IDTC; Leitung: Dr. Dr. Christian Thieke) zusammenarbeiten. Modernste Verfahren, die noch nicht Bestandteil der klinischen Routine sind, werden erprobt und in neue Behandlungskonzepte integriert. Dazu zählen in der Magnetresonanztomographie (MRT) etwa die Darstellung dynamischer Prozesse wie die Durchblutung oder die spektroskopische Bildgebung. Ein weiterer Schwerpunkt besteht darin, die vielfältigen Bildinformationen exakt der Dosisverteilung einer Strahlentherapie zuzuordnen, um die Therapie besser planen und die Ergebnisse sicherer auswer-

ten zu können. Mit klinischen Studien im IDTC (Seite 4 und 6) sollen neue Behandlungsstandards geschaffen werden, die allen Krebspatienten zugute kommen.

Schneller, präziser, besser: Den Forschern der Allianz wird der erste **7-Tesla-Hochfeldtomograph** für die Ganzkörperbildgebung in der onkologischen Diagnostik zur Verfügung stehen. Von der höheren Signalstärke des Geräts erwarten die Radiologen eine wesentlich verbesserte Bildgebung bei kürzeren Messzeiten. Die Integration des Hochleistungsgeräts in die diagnostischen Abläufe ist das Ziel der 7-Tesla-MRT-Projektgruppe unter der Leitung von Dr. Michael Bock (Seite 8).

Wie hoch ist der Energieverbrauch eines verdächtigen Gewebeareals? Bilden die

Zellen in diesem Bereich Oberflächenproteine, die für Krebs charakteristisch sind? Zusätzlich zu den morphologischen Daten, die über CT und MRT gewonnen werden, trägt die **Molekulare Bildgebung** durch die Positronenemissionstomographie (PET) quantifizierbare Information über molekularbiologische Prozesse in den untersuchten Geweben bei. Unter der Leitung von Professor Dr. Ludwig Strauss (Seite 10) arbeiten Physiker und Nuklearmediziner daran, aus den PET-Signalen ein Höchstmaß an Information über den Tumor zu gewinnen.

Im Bereich der Strahlentherapie stehen mehrere Innovationen kurz vor dem klinischen Einsatz. In ersten experimentellen Untersuchungen erprobt wird derzeit die „adaptive“ oder „bildgesteuerte“ Therapie.

Speziell für diese Behandlungsform wurde „ARTISTE“ entwickelt, ein Linearbeschleuniger mit verschiedenen integrierten Bildgebungsoptionen, der den Therapiestahl der Tumorbewegung anpassen soll. „ARTISTE“ ist das Ergebnis einer Kooperation des DKFZ mit Siemens Healthcare. Eines der Ziele der Wissenschaftler der Projektgruppe *Adaptive Cone Beam Therapy/Ionentherapie* unter der Leitung von Professor Dr. Uwe Oelfke ist, die Qualität der Bildgebung mit „ARTISTE“ weiter zu verbessern und Software bereitzustellen, die den Therapiestahl an die Bewegung

des Tumors im Körperinneren des Patienten anpasst (siehe Seite 12). Für die Therapie mit Protonen und Schwerionen entwickeln die Wissenschaftler im Rahmen der Allianz mathematische Verfahren, um die inverse Therapieplanung zu beschleunigen und zu optimieren. Dabei werden auch die biologischen Eigenschaften des Gewebes in die Berechnung mit einbezogen (Seite 14).

Die Projektgruppe *Softwareentwicklung für die integrierte Diagnostik und Therapie* unter der Leitung von Dr. Oliver Nix (Seite 16) unterstützt alle vier

Themenbereiche der Allianz. Die Wissenschaftler entwickeln mit der Software DIROlab eine gemeinsame Sprache für alle diagnostischen und therapeutischen Verfahren. Das Programm, das in Zusammenarbeit mit der MeVis gGmbH entwickelt wird, ist eine Grundvoraussetzung für die enge Verzahnung von Diagnose und Therapie, dem Hauptziel der Strategischen Allianz.

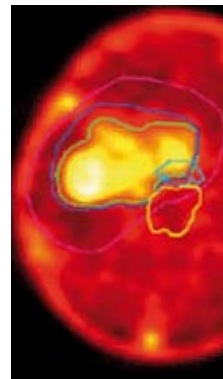
Die Beiträge auf den folgenden Seiten stellen Beispiele der Arbeit dieser fünf Bereiche vor.



Zentrum für
integrierte
Diagnostik
und Therapie



7 -Tesla-
Hochfeld-MRT



Molekulare
Bildgebung



Adaptive
Strahlentherapie/
Ionentherapie



Dr. Julien Dinkel

Lungenkrebs: Diagnose-Mosaik für eine optimierte Therapie

„Eine Strahlentherapie kann heute mit millimetergenauer Präzision verabreicht werden. Aber was nutzt das, wenn sich der Tumor bei jedem Atemzug um bis zu vier Zentimeter auf- und abbewegt?“, schildert Dr. Julien Dinkel das Problem, das häufig bei der Bestrahlung von Lungenkrebs auftaucht. Dinkel und sein Kollege Dr. Christian Hintze, beide aus der Abteilung Radiologie, entwickeln ein

Verfahren, um die Tumorbewegung wie in einer Videoaufnahme mitverfolgen zu können. Damit eine solche Echtzeitaufnahme gelingt, muss der Magnetresonanztomograph (MRT) pro Sekunde zwei vollständige 3D-Aufnahmen des gesamten Brustkorbs generieren.

Das Brustkorb-Video per MRT ermittelt eine Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Tumors und hilft damit den Ärzten bei der Therapieplanung. Denn heute sind Bestrahlungsverfahren in der Entwicklung (Seite 12), die es ermöglichen, den Therapiestrahle immer nur dann auszulösen, wenn der Tumor im Zuge der Atembewegung exakt den Strahlengang kreuzt. Jedoch sind die Planung und Durchführung einer solchen „vierdimensionalen Bestrahlung“ zeit- und kostenaufwändig. „Und nicht jeder Patient profitiert davon“, erklärt Dinkel, „eine Behandlung muss die bestmöglichen Heilungschancen bieten, soll aber auch wirtschaftlich vertretbar sein.“ Kleinere Tumoren im unteren Abschnitt der Lunge, nahe dem Zwerchfell, bewegen sich am stärksten. Die an die Atembewegung adaptierte Strahlentherapie kann in einem solchen Fall sehr gut helfen, wenn der Patient aus medizinischen Gründen nicht operiert werden kann.

Julien Dinkel und Christian Hintze setzen das ganze Arse-



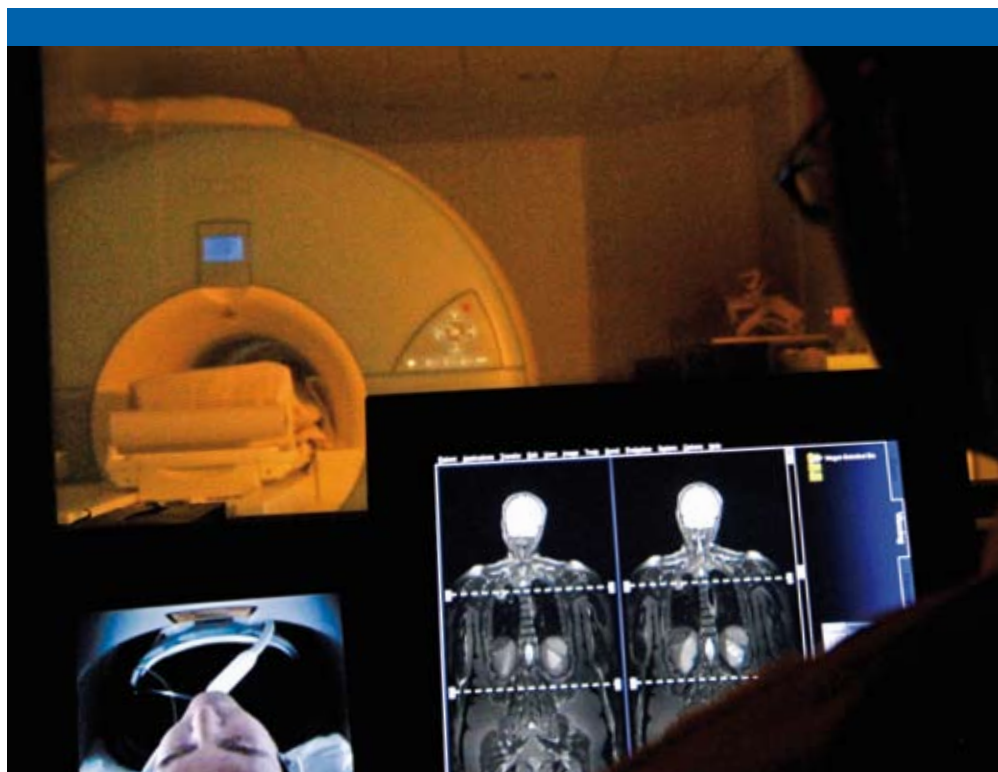
nal an bildgebenden Verfahren ein, um aus der Kombination aller Messwerte zusätzlich Information über den Tumor jedes Patienten zu ziehen. Neben MRT und Computertomographie (CT), die die Ärzte für die Therapieplanung brauchen, gewinnen die beiden Radiologen weitere Informationen aus dem Ultraschall oder, in Zusammenarbeit mit den Nuklearmedizinern (Seite 10), aus PET. Die Patienten, die sie in ihren Studien untersuchen, kommen aus der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg oder aus der Thoraxklinik Heidelberg. Viele der diagnostischen Verfahren, die Dinkel und Hintze einsetzen, wurden vorab mit einem „Lungenphantom“ auf Machbarkeit überprüft und auf zuverlässige, reproduzierbare Messwerte geeicht. Hinter dem Phantom, das von Professor Dr. Jürgen Biederer, Universität Kiel, entwickelt wurde, verbirgt sich eine Plastikkapsel, die Lungenflügel von Schlachttieren enthält. Eine Vakuumpumpe simuliert die Atembewegung.

Zwar ist heute die Mehrschicht-CT der „Goldstandard“ bei der Lungendiagnostik, doch ist das Verfahren in einigen Situationen unzureichend. So kommt es häufig vor, dass ein Krebsherd in den Bronchien das umgebende Lungengewebe so komprimiert, dass die Lungenbläschen keine Luft mehr enthalten. „Dann kann die CT das Lungengewebe nicht mehr vom Tumorgewebe unterschei-

den“, erläutert Christian Hintze, „und eine präzise Therapieplanung ist unmöglich.“ Abhilfe kann hier die PET oder die Perfusions-Messung per MRT schaffen, die die Durchblutung der einzelnen Gewebereiche darstellt. Die Ärzte klären nun in einer Studie, ob in solchen Zweifelsfällen die zusätzlichen Diagnoseverfahren für die klinische Routine empfohlen werden sollten.

„Bei all den verschiedenen Verfahren, die wir einsetzen, wären wir verloren ohne die Arbeit unserer Softwareentwickler. Der Aufbau von DIROlab als einheitliche Plattform für die Integration aller bildgebenden Verfahren und der Strahlentherapie (Seite 16) ist für uns unverzichtbar“, loben

Hintze und Dinkel die Zusammenarbeit im Rahmen der Strategischen Allianz.





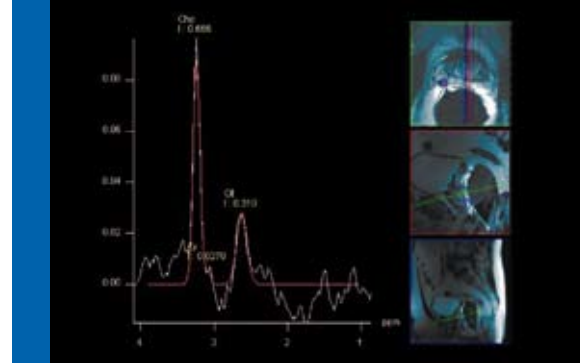
Dr. Christian Zechmann

Navigationshilfe für die Biopsienadel

„Viele der Patienten, die zu uns überwiesen werden, haben schon einen wahren Diagnose-Marathon hinter sich“, sagt Dr. Christian Zechmann aus der Abteilung Radiologie. „Erst die üblichen Tast- und Ultraschalluntersuchungen, dann zwei oder drei Biopsien – immer negativ –, aber das PSA steigt ständig weiter. Kein Wunder, dass die Männer langsam entnervt sind.“ PSA, das prostata-spezifische Antigen, gilt als ein Biomarker für Prostatakrebs. Wird im Blut ein kontinuierlicher Anstieg des Proteins gemessen, so halten es Urologen für sehr wahrscheinlich, dass der Patient unter einem Karzinom der Vorsteherdrüse leidet. Doch bevor eine Therapie eingeleitet wird, muss der Krebsverdacht unbedingt durch eine Gewebeuntersuchung abgesi-

chert sein – es könnte ja auch eine harmlose Entzündung hinter dem erhöhten Blutwert stecken. Häufig kommt es jedoch vor, dass die feinen Biopsienadeln kleine Tumoren in dem etwa walnussgroßen Organ verfehlen. „Für diese Fälle wollen wir dem Arzt, der die Biopsie durchführt, eine Art Navigationshilfe geben“, erläutert Zechmann ein Ziel der Studie, die er gemeinsam mit seinem Kollegen Dr. Patrik Zamecnik leitet.

Bei dieser Prostata-Studie kombinieren Zechmann und seine Kollegen mehrere Möglichkeiten der Magnetresonanzdiagnostik: Bildgebung, die dynamische Messung, die die Blutversorgung des Gewebes anzeigt, und die Spektroskopie, die Auskunft über die che-



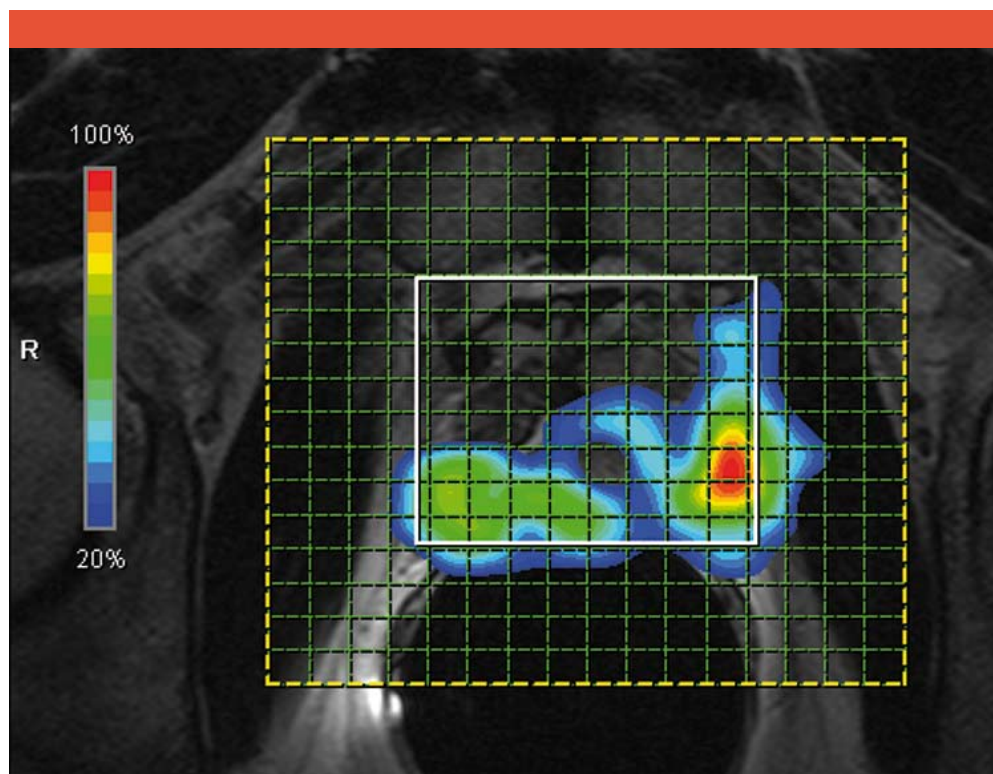
mische Gewebezusammensetzung gibt. Jede einzelne Messung erlaubt für sich allein nur bedingt eine Aussage, ob ein Karzinom vorliegt. Die Stärke liegt in der Kombination der drei Verfahren.

Die Patienten, die an der Studie teilnehmen, werden vom Kooperationspartner aus dem Heidelberger Krankenhaus Salem überwiesen. Gute Ergebnisse erzielten die Radiologen aus dem DKFZ bereits bei der Unterscheidung zwischen Tumor und gesundem Prostatagewebe anhand der Messung von Blutgefäßdichte und Gefäßdurchlässigkeit. Dazu setzen sie ein mathematisches Verfahren ein, das die Austauschrate des Blutes zwischen dem Gefäßsystem und dem „interstitiellen“ Raum, also dem Bereich zwischen den Zellen, darstellt.

Einen weiteren Informationsbaustein liefert die MR-Spektroskopie, die Unterschiede in der Biochemie zwischen Tumor und gesundem Gewebe sichtbar macht. So sind wachsende Tumorzellen ständig mit der Produktion neuer Zellmembranen beschäftigt, weshalb die erhöhte Konzentration des Membranbestandteils Cholin

spektroskopisch nachgewiesen werden kann. Hochgradig zeitaufwändig allerdings ist die Aufarbeitung der Daten einer spektroskopischen Analyse. Damit das Verfahren Einzug in die klinische Anwendung halten kann, entwickelte Zechmann mit Informatikern aus der Gruppe von Professor Dr. Fred Hamprecht von der Universität Heidelberg ein mathematisches Modell für eine automatische Auswertung der Spektroskopiedaten. „CLARET“, so der Name der Software, erstellt eine „Wahrscheinlichkeitskarte“ für die Lokalisation eines Tumors innerhalb der Prostata. „Im Vergleich zur manuellen Auswertung sparen wir so pro Patient gute zwei Stunden Arbeitszeit“, freut sich Zechmann.

Durch Kombinieren der Informationsbausteine, können sich die Radiologen ein recht genaues Bild von Morphologie und Bösartigkeit des Tumors machen. Inzwischen setzen sie ihre Untersuchungen mit einem 3-Tesla-Tomographen fort und erwarten, damit eine noch schärfere Trennung von Tumor- und Normalgewebe zu erreichen. So sollen sich besonders aggressive Bereiche des Tumors differenzieren lassen, die mit einer höheren Strahlendosis behandelt werden. „Dass unsere Forschung so mit der Arbeit der Therapeuten ineinandergreift“, erklärt Zechmann, „ist genau das Ziel des Zentrums für integrierte Diagnostik und Therapie.“





140.000-fache Erdmagnetfeldstärke für die Krebsforschung

„230 Tonnen Stahl stecken da drin“, sagt Dr. Michael Bock und deutet auf die Wände, die den neuen 7-Tesla-Hochfeldtomographen umgeben. „Das muss sein, um das enorme Magnetfeld abzuschirmen.“ Der etwa 32 Tonnen schwere Magnet des Tomographen bringt es auf die 140.000-fache Stärke des Erdmagnetfelds. Die Installation des neuen Diagnoseinstruments soll im Sommer 2008 abgeschlossen sein. Damit steht in Heidelberg erstmals ein Gerät dieser Leistungsfähigkeit, das ausschließlich für onkologische Untersuchungen genutzt werden soll. Siemens stellt

den Tomographen leihweise zur Verfügung, das Deutsche Krebsforschungszentrum ist für die Infrastruktur und für den Unterhalt verantwortlich.

In der klinischen Routine werden für die Krebsdiagnostik 1,5-Tesla- oder 3-Tesla-Tomographen eingesetzt. Doch sowohl für die morphologische Bildgebung als auch für funktionelle und spektroskopische Untersuchungen versprechen sich die Forscher von dem Hochfeld-Gerät einen erheblichen Informationsgewinn: die Darstellung kleinster Strukturen bis hin in den Submillimeterbereich, neue Gewebekontraste, eine verbesserte Darstellung von Gewebefunk-

tionen wie etwa der Durchblutung und eine präzisere Analyse der chemischen Beschaffenheit des Gewebes. „Und schneller soll es gehen“, ergänzt Projektleiter Michael Bock. „Die ersten Forschungsprojekte mit dem 7-Tesla-Gerät werden sich auf Hirntumoren konzentrieren. Da ist eines unserer Ziele, das ganze Gehirn in weniger als fünf Minuten zu untersuchen und dabei eine Auflösung von einem halben Millimeter zu erreichen.“

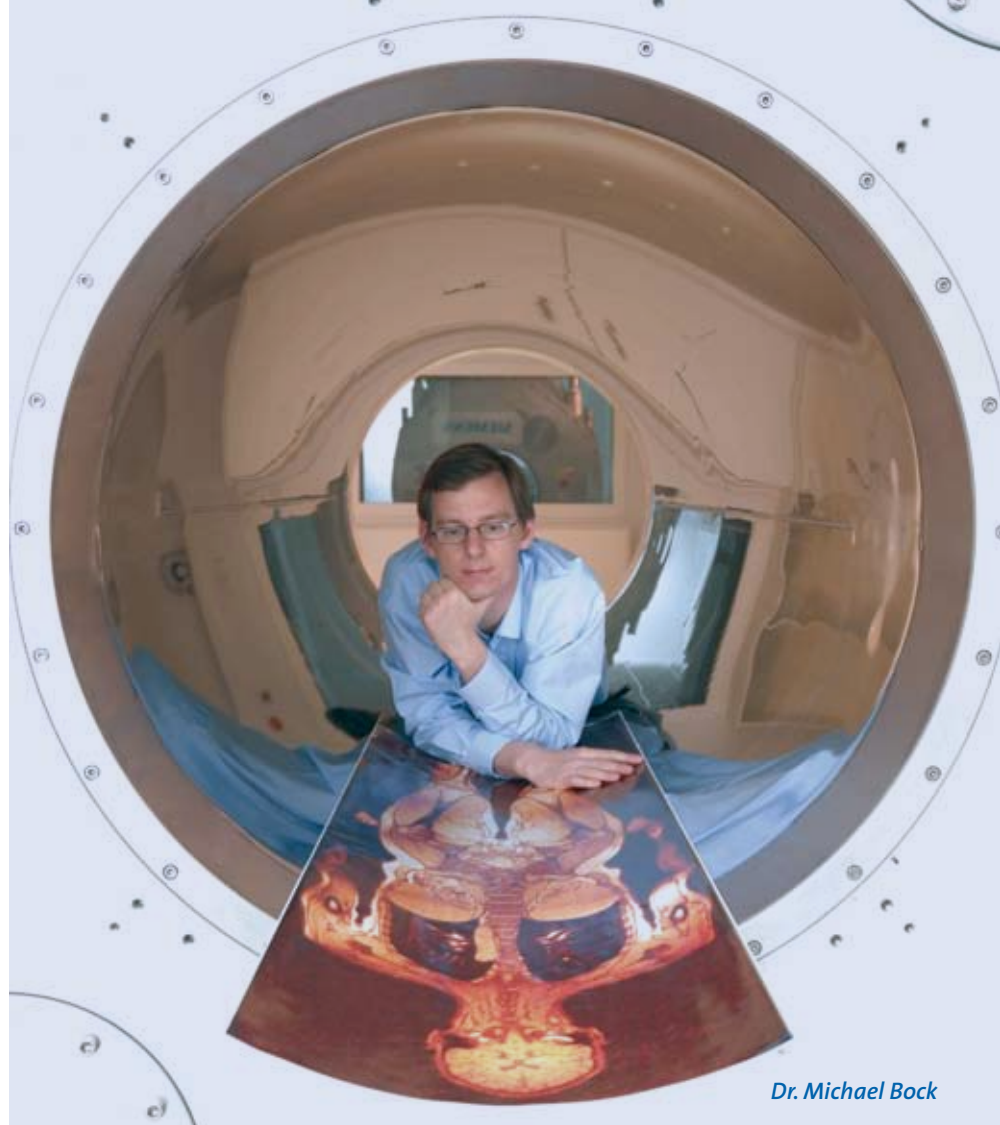
„Nein, den ersten Patienten werden wir diesen Sommer bestimmt noch nicht untersuchen“, wehrt der Physiker ab. „Mit unseren wissenschaftlichen Partnern aus den Univer-



sitäten Heidelberg, Freiburg und Würzburg müssen wir noch jede Menge Entwicklungsarbeit leisten.“ Zunächst stehen umfangreiche experimentelle Messungen an, um die Sicherheit der Patienten in dem hohen Magnetfeld zu gewährleisten. Weitere technische Entwicklungen sind erforderlich, etwa spezielle Antennen, so genannte Hochfrequenzspulen, mit denen die Signale aus dem Körperinneren empfangen werden.

Parallel dazu laufen die onkologischen Forschungsprojekte an. Steht anfänglich die Diagnostik von Hirntumoren im Mittelpunkt, so sollen die Untersuchungen später auf Prostata- und Brustkrebs ausgedehnt werden. Die Ärzte interessiert vor allem die Heterogenität innerhalb des Tumorgewebes – aktive Bereiche der Tumoren sollen beispielsweise von Zonen abgegrenzt werden, in denen das Krebsgewebe bereits abstirbt. Der Hochfeldtomograph verspricht für diese Untersuchungen rauschärmere Bilder als bei MR-Systemen niedrigerer Feldstärke bei kürzerer Messzeit und verbessertem Kontrast innerhalb des Tumorgewebes.

In der Planung sind weiterhin Studien zur Blut- und Sauerstoffversorgung von Tumoren. Daraus erhalten Ärzte wichtige Hinweise auf die Bösartigkeit der Geschwulst, und sie kön-



Dr. Michael Bock

nen das Ansprechen auf eine Therapie mitverfolgen. Ein weiterer Bereich, in dem sich die Wissenschaftler viel von der hohen Leistungsfähigkeit des 7-Tesla-Tomographen versprechen, ist die nicht-invasive Untersuchung von Stoffwechseleigenschaften des Tumors. So fahnden Radiologen heute schon mit weniger leistungsstarken Geräten nach kleinsten Krebsherden in der Prostata (Seite 6). Das 7-Tesla-Gerät soll die krebstypischen Moleküle im Tumorgewebe noch deutlicher erfassen und so wichtige Zusatzinformationen zur rein anatomischen Darstellung liefern.

„Langfristig ist es unser Ziel, die 7-Tesla-Hochfeldtomographie in der klinischen Anwendung auf den gleichen technischen Entwicklungsstand zu bringen, den wir heute bereits mit 1,5- oder 3-Tesla-Geräten erreicht haben“, bilanziert Michael Bock, der mit seinen Kollegen gespannt darauf wartet, das neue Gerät in Betrieb zu nehmen.

Vielschichtige Momentaufnahmen der Körperfunktion

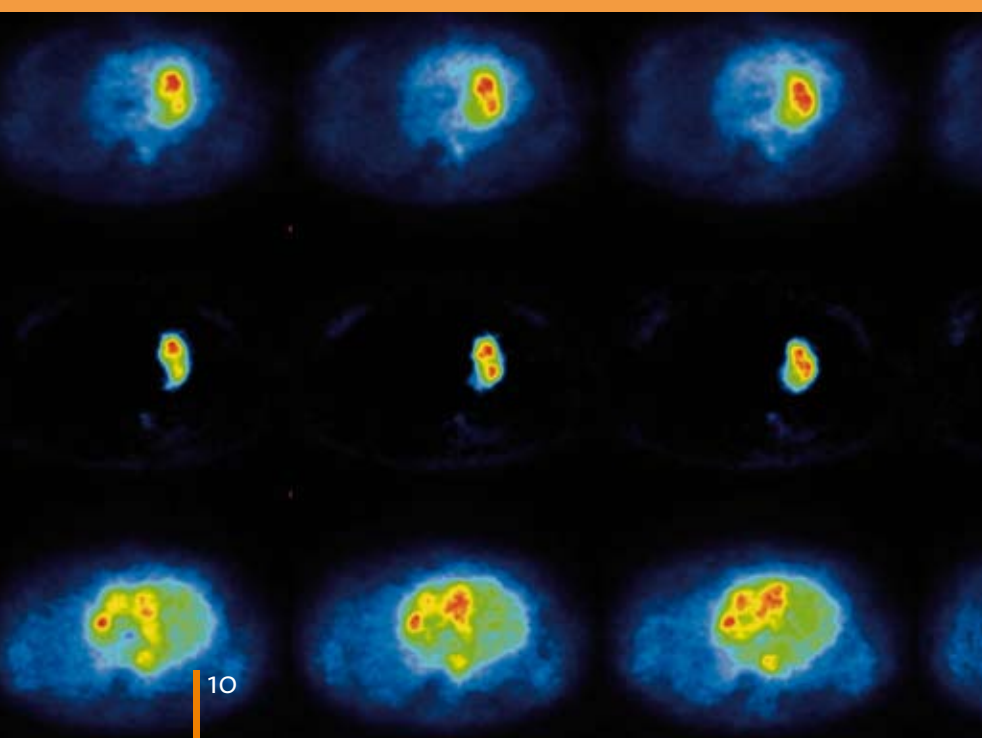
„Mit PET beobachten wir eine ganze Reihe physiologischer Vorgänge im Körperinneren gleichzeitig“, erläutert Professor Dr. Ludwig Strauss aus der Klinischen Kooperationseinheit Nuklearmedizin. Bei der molekularen Bildgebung durch die Positronen-Emissionstomographie, kurz PET, wird dem Patienten vorab ein radioaktiv markiertes Biomolekül injiziert, ein sogenannter Tracer. Die Positronen, die beim Zerfall des radioaktiven Beta+-Strahlers

entstehen, lassen sich über externe Detektoren nachweisen und verraten dem Fachmann, wo der Körper das markierte Molekül anreichert. Am häufigsten setzen Nuklearmediziner radioaktiv markierten Zucker, die 18-Fluor-Deoxyglukose (FDG), als Tracer ein. Damit wird der Energiestoffwechsel beobachtet – ein wichtiges Indiz bei der Krebsdiagnostik, denn Tumoren haben in der Regel einen höheren Energieumsatz als das umgebende Gewebe.

„Was wir im PET-Scanner messen, sind zunächst nur Rohdaten“, erläutert Strauss, „eine Mischung der Signale aller erfassten physiologischen Prozesse.“ Tatsächlich zei-

gen die typischen schwarzen Kleckse einer PET-Aufnahme diejenigen Körperareale an, zu denen eine gute Gefäßversorgung schnell viel Zucker transportiert. Gleichzeitig aber signalisieren sie, wo zahlreiche Transportproteine den Tracer durch die Zellmembran ins Zellinnere schleusen und, drittens, wo das in die Zelle transportierte FDG verstoffwechselt wird. „Das allein hilft den Ärzten aber nicht weiter“, so Strauss. „Sie brauchen die einzelnen Informationsebenen getrennt voneinander.“ Er und sein Team entwickeln daher mathematische Verfahren, die auf der Ebene jedes einzelnen Bildpunkts diese drei überlagerten Informationsschichten – Gefäßdichte, Membrantransport, intrazellulärer Stoffwechsel – auseinanderdividieren.

Die drei Werte können nun einzeln quantifiziert werden und lassen sich einzeln bildlich darstellen. Dadurch wird ein kleiner Tumor oder eine Metastase oft deutlicher sichtbar als im viel diffuseren Bild der Rohdaten. Parametrische Bildgebung nennen die Experten das Trennverfahren. Es verbessert





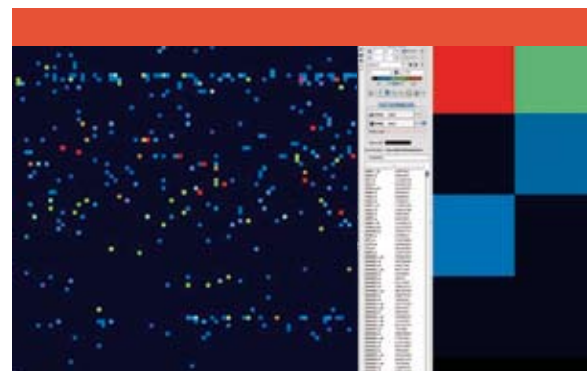
*Professor Dr. Ludwig Strauss,
Professor Dr. Antonia Dimitrakopoulou-Strauss*

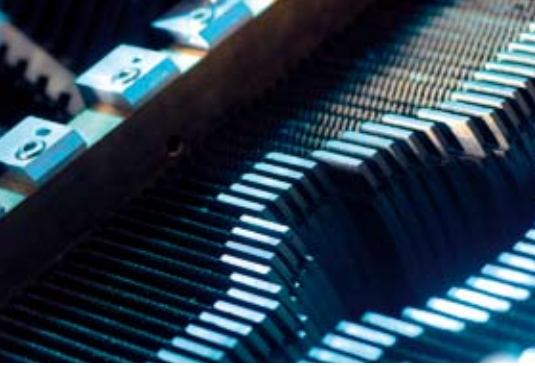
nicht nur die Diagnose, sondern hilft oft auch bei Therapieentscheidungen, etwa wenn es um den Einsatz von Hemmstoffen der Angiogenese geht, die die Bildung neuer Blutgefäße unterdrücken. Nur dann, wenn das PET-Signal eindeutig zeigt, dass der Krebs die Entstehung neuer Gefäße anregt, sind diese Medikamente sinnvoll. „Für die Lungenkrebs- (Seite 4) und die Hirntumor-Studie, die bereits im Rahmen der Strategischen Allianz laufen, tragen wir mit PET wichtige diagnostische Informationen bei“, erklärt Strauss.

PET leistet jedoch viel mehr, als nur den Zuckerstoffwechsel zu messen. Entscheidend für die Leistungsfähigkeit der Metho-

de sind geeignete Tracer, die hochspezifisch für bestimmte physiologische Prozesse oder tumortypische Moleküle sind. Die Strahlentherapeuten interessieren besonders, wie gut das Gewebe mit Sauerstoff versorgt ist, denn davon hängt die Strahlenempfindlichkeit eines Tumors in starkem Maße ab. Ein vielversprechendes Tracermolekül für diese Fragestellung ist 18-Fluor-Misonidazol, das von den Zellen aufgenommen wird und sie wieder verlässt – es sei denn, im Gewebe herrscht Sauerstoffmangel. Dann bleibt der Tracer in der Zelle gefangen, was sich über PET nachweisen lässt. „Um die Krebsbehandlung immer besser auf den einzelnen Patienten abzustimmen, testen wir in

klinischen Studien eine ganze Reihe weiterer PET-Tracer, damit wir den Therapeuten möglichst viel Information über die jeweilige Erkrankung zur Verfügung stellen können“, erläutert Ludwig Strauss das Forschungsvorhaben.





Bewegliche Ziele im Visier

„Jeder Patient, der im DKFZ bestrahlt wird, bekommt inzwischen eine bildgestützte Therapie“, erklärt Dr. Dr. Christian Thieke aus der Klinischen Kooperationseinheit Strahlentherapie. „Während der mehrwöchigen Bestrahlungsserie kontrollieren wir in der Regel jede Woche einmal die Lage des Tumors. Wenn kritische Strukturen in unmittelbarer Nähe liegen, sogar täglich. Dabei kann es sich ergeben, dass wir die Therapieplanung anpassen müssen.“ Per Computertomographie prüfen die Ärzte, ob der Tumor noch genau die Position einnimmt, die er vor dem Beginn der Strahlentherapie hatte.

Woran liegt es, dass Tumoren ihre Position verändern? Je nach Erkrankung kann dies verschiedene Gründe haben:

So kann der Patient abnehmen, sich das Tumolvolumen im Zuge der Bestrahlung verringern oder der Füllungsgrad von Blase oder Darm den Tumor verlagern – der klassische Fall bei Prostata Tumoren.

„Wir führen nicht nur Studien zur bildgesteuerten Therapie von Prostata Tumoren durch“,

berichtet der Arzt und Physiker, „sondern auch zu rückenmarksnahen Tumoren und Krebs im Kopf- und Halsbereich.“ Bei diesen Erkrankungen richten die Therapeuten den Strahl in die Nähe hochsensibler Bereiche, daher ist äußerste Vorsicht geboten. In engster Nachbarschaft liegen das Rückenmark oder die Spei-

Dr. Simeon Nill



cheldrüsen, deren Zerstörung schwerste Beeinträchtigungen für den Patienten bedeuten würde. Daher ist es umso wichtiger, vor der Bestrahlung auch geringfügige Lageverschiebungen des Tumors zu erfassen.

Was die Strahlentherapie in Zukunft leisten soll, erklärt Dr. Simeon Nill aus der Arbeitsgruppe von Professor Dr. Uwe Oelfke. „Unser Ziel ist, den Strahl der Tumorbewegung anzupassen, ihn also mitzuführen.“ Nill und Oelfke, die beide zur Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie gehören, waren an der Entwicklung von „ARTISTE“ beteiligt. „ARTISTE“, ein Linearbeschleuniger mit verschiedenen integrierten Bildgebungsoptionen, wurde eigens für die bildgesteuerte Therapie entwickelt. Auf der Basis der Bilddaten wird der Strahl mit Hilfe des „Multileaf-Kollimators“, einer Blende aus Schwermetalllamellen, an die Bewegung des Tumors angepasst. In umfangreichen Messungen an Phantomen untersuchen die Physiker derzeit, ob die errechnete Strahlendosis auch tatsächlich im Zielvolumen, dem Tumor, ankommt.

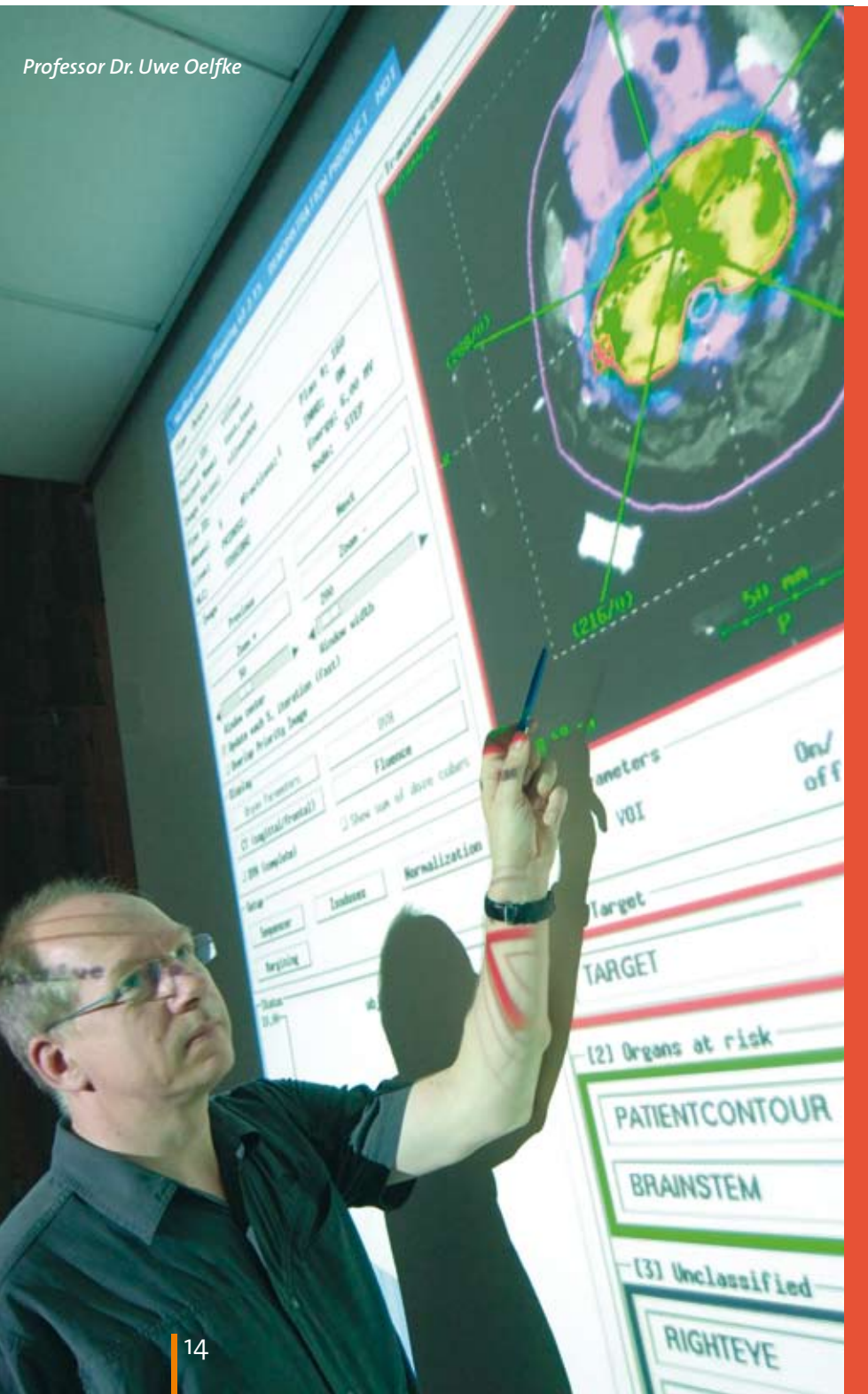
Die atembedingten schnellen und starken Bewegungen während der Bestrahlung von Lungentumoren bedeuten für die Physiker eine besondere Herausforderung. Inzwischen ist es möglich, die Tumorbewegung durch die schnelle Röntgenbildgebung „live“ mitzuverfolgen und das Bestrahlungsfeld sogleich anzupassen. Dies erfordert zwar eine enorme Rechenleistung, wird aber durch den guten Kontrast zwischen Tumor und gesundem Lungengewebe erleichtert. Die ersten Experimente mit einem „Lungenphantom“, das die physikalischen Eigenschaften des Gewebes imitiert, sind erfolgreich abgeschlossen. „Wenn wir mit dem Phantom weiterhin gute Ergebnisse erzielen“, so hofft Nill, „sind wir auf dem besten Weg hin zur echten bewegungsadaptierten Strahlentherapie.“



Dr. Dr. Christian Thieke, Annette Miltner

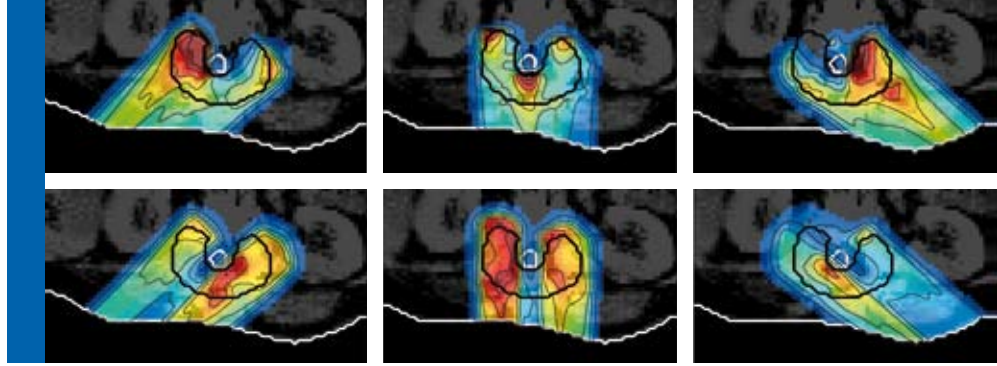
Ionenstrahlen schneller planen

Professor Dr. Uwe Oelfke



„Für die Planung einer Ionen-therapie ist etwa die 50-fache Rechenleistung nötig wie für eine vergleichbare Behandlung mit konventionellen Photonenstrahlen. Den Routinebetrieb in der Klinik kann ein solcher Aufwand ganz schön aufhalten“, erklärt Professor Dr. Uwe Oelfke. Der Physiker leitet den Themenbereich Adaptive Therapie/Ionen-therapie im Rahmen der Strategischen Allianz.

Bei einer „normalen“ Strahlen-behandlung mit Photonen, hochenergiereichen Röntgenstrahlen, werden das Bestrahlungsfeld mathematisch in kleine Flächen zerlegt und die Berechnung der erforderlichen Strahlendosis für jedes dieser Felder kalkuliert. Anders dagegen verläuft eine Behandlung mit elektrisch geladenen Teilchen, etwa Protonen oder Kohlenstoff-Ionen, die bisher nur in wenigen spezialisierten Zentren verfügbar ist. Hier wird der Tumor Schicht für Schicht behandelt. Magneten lenken den Teilchenstrahl, der etwa den Durchmesser eines Bleistifts hat, so aus, dass er seine zerstörerische Energie in jeder dieser gedachten Schichten Punkt für Punkt abgibt. „Wo wir für eine Photonentherapie etwa 200 bis 300 Einzelstrahlen berechnen müssen, sind es bei einer vergleichbaren Ionenbestrahlung rund 100.000 einzelne Berechnungen“, erklärt Oelfke. Oberstes Ziel bei der Entwicklung neuer Planungsalgorithmen ist für die DKFZ-Physiker



neben der Sicherheit daher die Geschwindigkeit, mit der ein neues Verfahren arbeitet.

Die ohnehin schon aufwändigen Planungen werden durch die Strahlenbiologie noch zusätzlich kompliziert. „Leider ist es nicht einfach so, dass umso mehr Tumorzellen sterben, je höher die verabreichte Strahlendosis ist. Dieser Zusammenhang ist nicht linear“, schränkt Dr. Jan Wilkens ein, der gemeinsam mit Uwe Oelfke die Planungsalgorithmen entwickelt. Hier muss zusätzlich die „relative biologische Wirksamkeit“ einkalkuliert werden, die neben der Art des behandelten Gewebes und der Strahlendosis auch davon abhängt, wie tief der Strahl ins Gewebe vordringt.

Die Physiker im Deutschen Krebsforschungszentrum konzentrierten sich zunächst auf Programme zur Planung von Protonentherapien. Im Rahmen eines Lizenz- und Kooperationsvertrags wurde Siemens die exklusive Nutzung dieser Softwaresysteme überlassen. Ein weiteres Projekt ist die Entwicklung einer Planungssoftware für die Behandlung von Tumoren im Kopfbereich mit Kohlenstoff-Ionen. Um den Ärzten die Planung solcher Partikeltherapien zu erleichtern, wurden die optimierten Berechnungen in „KonRad“ integriert: Diese inzwischen weltweit eingesetzte Software zur Bestrahlungsplanung wurde im Deutschen Krebs-

forschungszentrum für die Berechnung von intensitätsmodulierten Behandlungen mit Photonenstrahlen (IMRT) entwickelt – nun schließt sie auch die Planung von Ionentherapien ein. Ärzte sollen in Zukunft auf der ihnen vertrauten Benutzeroberfläche dem Tumor und umgebenden Risikostrukturen bestimmte Strahlendosen zuweisen können. Das Programm übernimmt automatisch die „inverse“, also von den Zielvorgaben ausgehende Planung des Partikelstrahls.

In Zukunft, davon gehen Uwe Oelfke und seine Kollegen aus, werden die Behandlungsmethoden noch komplizierter und damit der Bedarf an effizienter Therapieplanung immer größer. So könnten Tumoren etwa mit einer Kombination verschiedener Ionen behandelt werden – neben Kohlenstoff ist etwa der Einsatz von Helium- und Sauerstoff-Ionen denkbar. Oder Ärzte verordnen Photonentherapien mit einem zusätzlichen „Schuss“ Kohlenstoff-Ionen auf besonders aggressive Bereiche des Tumors, um die Heilungschancen ihrer Patienten zu verbessern.



Dr. Oliver Nix

DIROlab: Esperanto für die Bildgebung

„Man kann von den Ärzten nicht erwarten, dass sie erst ein halbes Informatikstudium absolvieren, um die ganze Information aus komplexen medizinischen Bilddaten zu gewinnen“, sagt Dr. Oliver Nix, Leiter der Arbeitsgruppe „Softwareentwicklung für integrierte Diagnostik und Therapie“. Der Physiker sieht seine Arbeit als Schnittstelle zwischen den Entwicklern neuer diagnostischer Verfahren und ihren Anwendern – den Radiologen und Strahlentherapeuten. „Unser Ziel ist eine intuitiv zu bedienende Software mit einer einheitlichen Benutzeroberfläche, die dem Arzt alle Diagnosedaten eines Patienten zugänglich macht: CT-, MRT- und PET-Bilder sowie die dazu gehörigen Auswertungen. In

beliebigen Schnittebenen und in der 3D-Darstellung.“

DIROlab heißt diese Vereinheitlichung aller Systeme DKFZ-intern. „DIRO“ steht dabei für „Diagnostic Imaging and Radiooncology“, das zentrale Forschungsthema der Strategischen Allianz zwischen Siemens und dem DKFZ. Oliver Nix gibt ein Beispiel, was DIROlab in der Praxis leisten soll: Für die Planung einer Therapie zeichnen Ärzte in eine CT-Aufnahme am Bildschirm die Konturen eines Tumors und der benachbarten Risikoorgane ein. Genau dieser Konturverlauf sollte nun auch in den entsprechenden PET-Bildern des Patienten sichtbar sein. Das ist bislang kaum möglich, denn unter den verschiedenen Auswertungsprogram-

men herrscht babylonische Sprachverwirrung: Die Daten, die ein CT ausspuckt, sind mit denen des PET-Scanners nicht kompatibel. DIROlab soll alles in eine einheitliche Sprache übersetzen, in eine Art Esperanto für die bildgebenden Verfahren.

DIROlab baut auf MeVisLab auf, einer Softwareplattform des Bremer Forschungsinstituts MeVis gGmbH. Die Software zeichnet sich durch ihren einfachen modularen Aufbau und durch die Möglichkeit aus, schnell neue Ideen einzubauen. „Wissenschaftler im DKFZ haben schon jede Menge Zeit und Energie investiert, um Programme zur automatisierten Datenauswertung für bestimmte diagnostische Fragestellungen zu entwickeln. Sie werden wenig genutzt, weil außer den Entwicklern selbst niemand richtig mit der Software umgehen kann“, erläutert Nix das Problem. Ein Beispiel dafür ist „CLARET“, ein Programm, das die Daten von MR-spektroskopischen Untersuchungen der Prostata auswertet und den Ärzten damit viel Fleißarbeit abnimmt (Seite 6). „CLARET“ ist nun in DIROlab integriert – so können alle Ärzte im Zent-

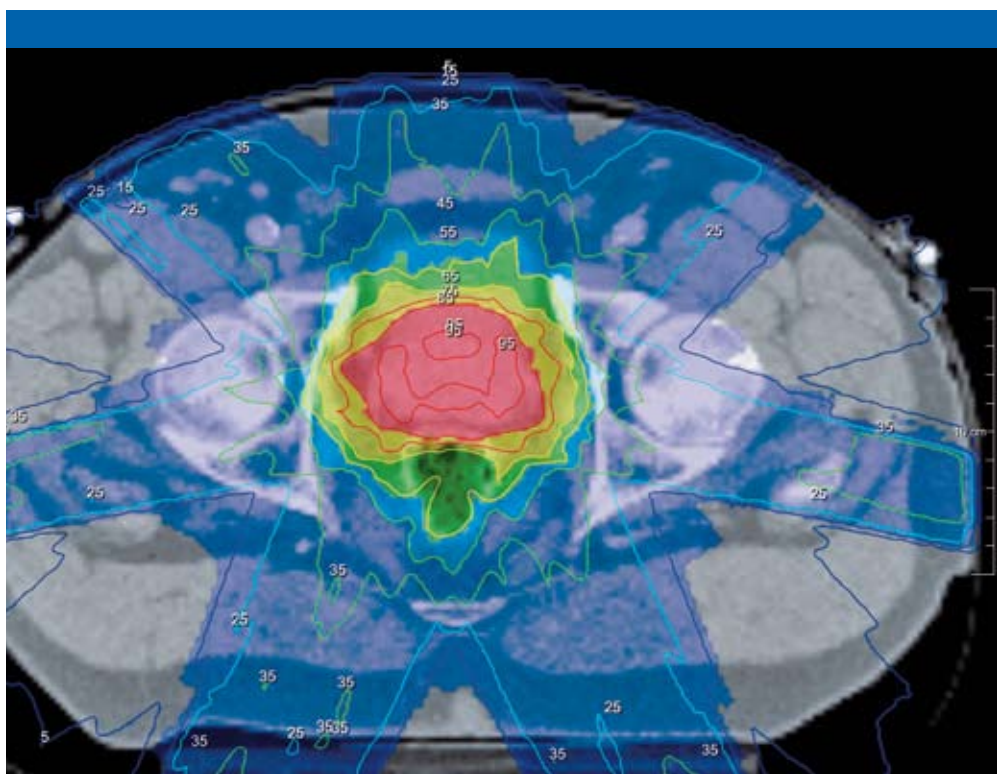
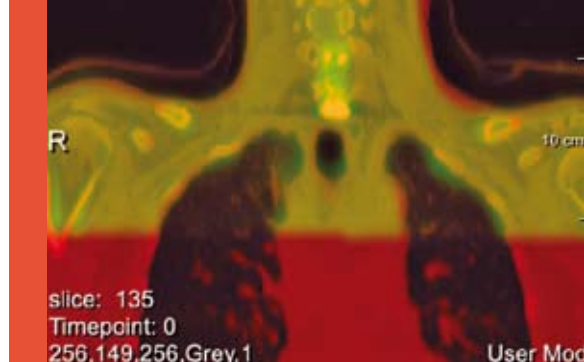
rum für integrierte Diagnostik und Therapie (IDTC) dieses nützliche Hilfsmittel ohne Zusatzausbildung anwenden.

Gerade im forschungsintensiven Umfeld des DKFZ mit einer Vielzahl an klinischen Studien spielt DIROlab seine ganze Stärke aus: Ohne dieses Werkzeug sind die riesigen Datensätze, die pro Patient bei den verschiedenen diagnostischen Untersuchungen anfallen, nur schwer erfassbar und vergleichbar.

Entscheidend ist auch, dass DIROlab mit anderen Systemen kommunizieren kann: So zum Beispiel mit PACS, dem Bildarchivierungssystem der Radiologen aus der Heidelberger Universitätsklinik, mit

denen die Wissenschaftler des IDTC eng kooperieren. Oder mit „VIRTUOS“, einer Software für die Therapieplanung aus dem DKFZ. Strahlentherapeuten können damit die errechnete Dosisverteilung in DIROlab sichtbar machen und mit Kontrolluntersuchungen aller Art abgleichen.

Oliver Nix fühlt sich im IDTC gut aufgehoben: „Durch die Strategische Allianz mit Siemens sind wir außergewöhnlich breit aufgestellt. Kaum irgendwo in Deutschland wird eine solche Vielfalt an bildgebenden Diagnoseverfahren eingesetzt wie im DKFZ. Deswegen trägt unsere Arbeit hier besonders dazu bei, den Ärzten und Wissenschaftlern das Leben zu erleichtern.“



Abteilung Radiologie

Abteilungsleiter:
Prof. Dr. Stefan Delorme
(komm.)

Das Ziel der Abteilung ist es, bildgebende Verfahren (Computer- und Magnetresonanztomographie, Ultraschall) für umfassende biomedizinische Analysen von Erkrankungen, insbesondere von Krebs, weiterzuentwickeln. Sobald ihr Einsatz sinnvoll erscheint, werden diese Verfahren Patienten angeboten und im Rahmen von Studien ausgewertet. Dabei gilt es zunächst, Tumoren in ihrer genauen Ausbreitung frühzeitig festzustellen. Tumoren und andere Gewebeveränderungen werden

Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie

Abteilungsleiter:
Prof. Dr. Dr. Wolfhard Semmler

Die Physiker und Radiologen der Abteilung verbessern vorhandene und etablieren neue Methoden für die Krebsdiagnostik. Ziel ist es, die diagnostische Aussagekraft der Verfahren zu erhöhen und dadurch die Grundlagen für eine individuelle Tumorthherapie und eine verbesserte lokale Tumorkontrolle zu schaffen. Dazu werden morphologische, funktionelle und molekulare Parameter mit bildgebenden Verfahren, etwa der Computer-, Magnetresonanztomographie- und Positronenemissions-Tomographie (PET) genutzt.

Abteilung Radiopharmazeutische Chemie

Abteilungsleiter:
Prof. Dr. Michael Eisenhut

Die Abteilung sucht und entwickelt Wirkstoffe, die spezifisch an Tumorzellen binden oder gezielt von diesen aufgenommen werden. Diese Substanzen werden mit radioaktiven Isotopen markiert und dienen als Sonden für bildgebende Verfahren der Nuklearmedizin. Die wichtigsten Methoden für die Bildgebung durch solche Radiopharmaka sind die Positronenemissionstomographie (PET) und die Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT).

Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie

Abteilungsleiter:
Prof. Dr. Wolfgang Schlegel

Die Strahlentherapie ist nach der Chirurgie die erfolgreichste und am häufigsten eingesetzte Behandlungsform bei Krebserkrankungen. Über 50 Prozent aller Patienten mit bösartigen Tumoren werden heute bereits mit Strahlen behandelt.

Die Abteilung konzentriert sich auf die Verbesserung von Verfahren, bei denen die Verteilung der Strahlenwirkung genau dem Tumorumfang angepasst wird. Zu den erfolgreichen Entwicklungen gehören

Klinische Kooperations-einheit Strahlentherapie

Abteilungsleiter:
Prof. Dr. Dr. Peter Huber

Die Kooperations-einheit ist ein gemeinsames Projekt des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg. Ziel ist es, physikalisch-technische und biologische Verfahren, die im Krebsforschungszentrum entwickelt wurden, möglichst schnell zum Nutzen des Patienten einzusetzen. Die zentrale Aufgabe ist dabei, mit Therapiestudien der Phase I und II die Sicherheit und Zuverlässigkeit der neuentwickelten Behandlungsverfahren zu prüfen.

Klinische Kooperations-einheit Nuklearmedizin

Abteilungsleiter:
Prof. Dr. Uwe Haberkorn

Die Kooperations-einheit ist ein gemeinsames Projekt des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg. Die enge Kooperation mit dem Universitätsklinikum sowie mit der Abteilung Radiochemie und Radiopharmakologie im DKFZ bietet optimale Bedingungen für eine Kombination von Methoden der Grundlagenforschung mit nuklearmedizinischen Methoden.

Die Abteilungen im Deutschen Krebsforschungszentrum kooperieren eng mit der Abteilung für Radioonkologie (Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus) und der Abteilung für Radiologie (Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor) des Univer-

funktionell und biologisch anhand von Blutversorgung, Stoffwechsel, Sauerstoffgehalt, Bewegung und molekularen Mechanismen charakterisiert. Dieses Wissen ermöglicht es, eine Therapie individuell gezielt auszuwählen und zu planen, den Krankheitsverlauf vorherzusagen und den Therapieerfolg zu beurteilen. Neben den klinisch ausgerichteten Projekten führt die Abteilung eine Vielzahl experimenteller und präklinischer Studien durch.



mographie (PET), erfasst. Diese Daten werden für die Primärdiagnostik, für die individuelle Behandlungsplanung sowie für die Beurteilung der Therapie während und nach der Behandlung herangezogen. Zwei neue, vielversprechende Arbeitsgebiete der Abteilung sind die molekulare Diagnostik und die interventionelle MRT.



Die Radiopharmaka, die mit einem Zyklotron hergestellt werden, liefern Information über die Funktion und Morphologie von Organen und Tumoren, über pathologische Veränderungen und die Durchblutung von Geweben, über die Verteilung und Verfügbarkeit von Wirkstoffen sowie über den zeitlichen Verlauf von Therapien.



unter anderem die dreidimensionale Strahlentherapieplanung, die intensitätsmodulierte Therapie (IMRT) mit der dazugehörigen inversen Planung und die Planungsoptimierung für die Therapie mit Protonen und Kohlenstoff-Ionen. Außerdem entwickeln die Forscher Techniken, um Lageveränderungen der bestrahlten Gewebe während der Therapie zu erfassen und zu kontrollieren.



Darüber hinaus untersucht die Abteilung die Wirkung der Kombination von Strahlentherapie mit neuen, gezielt entwickelten Krebsmedikamenten wie etwa Hemmstoffen gegen die Neubildung von Blutgefäßen.



Eines der zentralen Ziele der Abteilung ist die Entwicklung und Anwendung nuklearmedizinischer Verfahren zur Diagnostik und Therapie maligner Tumoren. Gesucht werden Tracer, die je nach verwendetem Isotop sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie eingesetzt werden können.



sitätsklinikums Heidelberg. Im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg wurde eine gemeinsame F&E-Plattform für Bildgebung und Strahlentherapie etabliert.

Die Partner der Strategischen Allianz



Die Mitarbeiter im *Deutschen Krebsforschungszentrum* haben ein gemeinsames Ziel: die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu erforschen und Risikofaktoren für Krebserkrankungen zu erfassen. Aus den Ergebnissen dieser grundlegenden Arbeiten sollen neue Ansätze zur Vorbeugung, Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen entwickelt werden. Das Deutsche Krebsforschungszentrum wurde 1964 in Heidelberg als Stiftung des öffentlichen Rechts des Landes Baden-Württemberg gegründet. Im Zentrum arbeiten derzeit über 2000 Mitarbeiter, darunter über 970 Wissenschaftler – Mediziner, Biologen, Chemiker, Physiker, Informatiker, Ingenieure und Mathematiker – im interdisziplinären Ansatz.

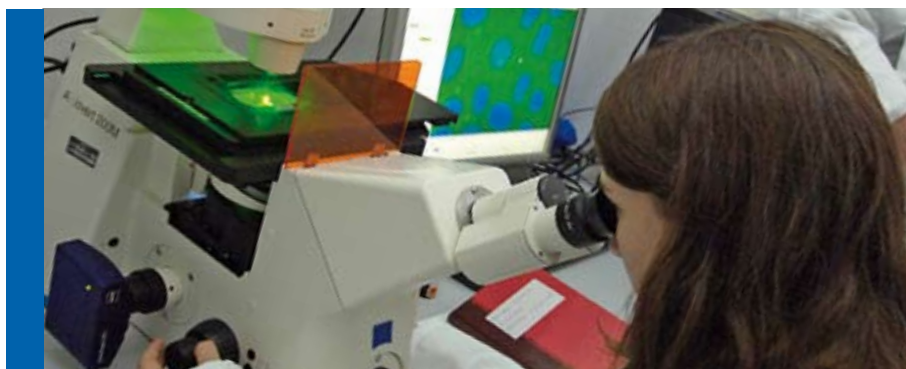
In Zusammenarbeit mit:

Das gemeinnützige Bremer Forschungs- und Entwicklungszentrum *MeVis Research* beschäftigt sich seit seiner Gründung 1995 mit klinischen Fragestellungen in der Diagnostik und Therapie. Zentrale Forschungsbereiche sind Tumorerkrankungen an allen wesentlichen Organen sowie Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, der Leber, der Lunge und des Gehirns. MeVis Research entwickelt workflow-orientierte Softwareassistenten zur Visualisierung und Analyse medizinischer Bilddaten in Kooperation mit klinischen und industriellen Partnern weltweit. Rund 40 Wissenschaftler forschen an neuen Lösungen für die Gesundheitswirtschaft.

Die wissenschaftlichen Abteilungen des Zentrums sind sieben Forschungsschwerpunkten zugeordnet: Zell- und Tumorbioogie, Funktionelle und Strukturelle Genomforschung, Toxikologie und Krebsrisikofaktoren, Tumormimmunologie, Bildgebung und Radioonkologie, Infektionen und Krebs, Translationale Onkologie. Das Deutsche Krebsforschungszentrum ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren und der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg finanziert.

Informationstechnologie und Systemintegration. Mit seinen Akquisitionen in der Labordiagnostik ist Siemens Healthcare das erste voll integrierte Diagnostik-Unternehmen, das Bildgebung und Labordiagnostik, Therapielösungen und medizinische Informationstechnologie miteinander verbindet und um Beratungs- und Serviceleistungen ergänzt.

Siemens Healthcare bietet Lösungen für die gesamte Versorgungskette unter einem Dach – von der Prävention und Früherkennung über die Diagnose bis zur Therapie und Nachsorge. Zusätzlich ist Siemens der Weltmarktführer bei innovativen Hörgeräten.



Siemens Healthcare ist weltweit einer der größten Anbieter im Gesundheitswesen. Das Unternehmen versteht sich als medizinischer Lösungsanbieter mit Kernkompetenzen und Innovationsstärke in diagnostischen und therapeutischen Technologien sowie in der Wissensverarbeitung einschließlich

Das Unternehmen beschäftigt weltweit rund 49.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und ist in über 130 Ländern präsent. Im Geschäftsjahr 2007 (bis 30. September) erzielte Siemens Healthcare einen Umsatz von 9,85 Mrd. Euro sowie einen Auftragseingang von 10,27 Mrd. Euro. Das Bereichsergebnis betrug 1,32 Mrd. Euro.



Impressum

Herausgeber

Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft

Text und Redaktion

Dr. Sibylle Kohlstädt
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit,
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
presse@dkfz.de
www.dkfz.de

Bild- und Layoutkonzept, Satz

Dagmar Anders, Different Arts,
www.different-arts.de

Druck

CITY-DRUCK HEIDELBERG

© Deutsches Krebsforschungszentrum 2008

Alle Rechte vorbehalten

Bildnachweis

Titel, U2: C. Thieke; S. 1: O. Nix (links), N. Schuster (rechts); S. 2: L. Strauss; S. 3: Y. de Andres (links), C. Thieke (2. v. rechts), Rest: T. Schwerdt; S. 4, S. 5 unten, S. 6, 9, 11 bis 16, 20 oben, U3: T. Schwerdt; S. 5 oben: J. Dinkel; S. 7: C. Zechmann; S. 8: N. Schuster; S. 10, S. 11 unten: L. Strauss; S. 15: U. Oelfke; S. 17: O. Nix; S. 19: Y. de Andres, außer ganz unten: Medienzentrum, Universitätsklinikum Heidelberg; S. 20 unten: Y. de Andres.