



#### Liebe Leserinnen und Leser,

was Wilhelm Conrad Röntgen im November 1895 in einem Würzburger Labor entdeckte, sollte wenig später zwei der größten Fortschritte in der Krebsmedizin ermöglichen. Er fand eine später nach ihm benannte Strahlenart, die den Körper durchdrang und mit deren Hilfe sich Bilder aus dem Inneren des Menschen erzeugen ließen.

Heute kommt jeder Krebspatient mit der Bildgebung in Berührung. Der Blick in den Körper zählt zu den wichtigsten Voraussetzungen für eine effektive Therapie: Wo lässt sich eine Gewebeprobe entnehmen? Wie ausgedehnt ist der Tumor? Haben sich bereits Metastasen gebildet? Bildgebende Verfahren ermöglichen es anschließend auch, den Verlauf der Behandlung zu beobachten. Dass heute moderne Techniken wie die Computertomografie oder die Magnetresonanztomografie in der Onkologie ein nicht wegzudenkender Bestandteil der Behandlungs- und Monitoringstrategie sind, ist nicht zuletzt Forschern des DKFZ zu verdanken, die dafür wichtige Grundlagen schufen.

Bereits wenige Jahre nach Röntgens Entdeckung erkannten die Wissenschaftler eine weitere Eigenschaft der Strahlen: Sie schaden schnell wachsenden Geweben und können daher zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden. Die Strahlentherapie hat sich in der Folge als eine der wichtigsten Säulen der Krebsmedizin etabliert. Und auch sie hat sich in den letzten Jahrzehnten enorm weiterentwickelt. Es waren ebenfalls DKFZ-Forscher, die maßgeblichen Anteil daran hatten, dass die Behandlung inzwischen mit größter Präzision erfolgen kann. Doch die Entwicklung ist damit längst noch nicht abgeschlossen. Wir zeigen in dieser Ausgabe, welche neuen Ziele Radioonkologen, Radiologen, Nuklearmediziner und Radiopharmazeuten gemeinsam mit Datenwissenschaftlern und Experten weiterer Fachrichtungen im DKFZ verfolgen.

Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen

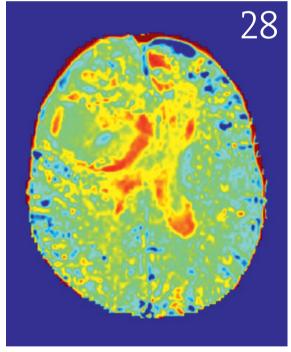


### Inhalt

- 4 Abteilungsporträt: Die Strahlen ins Ziel führen
- 8 Unter einem Dach
- 10 Fährte zum Tumor
- 13 Spenden: Ein sinnvolles Geschenk
- 14 Interview: "Stetig nach oben"
- 18 Kleine Teilchen große Wirkung
- 19 NCT: Erfolg erfordert Ausbau
- 20 Interview: Starke Magneten für detailreiche Bilder
- 23 Meilensteine für die Strahlentherapie
- 24 KID: Mit Strahlen gegen Krebs
- 26 Der Blick in den Körper
- 28 Was moderne MRT-Methoden über Krebs verraten
- 32 DKTK: Strahlentherapie nach Maß
- 34 Preise
- 35 Impressum







4

#### **ZIELGENAU BESTRAHLEN**

Um einen Tumor effektiv und mit möglichst wenig Nebenwirkungen bestrahlen zu können, muss man ihn so exakt wie möglich lokalisieren – idealerweise im Moment der Bestrahlung. 10

#### **FÄHRTE ZUM TUMOR**

Radiotracer sind die Spurensucher der Nuklearmedizin. Sie sollen dabei helfen, versteckte Tumoren sichtbar zu machen und zielgenau zu bekämpfen. 20

#### **MIT STARKEN MAGNETEN**

Mit der Ultra-Hochfeld-MRT lassen sich selbst kleinste anatomische Strukturen darstellen. Und sogar Einblicke in die Funktion von Organen sind möglich.



s ist die Vielfalt der Themen in Kombination mit der klinischen Anwendung, die mich an der Medizinphysik fasziniert", erklärt Oliver Jäkel, der im DKFZ die Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie leitet. Rückblickend nennt er es daher einen Glücksfall, dass sein Weg ihn in diese Disziplin geführt habe. Jäkel promovierte in Erlangen auf dem Gebiet der theoretischen Teilchenphysik. "Das war wahnsinnig spannend – aber auch frustrierend, so fernab von einer Anwendung." Eine Stelle in einem Pilotprojekt zur Therapie von Tumorpatienten am GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung in Darmstadt kam ihm da gerade recht: Teilchenphysik konkret und sinnvoll eingesetzt. Ins DKFZ kam Jäkel 1994, zunächst als Postdoc in der Abteilung von Wolfgang Schlegel. Später leitete er dort die Arbeitsgruppe Schwerionentherapie. 2014 übernahm er schließlich die Nachfolge Schlegels als Leiter der Abteilung.

Diese sei vergleichsweise groß, erzählt Jäkel, was daran liege, dass die Mitarbeiter in ganz unterschiedlichen Bereichen arbeiteten. Mehrheitlich besteht die Abteilung aus Naturwissenschaftlern unterschiedlicher Disziplinen. Es ist aber zum Beispiel auch eine mechanische Werkstatt angegliedert, wo unter anderem Zubehör für die Bestrahlungsgeräte und eigene Entwicklungen für die Therapie hergestellt werden. Auch Medizinphysikexperten, die an der Therapieplanung von Studienpatienten beteiligt sind, arbeiten in der Abteilung. Sie kooperieren dazu mit der von Jürgen Debus geleiteten Klinischen Kooperationseinheit Strahlentherapie. Gemeinsam mit Debus, der zudem Ärztlicher Direktor am Universitätsklinikum Heidelberg und Direktor am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg ist, leitet Jäkel das Heidelberger Institut für Radioonkologie (HIRO). Dieses soll die Kräfte am Standort Heidelberg bündeln und damit den Fortschritt in der Strahlentherapie beschleunigen.

Vor Beginn der Therapie ermitteln Ärzte meist mithilfe einer Computertomografie (CT) die Lage und Ausdehnung des Tumors. Anhand dieser und weiterer klinischer Informationen optimieren Physiker dann die Strahlungsparameter wie Dosisverteilung und Bestrahlungsrichtung. Während des Behandlungszyklus dienen weitere CT-Aufnahmen dazu, die Lage des Tumors zu kontrollieren. "Zwar werden damit bereits heute gute Erfolge erzielt, gleichwohl ist auf den Bildern der Tumor in der Regel nicht detailliert zu erkennen", so Jäkel. Und aufgrund der Strahlenbelastung, die beim CT auftritt, können die Ärzte nicht beliebig viele Aufnahmen machen. Da sich Tumoren manchmal sehr rasch verändern, ist das ein Problem. Hinzu kommt, dass der Patient während der Behandlung nicht vollkommen regungslos verharren kann: "Alleine durch die Atmung können sich Tumoren im Brustkorb oder im Bauchraum um mehrere Zentimeter bewegen."

#### Nebenwirkungen reduzieren

Aus diesen Gründen wird zusätzlich zum vorab definierten Tumorvolumen umliegendes, gesundes Gewebe bestrahlt. So stellen die Mediziner sicher, dass sie den Tumor in seiner gesamten Ausdehnung treffen. Für Jäkel ist diese Situation unbefriedigend: "Es wäre hilfreich, wenn man während der Therapie zu jedem Zeitpunkt wüsste, wie genau der Tumor aussieht und wo er sich exakt befindet." Denn dann ließe sich die Bestrahlung von gesundem Gewebe minimieren und gleichzeitig die Dosis weiter erhöhen. Die Therapie wäre effizienter und hätte weniger Nebenwirkungen. Die Bestrahlungstechnik könnte dies schon heute leisten: "Man kann mittlerweile etwa auf einen Millimeter genau bestrahlen", so Jäkel. Was fehlt, sind die nötigen Informationen über die exakte Position des Tumors. Und genau das versuchen die Forscher zu ändern.



Mit moderner Bestrahlungstechnik lässt sich ein Tumor millimetergenau treffen. Oliver Jäkel und sein Team arbeiten daran, dass die Geräte die dafür nötigen Informationen über die Lage und Form des Tumors erhalten.

Die Medizinphysikexpertin Andrea Schwahofer arbeitet beispielsweise daran, auch während der Bestrahlung Informationen über die Lage des Tumors zu gewinnen. Dazu möchte sie Ultraschall nutzen – ein Verfahren, das im Gegensatz zur Computertomografie ohne ionisierende Strahlung auskommt. Der Arzt führt dazu eine Sonde über die Haut des Patienten. "Dabei muss der Druck genau passen. Bereits feine Unterschiede in der Stärke bewirken große Änderungen in der Bildqualität", erklärt Schwahofer. So müsse beispielsweise die Bewegung der Bauchdecke kompensiert werden, die durch das Atmen entsteht. Ein Arzt kann sich jedoch während der Behandlung aufgrund der Strahlenbelastung nicht in unmittelbarer Nähe des Patienten aufhalten.

Schwahofer und ihre Kollegen planen daher, einen ferngesteuerten Ultraschall-Roboter einzusetzen. Diesen soll der Arzt mithilfe eines Joysticks aus dem Nebenraum steuern können. "Die feinjustierte Steuerung des Roboters wird aber erst in ein paar Jahren einsatzfähig sein", so Schwahofer. Das liege unter anderem daran, dass man eine sichere Anwendung des Roboters am Patienten garantieren müsse. Zunächst testen die Forscher das Verfahren deshalb an sogenannten Phantomen, die die Medizintechnik-Ingenieure der Abteilung selbst herstellen. Das Material und die Form der Phantome bilden bestimmte Eigenschaften von Gewebe oder Organen nach, sodass sich damit untersuchen lässt, wie die Strahlung darauf wirkt.

Gemeinsam mit Kollegen des Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrums (HIT) arbeitet Schwahofer noch an einem anderen Ansatz: Drei Kameras zeichnen die Lage und Atembewegung des Patienten während der Behandlung auf. Damit erhalten die Kliniker präzise Informationen über die Position des zu bestrahlenden Tumors. Mit einer robotergesteuerten Liege bringen sie den Patienten dann millimetergenau in Position, sodass die Strahlung das Krebsgewebe möglichst exakt trifft.

Viel Hoffnung setzt man in der Abteilung auf ein Kombinationsgerät aus Magnetresonanztomografie (MRT) und Bestrahlungsgerät, den MR-Linac. "Vor zehn Jahren dachte man noch, das sei technisch gar nicht möglich", erinnert sich Jäkel. Doch nun befindet sich eines der ersten MR-Linac-Geräte am Universitätsklinikum Heidelberg und wird dort bereits erprobt, vorwiegend im Rahmen klinischer Studien. Das Gerät liefert Aufnahmen des Tumors während der Strahlentherapie. Wie Ultraschall kommt auch die MRT ohne zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten aus. Daher können Ärzte mit dem MR-Linac immer wieder aktuelle Bilddaten aufnehmen und die Therapie an die Situation am Behandlungstag anpassen. So erfasst das Hybridgerät beispielsweise, ob der Tumor während der Therapie bereits kleiner geworden ist oder ob sich seine Lage verändert hat. "Wir werden aber noch einige physikalische und technische Aufgaben zu lösen haben, um das enorme Potenzial dieser neuen Technologie optimal einsetzen zu können", so Jäkel. So sollen zukünftig leistungsstarke Algorithmen das System noch schneller machen.

#### Algorithmen zur Strahlungsoptimierung

Bereits heute optimieren Computerprogramme die Therapie. Sie analysieren die Daten und passen die Bestrahlungsparameter entsprechend an. In Jäkels Abteilung entwickelt ein Team um den Physiker Niklas Wahl solche Algorithmen und setzt dabei auf mathematische Modellierungen. Die wichtigste Entwicklung des Teams ist das Open-Source-Programm MatRad, mit dem sich die Bestrahlung anhand eines CT-Bildes des Tumors simulieren und dadurch besser planen lässt: "Insgesamt hat man dabei mehrere tausend freie Parameter. Daher ist das eine ziemlich komplexe Angelegenheit, die sich nicht mehr ohne Hilfe des Computers lösen lässt", sagt Wahl. Das liegt unter anderem daran, dass sich die einzelnen Teilstrahlen des gesamten Strahlenbündels getrennt voneinander anpassen lassen.

Mittlerweile sei MatRad zu einer sehr großen Plattform angewachsen, so Wahl. Nicht nur das Team selbst, sondern auch viele Forschergruppen und Kliniken weltweit setzen es zu

Forschungszwecken ein. So basiert die Software nicht nur auf eigenen Ideen aus der Abteilung, sondern auch externe Beiträge werden kontinuierlich integriert.

Irgendwann – so die Idee – sollen Algorithmen die Echtzeit-Aufnahmen direkt analysieren und mit diesen Informationen die Strahlenparameter unmittelbar optimieren. Damit das funktioniert, müssen große Datenmengen verarbeitet werden. Doch Jäkel ist optimistisch: "Die Entwicklung im Bereich des maschinellen Lernens und der Künstlichen Intelligenz, die sich im Moment abzeichnet, wird diesem Ansatz einen enormen Entwicklungsschub verleihen."

// Janosch Deeg





- 1 Andrea Schwahofer arbeitet an Verfahren, mit deren Hilfe sich die Position des Tumors auch während der Bestrahlung ermitteln lässt.
- 2 Niklas Wahl (links) und sein Team entwickeln Algorithmen. Sie sollen es ermöglichen, die Bestrahlung anhand eines CT-Bildes des Tumors zu simulieren.

## UNTER EINEM DACH

Das neue Forschungszentrum für Bildgebung und Radioonkologie des DKFZ ist ganz auf die Bedürfnisse patientennaher interdisziplinärer Forschung zugeschnitten: Wissenschaftler und Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen arbeiten hier zusammen, um bildgebende Verfahren zu verbessern und noch wirksamere und präzisere Strahlentherapien zu entwickeln

ie Entscheidung, ein neues Gebäude für die Radiologie zu bauen, sei vor etwa zehn Jahren gefallen, erläuterte Josef Puchta, bis November 2019 Kaufmännischer Vorstand des DKFZ, anlässlich der Einweihung des neuen Zentrums. Der Gebäudetrakt, den die DKFZ-Radioonkologen zuvor etwa vier Jahrzehnte lang genutzt hatten, ließ sich nicht mehr auf den erforderlichen technischen Stand bringen. Nach rund vierjähriger Bauzeit konnten jetzt rund 450 DKFZ-Mitarbeiter ihre neuen Arbeitsplätze beziehen. "Das DKFZ verfügt nun über eines der weltweit modernsten Gebäude in diesem Forschungsbereich", so Puchta. "Es ist zukunftsorientiert und flexibel konzipiert, sodass wir angesichts immer kürzerer Innovationszyklen in der Wissenschaft auf veränderte Nutzungsanforderungen reagieren können." Zudem habe man mit den Möglichkeiten, die das neue Gebäude bietet, auch einen Anziehungspunkt für die besten Köpfe aus der ganzen Welt geschaffen.

Bildgebung, Nuklearmedizin und Strahlentherapie zählen zu den wichtigsten Werkzeugen der Krebsmedizin. "Mit dem neuen Forschungszentrum für Bildgebung und Radioonkologie steht Ärzten und Wissenschaftlern nun die nötige Infrastruktur zur Verfügung, um neue diagnostische und therapeutische Verfahren zu entwickeln", so Michael Baumann, der Vorstandsvorsitzende des DKFZ. Er erläuterte, dass zahlreiche radiologische Technologien, die heute weltweit in nahezu jedem Krankenhaus zum Einsatz kämen, maßgeblich von Wissenschaftler des DKFZ mitentwickelt worden seien. "Zukünftig werden sich die radiologischen Fächer noch stärker mit anderen Disziplinen verzah-

nen. So wird etwa der Einfluss der Datenwissenschaften in den kommenden Jahren weiter wachsen", so Baumann. All das spiegelt sich in dem neuen Gebäude wieder. Auf medizinische Bildverarbeitung speziali-

sierte Informatiker entwickeln hier Methoden der Künstlichen Intelligenz, um die in den Bildern kodierten Informationen systematisch und automatisiert auszuwerten. Strahlenbiologen erforschen, welche Tumorzellen sich durch welche Art der Bestrahlung besonders effizient bekämpfen lassen. Auf dieser Basis können Radioonkologen und Nuklearmediziner schließlich zielgenauere und wirksamere Strahlentherapien entwickeln.

Der Neubau soll jedoch nicht nur den Bedürfnissen der Wissenschaftler gerecht werden, sondern auch den Ansprüchen der Patienten, die dort an klinischen Studien teilnehmen werden. So gibt es unter anderem große und offen gestaltete Wartezonen. "Das Gebäude bietet optimale Bedingungen, um klinische Studien durchzuführen", sagte Baumann. Dies geschehe in enger Zusammenarbeit sowohl mit dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg als auch mit dem neuen DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim.

Zu den zahlreichen Gästen des Festaktes zählte auch Veronika von Messling, Ministerialdirektorin im Bundes-





forschungsministerium und Vorsitzende des DKFZ-Kuratoriums. Sie bezeichnete das Gebäude als "ein Stück Zukunft". Es werde dazu beitragen, Krebs als eine der größten medizinischen Herausforderungen unserer Zeit zu bekämpfen und neue Behandlungsansätze möglichst schnell den Patienten zugutekommen zu lassen.

"Mit dem Forschungszentrum für Bildgebung und Radioonkologie wird Heidelbergs führende Position in der medizinischen Forschung weiter gestärkt", freute sich Eckart Würzner, der Oberbürgermeister der Stadt Heidelberg, in seiner Ansprache.

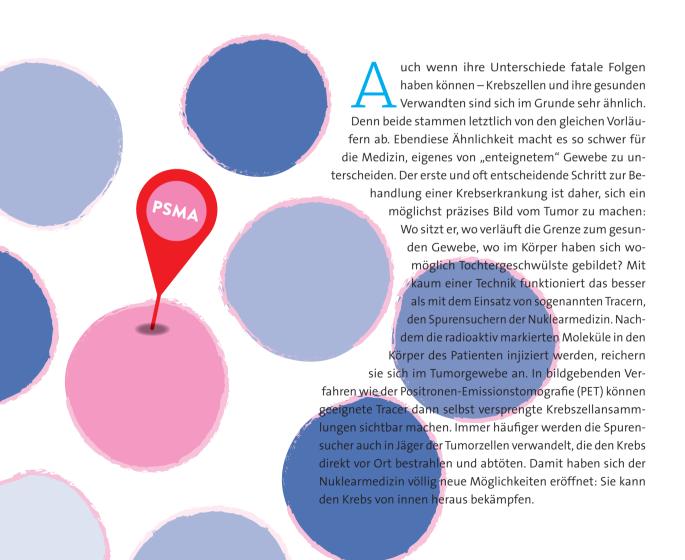
Der Neubau des Forschungszentrums für Bildgebung und Radioonkologie umfasst ein Investitionsvolumen von insgesamt 45 Millionen Euro. "Wir danken Bund, Land und der Helmholtz-Gemeinschaft für ihre großzügige Unterstützung des Bauvorhabens", sagte Josef Puchta. Ein besonderer Dank der DKFZ-Vorstände galt auch der Dieter Morszeck-Stiftung. Mit ihrer Förderung ermöglichte sie die Beschaffung einiger hochmoderner Geräte für das radiologische Forschungszentrum.



V.l.n.r.: Architekt Hanno Chef-Hendriks, die DKFZ-Vorstände Michael Baumann und Josef Puchta, die Vorsitzende des Kuratoriums des DKFZ, Ministerialdirektorin Veronika von Messling, Dieter Morszeck, dessen Stiftung die Beschaffung von Großgeräten für das Zentrum ermöglichte, Heidelbergs Oberbürgermeister Eckart Würzner, Thomas Morszeck und Heinz-Peter Schlemmer, Leiter der Abteilung Radiologie im DKFZ.

# FÄHRTE ZUMTUMOR

Die Nuklearmedizin erlebt dank spektakulärer Forschungserfolge eine Renaissance. Die größten Hoffnungen richten sich auf Methoden, mit denen Mediziner versteckte Tumoren aufspüren und zielgenau bekämpfen können.



Wenn von Strahlenbehandlung bei Krebs die Rede ist, meinen Mediziner meistens die Bestrahlung eines Tumors von außen. Aber so erfolgreich der Ansatz auch ist: Die Strahlung kann dabei auch gesundes Gewebe schädigen, weil sie oft weite Strecken durch den Körper zurücklegen muss, bevor sie zum Krebs gelangt. Schwierig wird es insbesondere dann, wenn sich bereits zahlreiche Metastasen im Körper gebildet haben. Dann ist eine Bestrahlung von außen in vielen Fällen zwecklos und unter Umständen sogar zu gefährlich.

Neu ist diese Idee einer zielgerichteten Endoradiotherapie, der Anwendung "therapeutischer Tracer", indes nicht. Schon Ende der 1930er-Jahre wurden die ersten Schilddrüsenkrebspatienten mit radioaktivem Iod-131 behandelt. Da sich Iod in der Schilddrüse anreichert, aus dem übrigen Körper jedoch rasch ausgeschieden wird, bleibt die Strahlung auf exakt den Ort beschränkt, wo sie wirken soll. "Das war im Grunde der Beginn der radiopharmazeutischen Theragnostik", sagt Klaus Kopka, ehemaliger Leiter der Abteilung Radiopharmazeutische Chemie am DKFZ und seit Novemer Direktor des Instituts für Radiopharmazeutische Krebsforthung am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR).

ber Direktor des Instituts für Radiopharmazeutische Krebsforschung am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR). Denn die Strahlung verschiedener Radio-lod-Isotope konnte sowohl für die Diagnose – die Abbildung der Erkrankung in der Schilddrüse – genutzt werden als auch als Therapeutikum zur Zerstörung der Krebszellen dienen – bis heute.

#### Besondere Merkmale der Krebszellen

Auf andere Tumorerkrankungen ließ sich dieses Prinzip allerdings lange Zeit kaum übertragen. Erst seit Biologen und Chemiker immer mehr Moleküle identifizieren, die ausschließlich oder zumindest überwiegend von Krebszellen gebildet werden, können die Spürhunde der Nuklearmedizin auf deren Fährten gesetzt werden.

Ein besonders eindrucksvolles jüngeres Beispiel dafür ist ein Protein auf der Zellmembran von Prostatakrebszellen, das Prostata-spezifische Membranantigen, kurz PSMA. "Es ist vor allem in fortgeschrittenen Stadien des Prostatakarzinoms

hochreguliert, das heißt, es ist auf Krebszellen viel häufiger zu finden als auf gesunden Zellen", sagt Kopka. PSMA markiert somit gewissermaßen die Krebszellen. Kopkas Vorgänger Michael Eisenhut und der Biotechnologe Matthias Eder entwickelten ein Molekül, das an PSMA – und nur an PSMA – bindet. Zusätzlich koppelten sie dieses PSMA-11 genannte Molekül mit dem schwach radioaktiv strahlenden Atom Gallium-68. Es strahlt Positronen ab, die ein PET-Scanner detektieren kann. Weil PSMA-11 fast nur an den Krebszellen haften bleibt, aus dem übrigen Körper aber sehr schnell entfernt wird, leuchtet nur der Tumor im PET-Scanner auf. "Das Besondere ist, dass PSMA-11 nach der Injektion in die Blutbahn nicht nur selektiv an die Krebszellen bindet, sondern sogar in die Tumorzellen transportiert wird", sagt Eder, der inzwischen an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg eine Professur des Deutschen Krebskonsortiums (DKTK) angetreten hat. In den Zellen bleiben die Tracer gerade so lange, um besonders scharfe Bilder vom Krebs zu liefern, bevor auch sie wieder ausgeschieden werden. "Damit werden selbst Mikrometastasen überall im Körper des Patienten sichtbar gemacht", ergänzt Eder. Eine Leistung, an der selbst beste Computer- oder Magnetresonanztomografen mitunter scheitern.

In ersten klinischen Studien konnten die Forscher bereits zeigen, dass sich das radioaktiv markierte PSMA-11 grundsätzlich eignet, um Tumoren der Prostata und deren Metastasen zu erkennen. Doch es sind noch weitere klinische Prüfungen notwendig. Im Jahr 2017 startete Klaus Kopka gemeinsam mit seinem Kollegen Frederik Giesel, Nuklearmediziner am Universitätsklinikum Heidelberg, eine vom DKTK finanzierte Studie der Phasen I/II. Sie soll nicht nur die Sicherheit des PSMA-Verfahrens untersuchen, sondern auch zeigen, wie zuverlässig und präzise sich Prostatakrebs mithilfe der neuen Methode diagnostizieren lässt. Mehr als 170 Patienten konnten an den

teilnehmenden Zentren bisher in die Studie eingeschlossen werden. Die Ergebnisse sollen im kommenden Jahr ausgewertet und veröffentlicht werden.

Doch die Forscher verfolgen noch ein weiteres Ziel: Mit der Hilfe eines Moleküls, das zwischen gesunden und bösartigen Zellen unterscheiden kann, ließen sich Krebszellen möglicherweise

nicht nur sichtbar machen, sondern auch gezielt zerstören. Der Gedanke, den Positronenstrahler Gallium-68 gegen ein Radionuklid mit intensiverer Strahlung auszutauschen, lag somit auf der Hand. Eisenhut, Eder, Kopka sowie die Radiochemikerin Martina Benešová entwickelten eine neue Variante des Binde-Moleküls, die sie dann gemeinsam mit dem Mediziner Uwe Haberkorn vom Universitätsklinikum Heidelberg

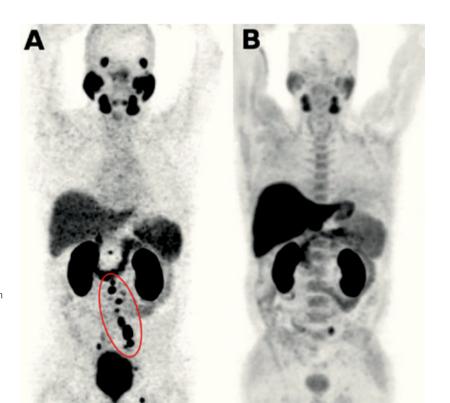
Die zerstörerische Strahlung des therapeutischen Tracers reicht nur wenige Millimeter weit: So wird das umliegende gesunde Gewebe geschont, nicht aber die Tumorzellen. testeten. Diese Variante kann mit Lutetium-177 gekoppelt werden. Anders als Gallium sendet dieses Isotop harte, zerstörerische Strahlung aus. Weit reicht die Strahlung des therapeutischen Tracers,

177Lu-PSMA-617 genannt, nicht – nur wenige Millimeter. So wird das umliegende gesunde Gewebe geschont, nicht aber die Tumorzellen.

Insbesondere Patienten, die einen Rückfall erlitten haben und bei denen gängige Behandlungen versagen, könnten von dem neuen Konstrukt profitieren. Erste Anwendungen in Einzelfällen bei solchen Patienten waren bereits vielversprechend. Doch es bedarf weiterer Studien, um zu zeigen, dass Patienten tatsächlich von der neuen Therapie profitieren und dass sie den bisherigen Behandlungsformen überlegen ist. Eine Phase-III-Studie erfolgt derzeit in den USA, initiiert durch die Firma Endocyte.

Währenddessen haben die Forscher bereits neue Ziele ins Auge gefasst: Zum einen möchten sie noch weitere Moleküle identifizieren, mit denen sich Prostatakrebszellen verraten. Denn nicht alle Krebszellen tragen PSMA auf ihrer Oberfläche. Zum anderen sind auch Tracer denkbar, die nicht nur eine bestimmte, sondern verschiedene Arten von Tumoren im Körper aufspüren und im Idealfall auch zerstören. Voraussetzung dafür ist ein gemeinsames Merkmal, das aber nicht bei gesunden Zellen auftritt. Systematisch suchen Radiopharmazeuten mittlerweile nach solchen krebsspezifischen Molekülen. Auch wenn das Feld noch am Anfang steht: Die Fortschritte der letzten Jahre geben den Forschern Hoffnung, dass radiopharmazeutische Behandlungen wie die PSMA-617-Therapie zukünftig vielen Krebspatienten helfen könnten.

// Sascha Karberg für helmholtz.de



Das mit Gallium-68 gekoppelte PSMA-11 kann Metastasen des Prostatakarzinoms mittels PET sichtbar machen (A), die mit dem bis dahin verwendeten Prostatakrebs-Tracer Fluorcholin nicht entdeckt werden konnten (B).



## Ein sinnvolles Geschenk

Michael Speck engagiert sich: Im Bruchsaler Stadtteil Obergrombach ist er seit über 20 Jahren in der Lokalpolitik sowie in mehreren Vereinen aktiv. Seit 2011 unterstützt der 41-jährige Softwareentwickler auch die Krebsforschung: Anstelle von Geschenken bittet er die Gäste seiner Geburtstagsfeiern, für das DKFZ zu spenden – mit großem Erfolg.

Herr Speck, was war für Sie ausschlaggebend, sich für die Krebsforschung zu engagieren?

Hauptgrund für mein Engagement in diesem Bereich waren vor allem persönliche Erfahrungen. Vor bereits mehr als 20 Jahren starb meine Schwester mit gerade einmal 18 Jahren, weil sie ihren sehr

tapferen, jahrelangen Kampf gegen den Krebs verlor. Nach der ersten Therapie, die mit einer schweren Operation verbunden war, aber sehr erfolgreich verlief, waren alle – die Ärzte und auch meine Schwester selbst – sehr zuversichtlich, den Krebs besiegt zu haben. Dann kam nach einigen Monaten ein Rückfall, und auch diese Therapiephase schien erfolgreich verlaufen zu sein. Als dann der zweite Rückfall mit Metastasen in der Lunge diagnostiziert wurde, war allen klar, dass die Aussicht auf Erfolg dieses Mal sehr gering sein würde. Auch meine Tante starb vor ein paar Jahren an Krebs. Zu der Zeit hatte ich bereits mit den Spendenaktionen begonnen. Dies hat mich jedoch darin bestätigt, wie wichtig die Forschung in dem Bereich ist.

#### Wie ist der Kontakt zum DKFZ entstanden?

Das war sehr naheliegend, da meine Schwester damals in der Kinderklinik in Heidelberg behandelt wurde. Ich kannte das DKFZ und dessen Arbeit schon aus dieser Zeit.

#### Wie kam es zu der Idee, Ihre Geburtstagsgäste zu bitten, eine Spende zu schenken?

Bei uns im Ort und vor allem in meinem Freundes- und Bekanntenkreis wird gerne gefeiert, und es ist ein schöner Brauch, dass Geburtstage in großer Runde gefeiert werden. Die größte Frage war dann immer: Was schenken? Irgendwann hat es sich dann eingebürgert, dass sich ein paar Leute zusammentaten und einen Gutschein überreichten. Im Prinzip wurde oft nur Geld, eben in Form der Gutscheine, hin- und hergeschoben. Irgendwie fand ich das ziemlich doof. Ich dachte deshalb über sinnvollere Möglichkeiten nach und kam schließlich auf die Spendenaktionen. Bei der Frage nach einem geeigneten Empfänger und dem Zweck dieser Aktion war dann sehr schnell das DKFZ im Rennen. Ich habe Kontakt zu einer Mitarbeiterin aus dem Spendenbereich aufgenommen und seitdem betreut sie meine jährlichen Aktionen.

#### Welches Feedback haben Sie von Ihren Gästen

Die Resonanz meiner Gäste ist durchweg positiv, was sich auch an den Beträgen zeigt, die jährlich zusammenkommen. Alle finden das Engagement lobenswert. Bislang hat sich zwar noch keiner dazu entschlossen, in ähnlicher Weise tätig zu werden – aber man weiß ja nie ...



Engagieren auch Sie sich für die Krebsforschung. Ob eine einmalige Spende, regelmäßige Zuwendungen oder eine Spendenaktion: Gerne unterstützen wir Ihr Vorhaben und beantworten Ihre Fragen.

Kontaktieren Sie uns: spende@dkfz.de oder 06221/42-2848

Spendenkonto: Sparkasse Heidelberg IBAN: DE98 6725 0020 0005 0000 50 BIC: SOLADES1HDB



Nach über 23 Jahren nimmt Josef Puchta Abschied vom DKFZ. Während seiner Zeit als Kaufmännischer Vorstand konnte sich das DKFZ als eines der weltweit führenden Krebsforschungszentren etablieren. Neben vielen wegweisenden Bauvorhaben war ihm die wirtschaftliche Verwertung von Forschungsergebnissen ein besonderes Anliegen. An der Gründung und am Ausbau der Standorte des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen sowie des Deutschen Krebskonsortiums war der Wirtschaftswissenschaftler maßgeblich beteiligt. Zum 1. Januar 2020 übernimmt Ursula Weyrich das Amt als Kaufmännischer Vorstand.





#### Herr Professor Puchta, Sie blicken nun auf mehr als 23 Jahre zurück. Was waren die persönlichen Highlights Ihrer Vorstandstätigkeit im DKFZ?

JOSEF PUCHTA: Vielleicht das Wichtigste, und weniger ein Highlight als vielmehr eine Verlaufsbetrachtung: Das DKFZ hat sich in den vergangenen 23 Jahren ausgesprochen gut entwickelt und ich freue mich sehr, dass es heute unter den besten Krebsforschungszentren der Welt rangiert. Diese Gesamtleistung des DKFZ, die durch die ausgezeichneten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des DKFZ erarbeitet wurde, überstrahlt summa summarum selbst die Vergabe des Nobelpreises an Harald zu Hausen und später an Stefan Hell. Natürlich waren beides wunderbare Highlights. Diese mitzuerleben und mitzufeiern, bei Harald zu Hausen damals in Stockholm, waren schon besondere, singuläre Ereignisse. Selbstverständlich waren die Errichtung neuer Gebäude für das DKFZ, wie das Genomforschungsgebäude im Technologiepark, die Sanierung des Hochhauses, das 7-Tesla-Gebäude, das Zentrum für Präklinische Forschung und das Radiologische Entwicklungszentrum für mich von besonderer Bedeutung. Man könnte vieles nennen, aber was für mich persönlich mehr zählt: Ich habe sehr schöne, arbeitsintensive Jahre am DKFZ verbracht und ich habe mich mit den Zielen dieser Einrichtung völlig identifiziert.

#### Wie hat sich das DKFZ aus Ihrer Sicht in den letzten zwei Jahrzehnten entwickelt?

Wie gesagt, die Entwicklung kannte sowohl in der Wissenschaft, den Finanzen, dem Personal und der Flächenausweitung nur eine Richtung: sehr stetig nach oben. Was im DKFZ über die Jahre kontinuierlich geschehen ist, und was ich als essentiell betrachte, ist das Aufgreifen neuer Themen, der Turn-Over an Personal, insbesondere im wissenschaftlichen Bereich, und das Benchmark mit den Besten in der Welt. Auf diesem Weg muss das DKFZ zukünftig weitergehen und die Herausforderungen auf internationalem Gebiet weiter aufgreifen.

#### Inwiefern haben sich die Rahmenbedingungen für Forschung in Deutschland verändert?

Wir hatten über viele Jahre starken Rückenwind für die Forschung in Deutschland. Dies war zwei starken Forschungsministerinnen, Edelgard



Bulmahn und Annette Schavan zu verdanken, aber auch der Bundeskanzlerin, mit ihrem Interesse an Forschung. In letzter Zeit habe ich den Eindruck, dass Forschungspolitik nicht mehr die Rolle spielt, die sie einmal hatte. Das Thema wird überlagert von der Umweltproblematik, wobei gerade hier massive Forschung zwingend von Nöten wäre, und von anderen politischen Themen. Ein Land ohne große natürliche Ressourcen ist zwingend auf die Forschung angewiesen und vielleicht müssen die Forschungsorganisationen aber auch die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zukünftig verstärkt dafür Sorge tragen, dass dieses Anliegen stärker in das Bewusstsein der Öffentlichkeit, der Medien und der Politik getragen wird. Wir sehen die internationale Konkurrenz in den USA und in China, und wenn man die Finanzmittel betrachtet, die in diesen beiden Ländern in die Forschung investiert werden, dann sind wir in Deutschland "Waisenknaben". Darüber hinaus ist in vielen Bereichen die Gesetzgebung sehr deutlich verschärft worden, wie beispielsweise beim Datenschutz, beim Tierschutz, in der Sicherheit und in diversen anderen Bereichen. Damit sage ich nicht, dass gesetzliche Regelungen in diesen Bereichen nicht wichtig sind. Nachdenklich wird man nur, wenn diese Regelungen soweit greifen, dass sie anfangen, Forschung zu behindern.

#### Wie war Ihr Selbstverständnis als Administrativer Vorstand?

Die Administration war mein Standbein. Mein Spielbein, und mit deutlich höherer intrinsischer Motivation versehen, waren Politik, Strategie, die Einführung von Managementstrukturen, das Bauen, die Lehre, der Transfer von Ergebnissen in Produkte und die inhaltlichen Aspekte der Krebsforschung und Krebsmedizin. Ich gebe zu, dass dies vermutlich ein etwas singuläres Rollenverständnis ist. Dies war mir nur möglich, weil ich über die Jahre auf eine Vielzahl exzellenter Abteilungs- und Stabsstellenleiter sowie Koordinatoren großer Bereiche aufsetzen konnte, die mir durch ihre hohe fachliche Kompetenz und ihre enorme Loyalität den Raum gaben, Dinge zu tun, die ich für wichtig erachtet habe. Wichtig für mich war auch immer, die Freiheit der Forschung zu verteidigen. Dies ist durchaus ein Spagat in der Interaktion mit den Ministerien und ich habe zumindest versucht, soviel wie möglich frühzeitig abzufangen.

#### Was hat Sie motiviert, mehr als 23 Jahre in diesem Amt zu bleiben?

Weil ich die Aufgabe als enorm spannend, inhaltsreich und gestaltbar empfand. Es hat an Angeboten von außerhalb nicht gemangelt. Das eine oder andere habe ich mir angesehen. Für mich müssen neben den finanziellen Konditionen auch die Rahmenbedingungen passen. Da ist das DKFZ nicht so ganz einfach zu "toppen". Persönlich ist für mich das oberste Ziel Unabhängigkeit, und diese Unabhängigkeit habe ich im DKFZ zur Verfügung gehabt. Ich hatte zu Beginn mit Sicherheit nicht vor, so lange am DKFZ zu bleiben. Aber, es ist so gekommen, und es ist gut so! Außerdem sind die 23 Jahre bei äußerst intensiver Arbeit mit unglaublicher Schnelligkeit vergangen.

## Sie haben das Zentrum in den letzten 23 Jahren mit drei verschiedenen Vorstandskollegen geführt. Wie war die Zusammenarbeit?

Summa summarum war die Zusammenarbeit sowohl mit Harald zu Hausen. Otmar Wiestler. Michael Baumann und den beiden kurzzeitigen kommissarischen Wissenschaftlichen Vorständen Peter Lichter und Michael Boutros sehr gut. Natürlich sind das sehr unterschiedliche Charaktere: Alle drei Vorstandskollegen waren Mediziner. Harald zu Hausen war eher der Theoretiker, Otmar Wiestler hatte neben der Grundlagenforschung die Translation als Ziel und Michael Baumann merkt man an, dass er Kliniker ist, der das DKFZ vom Patienten her denkt. Ich finde diese unterschiedlichen Betrachtungsweisen der Wissenschaftlichen Vorstände für das DKFZ außerordentlich fruchtbringend und auch in der täglichen Zusammenarbeit war dies sehr spannend. Bekanntlich haben wir nach dem Motto gearbeitet: "Wo zwei derselben Meinung sind, ist einer zu viel." Ein Vorstand muss sich auseinandersetzen, er muss sich streiten um die beste Lösung, er muss eine Vision entwickeln, das Zentrum zu positionieren und dabei den Überblick über die sehr vielfältigen Bereiche des DKFZ mit über 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, des DKTK und des NCT im Auge behalten. Das kann nur gelingen, wenn der Vorstand seine unterschiedlichen Positionen ausdiskutiert, dann zu einer gemeinsamen Entscheidung kommt und diese gemeinsame Entscheidung so nach außen vertritt, dass kein Blatt mehr dazwischen passt. Dies kann nur funktionieren, wenn man in Perspektivverschränkung arbeitet, das heißt, man muss einen möglichst großen Einblick in das primäre Arbeitsgebiet des jeweiligen Vorstandskollegen entwickeln.

## Wer Sie kennt, glaubt nicht, dass Sie sich wirklich zur Ruhe setzen werden. Was sind Ihre Pläne?

Zunächst, das werde ich momentan noch nicht verraten. Nach einem vierwöchigen Urlaub werde ich im Januar darüber entscheiden, wie ich die zweite Phase meines Arbeitslebens gestalten werde. Interessante Angebote habe ich auf dem Tisch. Ich werde aber versuchen, mir etwas mehr persönlichen Freiraum für meine Hobbys zu schaffen und vielleicht das eine oder andere nicht annehmen. Ich habe den Eindruck, dass ich für den Ruhestand noch nicht so ganz geschaffen bin.

#### Was wünschen Sie dem DKFZ für die Zukunft?

Das DKFZ muss den eingeschlagenen Weg konsequent fortsetzen. Der internationale Wettbewerb um Themen, um die besten Talente und um Ressourcen wird sicher nicht einfacher werden. Sehr wichtig ist, dass das DKFZ über die Finanzierung durch Bund und Länder hinaus zukünftig vermehrt private Forschungsunterstützung generiert, um das umsetzen zu können, was erforderlich ist. Mir ist um die Zukunft des DKFZ überhaupt nicht bange, sondern ich bin überzeugt, dass das Zentrum noch größere Strahlkraft entwickeln wird. Über meine Nachfolgeregelung mit Ursula Weyrich bin ich außerordentlich zufrieden. Wir kennen uns seit vielen Jahren und ich weiß, was sie leisten kann, sodass es einen nahtlosen Übergang gibt.

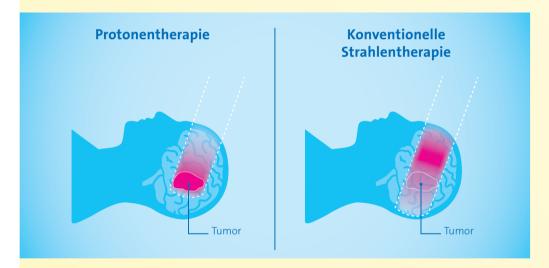


# Kleine Teilchen mit großer Wirkung

#### Präzise und wirksam gegen den Tumor: die Protonentherapie

Bei der konventionellen Strahlentherapie wird in der Regel mit Photonenstrahlung gearbeitet. Photonen, die auch als Lichtteilchen bezeichnet werden, können unterschiedlich viel Energie besitzen. Bei einer Bestrahlung sind die Photonen so energiereich, dass sie unter anderem die DNA im Zellkern schädigen können (weitere Informationen auf Seite 24).

Protonen hingegen sind elektrisch geladene Teilchen. Anders als Photonen haben sie eine Masse, oder umgangssprachlich ausgedrückt: ein Gewicht. Zusammen mit den hingegen präzise steuern und so dosieren, dass sie ihre Energie erst in der Tiefe des Gewebes abgeben. So können die Ärzte die maximale Dosis genau in den Tumor legen. Gesundes Gewebe wird dadurch geschont. Dies ist besonders wichtig bei Tumoren, die nah an empfindlichen Geweben liegen, etwa am Sehnerv oder an der Schädelbasis. Außerdem ist bei der Protonenbestrahlung das Volumen gesunder Gewebe, die mitbestrahlt werden, kleiner. Man nimmt deshalb an, dass das Risiko für Spätschäden niedriger ist als bei der konventionellen Strahlentherapie. All



Photonen (rechts) geben die höchste Strahlendosis (dunkelrot) schon kurz nach dem Eintritt in den Körper ab. Protonenstrahlung lässt sich so steuern, dass die maximale Dosis tiefer im Gewebe liegt.

Neutronen bilden sie die Bausteine der Atomkerne. Da sie sehr leicht und zudem vergleichsweise stabil sind, können Protonen auf über 75 Prozent der Lichtgeschwindigkeit beschleunigt werden. Dazu sind bislang jedoch noch große Teilchenbeschleunigeranlagen notwendig.

Beschleunigte Protonen wirken grundsätzlich sehr ähnlich wie energiereiche Photonen. Der wesentliche Unterschied liegt darin, wo im Körper die Strahlung ihre größte Wirkung entfaltet. Photonen geben die maximale Dosis schon kurz nach dem Eintritt in den Körper ab. Nur ein Teil ihrer Energie trifft somit auf den Tumor und auch gesundes Gewebe, das sich im Strahlengang befindet, wird in Mitleidenschaft gezogen. Protonenstrahlen lassen sich

das gilt in ähnlicher Form auch für die Schwerionentherapie. Dabei wird der Tumor mit den Kernen von Kohlenstoffatomen beschossen. Diese Atomkerne sind deutlich schwerer als einzelne Protonen und haben eine noch größere biologische Wirkung auf die Krebszellen. Welt-

weit existieren nur wenige Anlagen, in denen eine Schwerionentherapie möglich ist. Dazu zählt das Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT).

Bislang finden die meisten Bestrahlungen mit Protonen oder Schwerionen noch im Rahmen klinischer Studien statt. Dabei soll die Frage beantwortet werden, ob die vergleichsweise neue Technologie eine ebenso gute oder bessere Wirksamkeit hat wie die klassische Strahlentherapie und ob sich die Nebenwirkungen tatsächlich reduzieren lassen. Die konventionelle Bestrahlung mit Photonen wird es auch zukünftig noch geben: Sie ist bei vielen Erkrankungen ausreichend wirksam und in manchen Situationen möglicherweise sogar überlegen.



## Erfolg erfordert Ausbau

Steigende Patientenzahlen und erfolgreiche Forschung brachten das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg an den Rand seiner räumlichen Kapazitäten. Seit dem Sommer läuft nun der Ausbau des NCT-Gebäudes: Von 2021 an wird für patientennahe Krebsforschung und Patientenversorgung knapp doppelt so viel Nutzfläche zur Verfügung stehen wie heute.

it dem Ausbau stellen wir sicher, dass das NCT
Heidelberg als eine Institution mit deutschlandweitem Modellcharakter auch in Zukunft
über eine exzellente Infrastruktur für die patientennahe
Spitzenforschung verfügen kann", sagt Michael Baumann,
der Vorstandsvorsitzende des DKFZ.

Das NCT Heidelberg hat außerordentliche Erfolge in der Forschung und in der Krankenversorgung vorzuweisen. Seit dem Bezug des ersten eigenen Gebäudes im Jahr 2010 hat sich die Zahl der Patienten in den NCT-Sprechstunden verdoppelt, allein im Jahr 2018 haben sich 16.000 Patienten neu vorgestellt. Darüber hinaus können immer mehr NCT-Patienten an klinischen Studien teilnehmen, was mit großem Raumbedarf verbunden ist. Außerdem ermöglichen es die eingeworbenen Fördergelder, den Forschungsbereich massiv auszubauen. "Unser eigener Erfolg treibt uns voran", freut sich Stefan Fröhling, kommissarischer Geschäftsführender Direktor am NCT Heidelberg.

"Wer Krebsforschung und Krebsmedizin auf höchstem Niveau will, muss auch hervorragende Bedingungen schaffen. Wir wollen sowohl für den Patienten als auch für Forscher und Ärzte eine optimale räumliche Situation gewährleisten. Ab Ende 2021 wird durch den Ausbau fast doppelt

so viel Nutzfläche wie heute zur Verfügung stehen", so Josef Puchta, bis November 2019 Kaufmännischer Vorstand des DKFZ.

Der bestehende Labortrakt wird auf allen drei Ebenen erweitert, zudem entsteht ein dreigeschossiger Neubau. Neben zusätzlicher Laborfläche, Büros und Seminarräumen kann dadurch auch eine Tagesklinik zur Durchführung von Phase-I-Studien geschaffen werden. "Mit den zusätzlichen Tagesklinik-Plätzen können wir zukünftig mehr Patienten in frühe klinische Studien einschließen und dadurch Forschungsergebnisse schneller zum Patienten bringen", sagt Dirk Jäger, Ärztlicher und Geschäftsführender Direktor am NCT Heidelberg.

Durch den Ausbau, der bei laufendem Patienten- und Forschungsbetrieb erfolgt, wird die Nutzfläche des NCT von heute 5.565 auf 8.131 Quadratmeter steigen. Die Gesamtkosten belaufen sich auf rund 20 Millionen Euro. Getragen werden diese vom Land Baden-Württemberg, Bauherr ist das DKFZ. Als Architekten wurde das Stuttgarter Büro Behnisch verpflichtet, das bereits das bestehende NCT-Gebäude geplant hatte. Die Kosten für die Ausstatung und Möblierung übernehmen das DKFZ und das Universitätsklinikum Heidelberg.

## STARKE MAGNETEN FÜR DETAILREICHE BII DFR

Seit 2008 verfügt das DKFZ über einen besonders leistungsfähigen Magnetresonanztomografen. Mit seiner Feldstärke von 7 Tesla kann der Ultra-Hochfeld-Scanner selbst kleinste anatomische Strukturen darstellen. Unter der Leitung von Mark Ladd arbeiten die Forscher daran, den Informationsgewinn über Tumoren für präzise Diagnosen und gezielte Therapien zu nutzen.

#### Herr Ladd, wie profitiert die MRT-Bildgebung von höheren Magnetfeldstärken?

Eine höhere Magnetfeldstärke führt zu einem besseren Verhältnis zwischen dem eigentlichen Signal und unspezifischen Störfaktoren, also dem "Rauschen". Dieser Informationsgewinn lässt sich zum Beispiel in eine bessere Bildqualität oder kürzere Messzeiten umsetzen. Dazu trägt unter anderem auch die Tatsache bei, dass bei höheren Feldstärken die Kontraste zwischen verschiedenen Gewebetypen verstärkt werden.

Die Messzeiten spielen bei medizinischen Anwendungen häufig eine wichtige Rolle, denn der Patient kann nicht beliebig lange still liegen. Es gibt bestimmte Anwendungen, die bei niedrigen Feldstärken zwar theoretisch durchführbar, aber nicht praktikabel sind, weil sie einfach zu lange dauern. Bei höheren Feldstärken können wir diese Anwendungen in deutlich kürzerer Zeit durchführen.

Und es gibt noch eine Besonderheit: Bei einer normalen MRT schaut man nur auf die Wasserstoffprotonen. Siemens hat vor zwei Jahren das erste 7-Tesla-Gerät auf den Markt gebracht, das auch für die Bildgebung mit Natrium und Phosphor zugelassen ist.

#### Können Sie ein Beispiel nennen, wie die zusätzlichen strukturellen Informationen dem Arzt helfen?

Hilfreich ist das zum Beispiel bei Multipler Sklerose. Durch die Erkrankung entstehen in der weißen Materie des Zentralnervensystems spezielle Schäden, die man als Läsionen bezeichnet. Die erkennt man auch bei niedrigeren Feldstärken, aber für die Ärzte waren sie häufig nicht von Läsionen zu unterscheiden, die durch andere Erkrankungen hervorgerufen werden. Bei 7 Tesla kann man die Veränderungen nun in einem frühen Stadium eindeutig erkennen und somit auch frühzeitig mit der Therapie beginnen. Und das wirkt sich wiederum positiv auf den Langzeitverlauf der Erkrankung aus.

#### Welche neuen Möglichkeiten ergeben sich dadurch, dass nun auch andere Elemente für die Bildgebung genutzt werden können, zum Beispiel Natrium?

Grundsätzlich kann die Darstellung von Natrium bei jeder Störung der Zellfunktion interessant sein, etwa bei Krebs oder auch nach einem Schlaganfall. Die Natriumkonzentrationen innerhalb und außerhalb der Zelle sind unterschiedlich, und der Organismus wendet viel Energie dafür auf, dass dieses Gefälle bestehen bleibt. Wenn die Zellfunktion gestört ist, kommt es zu einer Verschiebung der Konzentrationen. Aktuell untersuchen wir im Rahmen einer Studie Patienten mit einem Hirntumor vor und nach einer Strahlentherapie. Wir schauen uns dabei die Natriumkonzentrationen in verschiedenen Arealen des Tumors und auch im gesunden Gewebe an und hoffen, dass wir dadurch zusätzliche Informationen erhalten. Idealerweise soll das Verfahren dabei helfen, früher eine Aussage darüber treffen zu können, ob eine Therapie wirkt. Anhand der strukturellen Bildgebung lässt sich so eine Aussage meist erst nach mehreren Wochen treffen. Die Studie soll

nun zeigen, ob man mit der Natrium-Bildgebung vielleicht schon kurz nach der Therapie Änderungen erkennen kann, die darauf hindeuten, dass ein Patient tatsächlich von der Behandlung profitiert.

#### Befinden sich aktuell Geräte mit noch höheren Feldstärken in der Entwicklung?

Es gibt erste Forschungsgeräte mit 9,4 Tesla und ein einzelnes Gerät mit 10,5 Tesla in Minnesota, Geräte mit 11,7 Tesla sind im Aufbau. Gemeinsam mit weiteren Partnern möchten wir gerne am DKFZ ein 14-Tesla-Ganzkörper-MRT entwickeln.

#### Worin besteht die größte Herausforderung, wenn man ein solches Gerät bauen möchte?

Bei den Magneten kommt bisher ein bestimmter Supraleiter zum Einsatz, nämlich Niob-Titan. Dieses Material ist sehr gut verstanden und die Herstellung der Magneten damit relativ einfach. Doch die supraleitende Eigenschaft bleibt nur bis zu einer bestimmten Magnetfeldstärke bestehen. Bei 14 Tesla müssen wir zu Niob-Zinn wechseln. Das Material ist viel teurer und macht auch die Herstellung der Magneten deutlich komplizierter.

#### Weiß man, wie sich die hohen Magnetfeldstärken auf den Organismus auswirken?

Bei 7 Tesla arbeiten wir in einem Bereich, in dem es nach aktuellem Wissensstand keine langfristigen Nebenwirkungen gibt. Gerade bei hohen Feldstärken können jedoch vorübergehend Schwindel oder leichte Übelkeit auftreten. Durch das Magnetfeld werden im Innenohr schwache Ströme induziert. Das Innenohr meldet dem Gehirn dann, dass sich der Körper in Bewegung befindet, während die Augen und auch die Muskeln sagen, der Körper bewegt sich nicht. Die Systeme stimmen dann nicht überein – der gleiche Effekt wie bei Seekrankheit. Das ist aber nur vorübergehend. Damit verglichen gibt es deutlich häufiger das Problem, dass Menschen Platzangst haben.

#### Könnten 7-Tesla-MRTs in der Zukunft zum neuen Standard werden?

Ob 7 Tesla je die breite Marktdominanz haben wird wie die anderen Feldstärken, ist schwer zu sagen – vielleicht in der ferneren Zukunft. Im Moment sind die Geräte dafür einfach noch zu teuer. Weil sie inzwischen klinisch zugelassen sind, ist ihre Zahl zwar stark steigend, sie liegt aber weltweit noch unter einhundert. Sie werden ganz überwiegend für Forschungszwecke eingesetzt. Auch Geräte mit 1,5 oder DEUTSCHER ZUKUNFTSPREIS 2019

MARK E. LADD (rechts), der im DKFZ die Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie leitet, war in diesem Jahr gemeinsam mit der Siemens-Healthineers-Physikerin CHRISTINA TRIANTAFYLLOU und ARND DÖRFLER, Leiter der Neuroradiologischen Abteilung am Universitätsklinikum Erlangen, als eines von nur drei Wissenschaftler-Teams für den Deutschen Zukunftspreis nominiert. Gewürdigt wurde damit die Entwicklung des ersten für die klinische Anwendung zugelassenen Ultra-Hochfeld-Magnetresonanztomografen. Die Nominierten haben gemeinsam mit Kollegen und Kooperationspartnern erreicht, dass die zuvor nur in der Grundlagenforschung eingesetzte Magnetfeldstärke von 7 Tesla seit dem Jahr 2017 klinischen Anwendern als neue, wirkungsvolle Diagnosemethode zur Verfügung steht. Damit haben die Forscher einen Durchbruch für die Präzisionsmedizin erzielt, der unmittelbar den Patienten zugutekommt. Der Deutsche Zukunftspreis wurde 1997 vom damaligen Bundespräsidenten Roman Herzog ins Leben gerufen und ist eine der höchsten deutschen

Auszeichnungen für

Zu den wichtigsten

gehören, neben der

Technik und Innovation.

Auswahlkriterien der Jury

Forschungsleistung, auch

fähigkeit der Entwicklung.

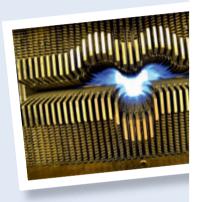
die Patent- und Markt-

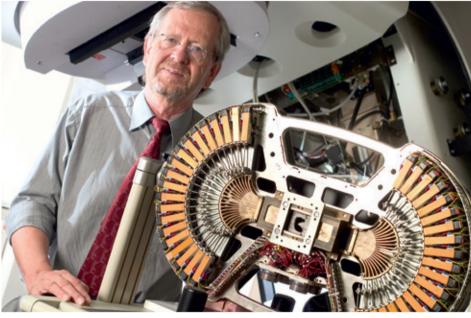
Der Ultra-Hochfeld-MRT zeichnet sich nicht nur durch einen sehr hohen Detailgrad in der Bildgebung aus, sie kann auch Einblicke in den Stoff-



3 Tesla können von Entwicklungen profitieren, die aus der Arbeit mit höheren Feldstärken hervorgehen. Bei 7 Tesla lassen sich beispielsweise bestimmte Artefakte eindeutig erkennen – früher hat man sie gar nicht wahrgenommen. Man hat dann einen Weg gefunden, die Artefakte zu unterdrücken und kann das nun auch auf Geräte mit niedrigeren Feldstärken übertragen.

## **Meilensteine** für die Strahlentherapie





Problem, dass der Strahl sehr präzise gesteuert werden muss, um umliegendes Gewebe möglichst zu schonen. Das gilt insbesondere bei Tumoren, die in der Nähe sensibler Strukturen liegen, etwa am Sehnerv oder am Rückenmark. Auch wenn sich der Tumor bewegt, zum Beispiel im Brustkorb während des Atmens, besteht die Gefahr, dass gesundes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wird. Um die Strahlen noch präziser steuern zu können, entwickelten Wolfgang Schlegel und die Mitarbeiter seiner Abteilung im DKFZ den Prototypen eines computergesteuerten Multi-Leaf-Kollimators. Durch eine Blende aus Schwermetalllamellen lässt sich der Strahl während der Behandlung an die individuelle Anatomie des Tumors und auch an seine Bewegungen anpassen. 1990 kam der Multi-Leaf-Kollimator zum ersten klinischen Einsatz. Die Technologie ist heute weltweit in den meisten Bestrahlungsgeräten integriert.

Der computergesteuerte Lamellenkollimator steht auch im Zentrum einer weiteren Erfindung aus Schlegels Team: der intensitätsmodulierten Strahlentherapie, kurz IMRT. Bei der IMRT kann die Strahlendosis mithilfe der beweglichen Lamellen so variiert werden, dass jeder Bereich des Tumors eine gleichmäßig hohe Strahlendosis erhält, das umgebende Gewebe aber weitgehend geschont wird. Voraussetzung für diese Behandlung ist eine präzise Therapieplanung: Der Arzt gibt die Konturen des Tumors und der Risikoorgane sowie die jeweilige Strahlendosis vor. Eine von Schlegels damaligem Mitarbeiter Thomas Bortfeld entwickelte Software errechnet aus diesen Angaben automatisch, wie die bestmögliche Dosisverteilung erreicht wird. 1997 behandelten Ärzte im DKFZ den ersten Patienten mit der IMRT. Heute ist das Verfahren weltweit klinischer Standard bei der Behandlung komplexer Tumorformen.

Wolfgang Schlegel und seine Kollegen haben über vier Jahrzehnte zahlreiche neuartige strahlentherapeutische Technologien entwickelt, die die Präzision und Effektivität der Krebstherapie mit ionisierender Strahlung signifikant verbesserten. Dazu zählt auch der Multi-Leaf-Kollimator, der den Therapiestrahl an die Form des Tumors anpasst.



## Mit Strahlen gegen Krebs

Strahlen lassen sich mit unseren Sinnen nicht erfassen: Wir können sie weder sehen noch fühlen. Dennoch haben sie zerstörerisches Potential, das sich gezielt gegen Tumoren nutzen lässt. Die Strahlen- oder Radiotherapie ist neben der Operation und der Gabe von Medikamenten die wichtigste Behandlungsform gegen Krebs. Aber wie funktioniert die Strahlentherapie?

#### Wie wirken Strahlen gegen Krebs?

Für die Strahlentherapie werden sehr energiereiche, sogenannte ionisierende Strahlen eingesetzt. Sie schädigen die Erbinformation im Zellkern sowie wichtige Zellfunktionen: Wachstum und Zellteilung werden gehemmt, stark geschädigte Zellen sterben ab. Die Fähigkeit, das Erbgut zu reparieren, ist bei Tumorzellen häufig eingeschränkt, sodass die schädigende Wirkung der Strahlen Tumoren dann stärker trifft als das umgebende gesunde Gewebe.

#### Welche Formen der Bestrahlung gibt es?

In der Mehrzahl der Fälle befindet sich die Strahlenquelle außerhalb des Körpers. Ein Linearbeschleuniger erzeugt dazu hochenergetische Röntgenstrahlen, die möglichst zielgenau den Tumor treffen sollen. Mithilfe von Strahlenblenden inner-

halb des Bestrahlungsgerätes können heute Strahlenfelder erzeugt werden, die an die Form des jeweiligen Tumors angepasst sind. Damit nicht immer das gleiche gesunde Gewebe mitbestrahlt wird, kann zudem die Richtung variiert werden, aus der die Strahlen auf den Körper treffen. Weiterentwicklungen wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie oder die bildgestützte Bestrahlung haben zum Ziel, die Behandlung sowohl schonender als auch wirksamer zu machen.

Außerdem gibt es die Bestrahlung von innen, die sogenannte Brachytherapie. Dabei werden radioaktive Strahlenquellen innerhalb oder in der Nähe des zu bestrahlenden Gewebes platziert. Sie können dauerhaft im Tumor bleiben, wie die reiskorngroßen Strahlenquellen, die bei Prostatakrebs zum Einsatz kommen, oder sie werden nur kurzzeitig in die Nähe des Tumors gebracht. Für die kurzzeitige Bestrahlung von innen

Krebsinformationsdiens

kommen beispielsweise Tumoren in Hohlorganen infrage, etwa in der Speiseröhre oder im Gebärmutterhals.

#### Kommt jeder Tumor für eine Bestrahlung infrage?

Nicht alle Tumoren sind gleich gut zu bestrahlen: Einige reagieren aufgrund ihrer Biologie grundsätzlich wenig empfindlich auf eine Strahlentherapie. Große und schlecht durchblutete Tumoren, die mit wenig Sauerstoff versorgt werden, sprechen häufig ebenfalls schlecht auf eine Strahlentherapie an. Besonders kompliziert ist eine Bestrahlung, wenn der Tumor direkt an lebenswichtige strahlenempfindliche Strukturen angrenzt, die geschont werden müssen.

#### In welchen Situationen wird die Strahlentherapie eingesetzt?

Lokal begrenzte Tumoren können in vielen Fällen mit dem Ziel einer Heilung durch eine Strahlentherapie behandelt werden. Außerdem lassen sich Krebszellen, die zum Beispiel nach einer Operation in der Nähe der Operationsstelle zurückbleiben, durch eine Bestrahlung zerstören.

Ist die Krebserkrankung fortgeschritten und eine Heilung nicht mehr möglich, kann eine Bestrahlung dabei helfen, Beschwerden zu lindern. So lassen sich mithilfe einer Strahlentherapie beispielsweise Schmerzen durch Knochenmetastasen reduzieren, sodass sich die Lebensqualität der Betroffenen wieder verbessert.

#### Wie läuft die Behandlung ab?

Vor dem Beginn der Therapie wird ein Bestrahlungsplan erstellt. Grundlage dafür ist ein dreidimensionales Bild des Tumors und seiner Umgebung. Dieses basiert auf den Bilddaten einer Computer- oder Magnetresonanztomografie. Die Ärzte geben dem Planungscomputer dann vor, mit welcher Dosis der Tumor bestrahlt werden soll und wieviel davon im gesunden Gewebe maximal ankommen darf.

Bei der sogenannten Therapiesimulation wird geprüft, ob sich die im Computer erzeugten Pläne praktisch umsetzen lassen. Im Rahmen der Therapiesimulation werden die Bestrahlungsfelder eingezeichnet und dazu Markierungen auf der Haut angebracht. Der Strahlentherapeut erstellt einen Terminplan, aus dem hervorgeht, über wie viele Tage oder Wochen sich die Einzelbestrahlungen erstrecken. Die Bestrahlung selbst dauert wenige Minuten und ist schmerzfrei.

#### Mit welchen Nebenwirkungen muss man rechnen?

Welche Nebenwirkungen auftreten können, hängt vor allem davon ab, wieviel gesundes Gewebe und welcher Gewebetyp mitbestrahlt werden. So kann beispielsweise eine strahlen-

KIDinformations dienst

#### Fragen zu Krebs? Wir sind für Sie da!

Der Krebsinformationsdienst des DKFZ bietet unter 0800/420 30 40 täglich von 8 bis 20 Uhr sowie unter krebsinformationsdienst@dkfz.de und www.krebsinformationsdienst.de verständliche und wissenschaftlich fundierte Informationen zum gesamten Spektrum der Onkologie: zu Vorbeugung, Früherkennung, Diagnose und Therapie, zum Leben mit Krebs, zur Krebsforschung und zu relevanten Ansprechpartnern.

bedingte Lungenentzündung auftreten, wenn die Lunge mitbestrahlt wird. Liegt der Enddarm im Strahlenfeld, kann es zu Durchfall, Blutungen oder Schmerzen kommen. Haut, die im Bestrahlungsfeld liegt, kann empfindlich werden und braucht während dieser Zeit besondere Pflege. Häufige Allgemeinsymptome während einer Strahlentherapie können Müdigkeit und Übelkeit sein. Von solchen akuten Nebenwirkungen, die nach der Bestrahlung wieder abklingen, werden langfristige Folgen unterschieden. Dazu gehören beispielsweise dauerhafte Veränderungen des bestrahlten Gewebes wie Hautverfärbungen oder Gewebeverhärtungen, sogenannte Fibrosen. Weiterentwicklungen der Strahlentherapie führen dazu, dass solche Nebenwirkungen seltener auftreten. Es ist in seltenen Fällen auch möglich, dass als Spätfolge der Bestrahlung ein neuer Tumor ausgelöst wird. Wie hoch das Risiko für Nebenwirkungen im Einzelfall ist, sollte mit den behandelnden Ärzten besprochen werden.

Bei der Bestrahlung handelt es sich um eine wirksame Krebstherapie, die Forscher und Ärzte kontinuierlich weiterentwickeln. Allerdings ist nicht jede der oben genannten Methoden für alle Tumorarten beziehungsweise jedes Erkrankungsstadium geeignet. Welche Form der Behandlung im Einzelfall am besten passt, muss individuell entschieden werden. Wie bei jeder Behandlung ist es wichtig, den möglichen Nutzen und die Risiken vor der Behandlung individuell abzuwägen.

# Der Blick in den Körper

Als Wilhelm Conrad Röntgen die nach ihm benannte Strahlung entdeckte, erfüllte sich für die Ärzte ein lang gehegter Traum: Sie konnten nun in den Körper ihrer Patienten blicken. Mehr als hundert Jahre später sind bildgebende Verfahren in der Medizin zu einem unverzichtbaren Werkzeug geworden – das gilt besonders auch für die Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen. Wir stellen vier der wichtigsten Techniken vor.

#### Röntgen

#### **Das Prinzip**

Röntgenstrahlung ist wegen ihrer extrem kurzen Wellenlänge in der Lage, den Körper zu durchdringen. Je dichter das Gewebe, desto mehr schwächt sich die Strahlung ab. Knochen lassen zum Beispiel weniger Strahlung durch als Organe mit einem hohen Luftanteil wie die Lunge. Bei bestimmten Fragestellungen können Kontrastmittel eingesetzt werden.

#### **Vor- und Nachteile**

- + Röntgenuntersuchungen lassen sich schnell, einfach und kostengünstig durchführen.
- + Zur Beurteilung vieler medizinischer Fragen ist die Untersuchung sehr gut geeignet, insbesondere wenn es um das Skelettsystem geht.
- Weichteilorgane und -gewebe lassen sich nur eingeschränkt beurteilen.
- Auch wenn moderne Geräte mit vergleichsweise wenig Strahlung auskommen: Immer, wenn Röntgenstrahlung zum Einsatz kommt, muss der Nutzen gegenüber dem Strahlenrisiko abgewogen werden – insbesondere bei wiederholten Untersuchungen.

#### Die Rolle in der Krebsmedizin

Häufig werden Röntgenaufnahmen gemacht, wenn noch kein eindeutiger Krebsverdacht besteht, zum Beispiel um die Ursachen von Schmerzen abzuklären. Auf diese Weise können Tumoren oder auch Metastasen entdeckt werden. Eine besondere Rolle kommt der Röntgen-Mammografie zu. Die Röntgenuntersuchung der Brust dient der Früherkennung und Diagnostik von Brustkrebs.

#### **Computertomografie (CT)**

#### **Das Prinzip**

Die Computertomografie ist eine Röntgenuntersuchung. Dabei rotiert eine Röntgenröhre um den Patienten und erstellt Bilder von einzelnen Körperschichten. Die Aufnahmen der meist sehr dünnen Einzelschichten setzt der Computer anschließend zusammen.

#### **Vor- und Nachteile**

- + Mit der CT können Ärzte innerhalb kurzer Zeit den gesamten Körper untersuchen.
- + Aus den Schichtbildern lassen sich dreidimensionale Rekonstruktionen der untersuchten Bereiche generieren.
- Die Patienten sind einer Belastung durch Röntgenstrahlung ausgesetzt, sodass jeweils Nutzen und Risiken individuell abgewogen werden müssen.
- Bei der Darstellung von Weichteilorganen und -geweben ist die MRT je nach Fragestellung überlegen.

#### Die Rolle in der Krebsmedizin

In der Krebsmedizin wird die Computertomografie zum Beispiel eingesetzt, um die Größe oder Lage von Tumoren abzuschätzen oder um Metastasen aufzuspüren. Dies kann bei der Erstdiagnostik eines Tumors stattfinden, aber auch, um den Erfolg einer Behandlung zu kontrollieren. Mithilfe der CT können auch sehr kleine Tumoren oder Metastasen entdeckt werden. Aufgrund der kurzen Aufnahmedauer eignet sich die CT auch gut für sich bewegende Organe wie die Lunge.

#### **Ultraschall (Sonografie)**

#### **Das Prinzip**

Über einen Schallkopf werden Ultraschallwellen in den Körper gesandt und dort von verschiedenen Geweben unterschiedlich stark reflektiert. Ein angeschlossener Computer errechnet aus dem Signal der zurückkommenden Wellen dann unmittelbar ein Sonografie-Bild, das sich der Arzt "live" anschauen kann. Der Schallkopf kann über die Haut des Patienten geführt werden oder durch Körperöffnungen in den Körper eingebracht werden (Endosonografie).

#### **Vor- und Nachteile**

- + Die Untersuchung ist schnell durchführbar, relativ günstig und die Geräte sind häufig transportabel.
- Die Patienten sind keiner Belastung durch Röntgenstrahlung ausgesetzt.
- Die Methode ist nur für bestimmte Organe und Körperbereiche geeignet. Knochen oder die Lunge lassen sich beispielsweise nicht gut darstellen.

#### Die Rolle in der Krebsmedizin

Die Untersuchung wird oft bei Beschwerden oder Krankheitszeichen zur ersten Orientierung gemacht. Sie kann bei vielen Krebsarten eingesetzt werden, um den Tumor oder Metastasen zu suchen. Häufig kommt Ultraschall ergänzend zu anderen bildgebenden Verfahren zum Einsatz. In manchen Fällen wird die Sonografie bei einer Gewebeentnahme durchgeführt, um gezielt Proben aus einem verdächtigen Bereich zu entnehmen.



#### Magnetresonanztomografie (MRT)

#### **Das Prinzip**

Im Gewebe richten sich die Kerne von Wasserstoffatomen unter dem Einfluss eines sehr starken Magnetfeldes einheitlich aus. Ein kurzer Radiowellen-Impuls stört dann diese Ordnung. Wenn die Kerne anschließend wieder ihre ursprüngliche Position einnehmen, geben sie Energie ab. Aus diesem Signal errechnet der Computer ein Bild. Wasserstoffatome sind nicht in allen Geweben gleich häufig und interagieren dort auf unterschiedliche Weise mit anderen Atomen. Deshalb liefern verschiedene Gewebetypen unterschiedliche Signale und lassen sich so voneinander abgrenzen. Um die Aussagekraft bei bestimmten Fragestellungen zu verbessern, können Kontrastmittel eingesetzt werden.

#### **Vor- und Nachteile**

- + Die MRT ist besonders gut geeignet, um Weichteilorgane und -gewebe darzustellen.
- + Es entsteht keine Belastung durch Röntgenstrahlung.
- Die Untersuchungsdauer ist relativ lang.
- Bei Patienten, die einen Herzschrittmacher, Gelenkimplantate oder andere Metalle im Körper tragen, ist die MRT unter Umständen nicht durchführbar.

#### Die Rolle in der Krebsmedizin

Um die Lage und Größe von Tumoren und Metastasen in Weichteilorganen und -geweben zu bestimmen, ist die MRT gut geeignet, beispielsweise im Gehirn. Sie kommt ebenso beim Verdacht auf eine Tumorerkrankung zum Einsatz oder

um den Verlauf während einer Behandlung zu kontrollieren. Die Forscher arbeiten aktuell an unterschiedlichen MRT-Verfahren, mit denen sie nicht nur strukturelle, sondern auch funktionelle Informationen über den Tumor gewinnen können (siehe Seite 28).

Zu den bildgebenden Verfahren, die in der Krebsmedizin eingesetzt werden, zählt auch die Positronen-Emissionstomografie (PET). Bei der PET kommen radioaktiv markierte Substanzen zum Einsatz. Mit ihrer Hilfe lassen sich spezielle Moleküle auf der Oberfläche der Krebszellen oder auch deren besondere Stoffwechseleigenschaften sichtbar machen, etwa ihr erhöhter Energieverbrauch. Die Technologie ist zudem mit anderen bildgebenden Verfahren wie CT oder MRT kombinierbar. Heinz-Peter Schlemmer (rechts), Leiter der Abteilung Radiologie im DKFZ, und seine Mitarbeiter nutzen die Möglichkeiten solcher Kombinationsgeräte, um beispielsweise die Diagnostik von Prostatakrebs zu verbessern.

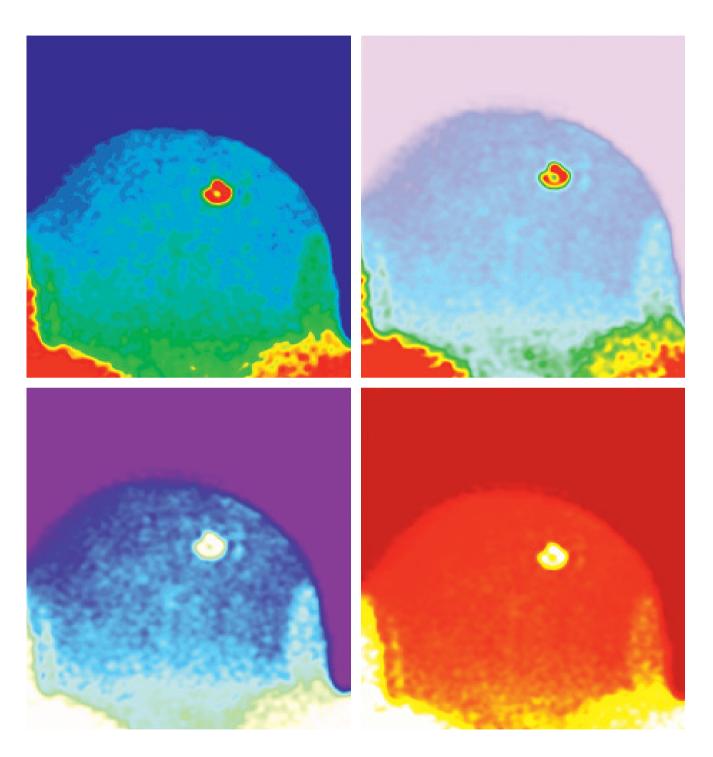
# WAS MODERNE MRT-METHODEN ÜBER KREBS VERRATEN

Mit der Magnetresonanztomografie (MRT) lassen sich viele Krebserkrankungen gut und ohne ionisierende Strahlung darstellen. Leistungsstarke Magneten und moderne Algorithmen eröffnen nun neue Möglichkeiten. In aktuellen Forschungsprojekten des DKFZ geht es um die Frage, ob die MRT dazu beitragen kann, die Versorgung bei Brustkrebs und bei Hirntumoren zu verbessern.

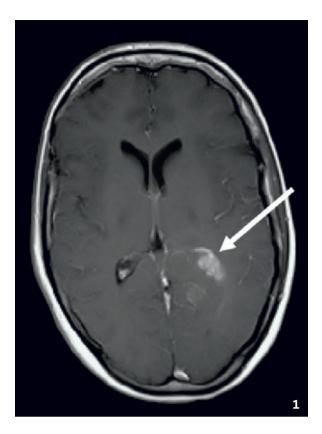
s gibt viele Methoden, Krebs bildlich darzustellen. Eine ist die Magnetresonanztomografie oder MRT, manchmal auch Kernspinuntersuchung genannt. Bei der "klassischen" MRT werden Wasserstoffatome mithilfe wechselnder und rotierender Magnetfelder in Bewegung gesetzt. Ihr "Zurückschwingen" in den Ausgangszustand kann die MRT sichtbar machen. Kontrastmittel wie Gadolinum verstärken das Signal und machen die Aufnahmen aussagekräftiger. Während sich knöcherne Strukturen besser mit einem Röntgenbild darstellen lassen, ist die MRT besonders für weiche und wasserreiche Gewebe geeignet.

"In der bildgebenden onkologischen Diagnostik spielt die MRT heute eine zentrale Rolle", sagt Sebastian Bickelhaupt, Leiter der Nachwuchsgruppe Medizinische Bildgebung und Radiologie – Krebsprävention am DKFZ. So ist die MRT eine Standardmethode für die Darstellung von Tumoren im Gehirn. Auch viele Krebserkrankungen im Bauchraum lassen sich mit dieser Technik sehr genau untersuchen. Teilweise wird die MRT auch im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung genutzt, zum Beispiel bei Frauen mit besonders hohem Brustkrebsrisiko oder zur Abklärung verdächtiger Befunde in speziellen Situationen.

Mehrere Gruppen arbeiten am DKFZ daran, die MRT für den Einsatz in der Krebsdiagnostik weiter zu verbessern: "Wir wollen das Verfahren noch exakter und schonender machen, zum Beispiel indem wir Methoden entwickeln, die zusätzliche Informationen über das Gewebe liefern und die ohne Kontrastmittel auskommen", erläutert Bickelhaupt. Er selbst konzentriert sich unter anderem auf die Brustkrebsfrüherkennung.



Detaillierte Einblicke in die Mikrostruktur des Gewebes: Die diffusionsgewichtete MRT soll dabei helfen, bösartige Veränderungen in der weiblichen Brust aufzudecken.



Ob eine Chemo- oder Strahlentherapie bei einem Hirntumor wirkt, lässt sich oft erst nach mehreren Wochen erkennen. Die Forscher suchen deshalb nach Möglichkeiten, das Therapieansprechen zukünftig deutlich früher beurteilen zu können.

In Deutschland haben Frauen zwischen 50 und 69 Jahren die Möglichkeit, alle zwei Jahre eine Röntgenuntersuchung der Brust, die Mammografie, in Anspruch zu nehmen. Lässt sich ein verdächtiger Befund auch durch eine nähere Untersuchung nicht entkräften, entnehmen die Ärzte eine Gewebeprobe. "Eine Herausforderung dabei ist, dass ein relevanter Anteil der Gewebeproben letztlich keine

bösartigen Veränderungen enthält", so Bickelhaupt. "Der Eingriff ist also rückblickend unnötig gewesen. Eines der Ziele unserer Forschung ist daher, unter Frauen mit einer auffälligen Mammografie jene sicherer zu identifizieren, die wirklich bösartige Veränderungen haben und eine Biopsie benötigen."

Bickelhaupt und Kollegen nutzen dazu eine spezielle

MRT-Technik, die Diffusionsbildgebung (DWI). Wassermoleküle befinden sich im Gewebe in Bewegung – davon lässt sich eine Art Landkarte erstellen. "Das ermöglicht uns einen sehr detaillierten Einblick in die Mikrostruktur des Gewebes, ohne dass wir MRT-Kontrastmittel einsetzen müssen", erläutert der Radiologe. Die DWI hat auch noch einen weiteren Vorteil: Sie kann quantitativ ausgewertet werden. "Wir können Computeralgorithmen trainieren, die uns bei der Beurteilung der Bilder unterstützen, zum Beispiel indem wir sogenannte Radiomics-Analysen nutzen", so Bickelhaupt.

#### Unnötige Gewebeentnahmen vermeiden

Einen solchen Radiomics-Ansatz hat Bickelhaupt kürzlich in Kooperation mit dem Informatiker Klaus Maier-Hein, der im DKFZ die Abteilung Medizinische Bildverarbeitung leitet, und dessen Mitarbeiter Paul Jäger in einer klinischen Studie geprüft. Über 200 Frauen nahmen teil, bei denen aufgrund eines verdächtigen Befunds in der Mammografie eine Gewebeentnahme nötig war. Bei allen Frauen erfolgte vor der Biopsie eine Diffusionsbildgebung per MRT, wobei ein Algorithmus zum Einsatz kam, der darauf trainiert wurde, bösartige Veränderungen zu erkennen.

Mit Erfolg: "Wir konnten mit unserem Radiomics-Ansatz die Mehrzahl der Läsionen, die sich in der Biopsie als harmlos herausstellten, erkennen. Und das, obwohl wir mit unterschiedlichen MRT-Geräten gearbeitet haben", so Maier-Hein. Diese ersten wissenschaftlichen Ergebnisse reichen noch nicht aus, um Aussagen über eine mögliche Tauglichkeit in der klinischen Routine zu treffen. Ob das Verfahren im besten Fall eines Tages Einzug in die Versorgung hält und hier unnötige Biopsien verhindern hilft, ist derzeit noch offen: "Zunächst bedarf es weiterer Studien, an denen auch andere Einrichtungen teilnehmen sollen, um die Methode weitergehend zu erforschen", betont Bickelhaupt.

#### Therapieansprechen früher erkennen?

Ebenfalls mit MRT und ohne Kontrastmittel arbeitet Daniel Paech, Arzt und Physiker in der Abteilung Radiologie am DKFZ. Er beschäftigt sich unter anderem mit der Darstellung von Hirntumoren. Hier ist die MRT der vielgenutzte Standard. Es gibt aber einige Fragestellungen, bei denen sie keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefert: "Wir würden zum Beispiel gerne Patienten mit Hirntumoren, die nicht auf eine Chemotherapie oder Strahlentherapie ansprechen, möglichst früh erkennen." Bisher dauert es sechs bis zwölf Wochen, bis in einer normalen MRT erkennbar ist, ob ein Tumor, zum Beispiel ein Gliom, infolge einer Behandlung kleiner wird. Ein neuer Ansatz soll nun schneller Informationen darüber liefern, ob die Therapie wirkt.

Paech und seine Kooperationspartner Steffen Görke und

Andreas Korzowski von der Arbeitsgruppe NMR-Spektroskopie und CEST-Bildgebung am DKFZ nutzen dazu ein 7-Tesla-MRT, also ein MRT-Gerät mit einem außerordentlich starken Magneten. Damit ist eine Form der MRT-Bildgebung möglich, die sich "Chemical Exchange Saturation Transfer" oder kurz CEST nennt. Sie macht bestimmte Proteine sichtbar, die mit dem freien Wasser im Gewebe interagieren. Die Konzentrationen der dabei relevanten Stoffwechselprodukte sind vergleichsweise gering, deshalb funktioniert die CEST-MRT besonders gut an leistungsstarken MRT-Geräten.

"In der CEST-MRT machen wir letztlich sichtbar, dass die Krebszellen ungewöhnlich große Mengen bestimmter Proteine herstellen. Unsere Hypothese ist, dass bei Tumoren, die auf eine Chemo- oder Strahlentherapie ansprechen, die Proteinproduktion rasch sinkt und die Tumoren in der CEST-MRT dann geringere Signalintensitäten aufweisen", erläutert Paech den Grundgedanken seiner Arbeit. In ersten Pilotstudien mit Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterziehen mussten, haben die Heidelberger diesen Ansatz jetzt untersucht. Das reicht noch nicht, um belastbare Aussagen zu treffen, aber Paech ist mit den bisherigen Ergebnissen sehr zufrieden: "Wir planen jetzt gemeinsam mit der Klinischen Kooperationseinheit Strahlentherapie am DKFZ eine größere Studie mit einer dreistelligen Zahl von Patienten. Danach sollten wir genauer wissen, wie viel schneller wir Aussagen zum Therapieansprechen treffen können." Im besten Fall wird es zukünftig möglich, auf Basis einer CEST-MRT eine unwirksame Behandlung schon sehr früh zu erkennen und entsprechend darauf zu reagieren. "Davon sind wir aber noch ein Stück entfernt", betont Paech

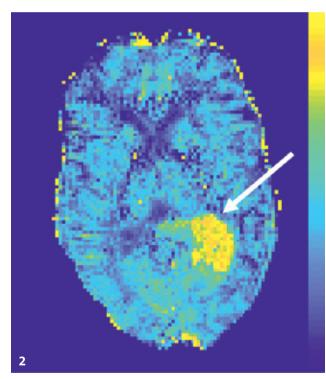
#### Zucker als Kontrastmittel

Mit extrem leistungsstarken Magneten können auch Moleküle dargestellt werden, die in noch geringeren Mengen in den Zellen vorkommen als die für die CEST-Bildgebung nötigen Proteine. Ein solches Molekül ist Glukose, also der Zucker, von dem sich nicht nur Körperzellen, sondern auch Krebszellen ernähren: "Eine CEST-MRT zur Darstellung von Proteinen funktioniert mittlerweile auch mit mittelstarken 3-Tesla-MRT-Geräten. Die Aufnahme von Glukose durch die besonders stoffwechselaktiven Tumorzellen können wir allerdings nur mit 7-Tesla-MRT-Geräten darstellen", betont Paech. 7-Tesla-MRT-Geräte sind das derzeitige Nonplusultra in der MRT-Bildgebung. Allerdings verfügen nur wenige Einrichtungen weltweit über ein solches Gerät, und der mögliche diagnostische Mehrwert wird derzeit in zahlreichen Studien untersucht.

Die Darstellung von Glukose könnte unter anderem bei Patienten mit Glioblastomen zum Einsatz kommen. Diese besonders bösartigen Hirntumoren sind sehr gut durchblutet, und

ihre Zellen verbrauchen viel Glukose. Da die Glukose-MRT unter anderem die Durchblutung und eventuell auch Teile des Zuckerstoffwechsels sichtbar macht, lassen sich damit Glioblastome möglicherweise besser darstellen als mit anderen Verfahren. "Auch hier gilt wie bei anderen Hirntumoren: Wenn wir diesen Tumor künftig ohne Kontrastmittel in guter Auflösung darstellen können, dann ist das auf jeden Fall ein Fortschritt. Denn viele dieser Patienten benötigen immer wieder MRT-Untersuchungen, und die sollten deswegen so schonend wie möglich sein", betont Paech.

// Philipp Grätzel von Grätz



**1+2** Lässt das Proteinsignal Rückschlüsse auf die Prognose eines Patienten zu? 1: Die konventionelle morphologische kontrastmittelverstärkte Darstellung eines Hirntumors (markiert) mit einem klinischen 3-Tesla-MRT. 2: Die kontrastmittelfreie Protein-Messung mit dem 7-Tesla-MRT.



# STRAHLEN-THERAPIE NACH MAß

Mechthild Krause arbeitet im Deutschen Krebskonsortium daran, biologische Marker von Tumoren zu identifizieren. Mit deren Hilfe will die Radioonkologin die Wirksamkeit der Strahlentherapie bei Patienten vorhersagen und die Behandlung individuell anpassen.

uch im Kranksein erweist sich der Mensch als höchst individuell. Das gilt besonders bei Krebs, wo die gleiche Therapie bei verschiedenen Patienten ganz unterschiedlich wirken kann. Die Radioonkologin Mechthild Krause will daher die Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren auf einzelne Patientengruppen hin zuschneiden. Als eine der europaweit führenden Spezialistinnen auf den Gebieten der Protonen- und Photonentherapie verfügt sie dafür über die notwendige Expertise. Die Ärztin und Wissenschaftlerin ist Direktorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Dresden und zugleich auch Direktorin des OncoRay-Zentrums sowie des Instituts für Radioonkologie des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf. Bei ihrem ambitionierten Vorhaben hat Mechthild Krause zudem Unterstützung in Form des Deutschen Krebskonsortiums (DKTK), dessen Sprecherin sie am Standort Dresden ist.

Schon in früheren Untersuchungen sind Mechthild Krause und ihre Mitstreiter im DKTK auf mögliche prädiktive Biomarker gestoßen. Das sind Genveränderungen, Biomoleküle oder andere Merkmale, die sich bei einem Patienten nachweisen lassen, und mit deren Hilfe die Wissenschaftler vorhersagen können, wie gut der Tumor auf eine bestimmte Strahlentherapie ansprechen wird. Im Rahmen einer seit 2012 laufenden klinischen Studie stellen die Forscher nun verschiedene Marker auf die Probe.

"Wir evaluieren im Rahmen der Studie gerade eine Kombination aus sieben Biomarkern, die an verschiedenen DKTK-Standorten etabliert worden sind", erklärt Mechthild Krause. "Unsere Kollegen in Essen konnten beispielsweise Marker identifizieren, die anzeigen, ob die DNA-Reparatur der Krebszellen beeinträchtigt ist." Wenn das der Fall ist, können die Tumorzellen strahlenbedingte Schäden in ihrem Erbgut schlechter reparieren und sind dadurch anfälliger für die Therapie. Ist die DNA-Reparatur hingegen intakt, sind die Krebszellen resistenter gegen die Bestrahlung. Die Studie soll nun zeigen, in welchen Fällen es trotz der zu erwartenden Nebenwirkungen ratsam ist, die Krebszellen mit einer zusätzlichen Dosis zu bestrahlen, oder ob weitere Optionen für die Behandlung zur Verfügung stehen.

Bei Kopf-Hals-Tumoren können Biomarker zudem helfen, abzuschätzen, ob auch eine niedrigere Strahlendosis ausreichend wirksam ist. Ein besonders geeigneter Marker scheint eine für den Tumor ursächliche Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) zu sein. "Unsere Daten haben gezeigt, dass durch HPV hervorgerufene Kopf-Hals-Tumoren sensibler auf Strahlen reagieren." Eine weniger intensive Bestrahlung könnte bei den betroffenen Patienten zukünftig ausreichen, um den Tumor effektiv zu bekämpfen. Mit dieser Hypothese ausgerüstet, führt das DKTK an seinen acht Standorten im Moment eine weitere klinische Studie durch. "In dieser Studie senken

Eine Strahlentherapie wirkt nicht bei allen Patienten gleich gut: Die Biologie des Tumors hat entscheidenden Einfluss darauf, wie empfindlich er für die Behandlung ist.



wir bei Patienten mit HPV-bedingten Kopf-Hals-Tumoren derzeit die Strahlendosis auf das betroffene Gewebe um zehn Prozent", sagt Krause. In einem zweiten Schritt soll die Intensität der Strahlung bei einer weiteren Gruppe von Patienten nochmal um zehn Prozent verringert werden. Die Forscher hoffen, mit der Strahlendosis auch die Nebenwirkungen reduzieren zu können, ohne dabei die Wirksamkeit zu beeinträchtigen. Als Strahlentherapeutin kennt Krause die möglichen langfristigen Nebenwirkungen nur zu gut. Infolge der OP und der Strahlentherapie entstehen teils starke Vernarbungen, die zu Bewegungseinschränkungen führen können – etwa im Kiefergelenk, im Hals oder in den Schultern. "Auch mit Mundtrockenheit haben die Patienten zu kämpfen", so Krause. Sie können dann bestimmte Speisen nicht mehr essen oder wachen nachts regelmäßig wegen ihres trockenen Mundes auf. Viele Patienten seien deshalb dafür offen, die Strahlendosis zu verringern. Dies gilt insbesondere für jüngere Patienten, die wieder ins Berufsleben zurückkehren möchten und die letztlich möglichst wenig Schaden durch die Therapie erleiden wollen.

Die Patienten für beide Studien werden an allen acht Standorten des DKTK über die Radioonkologen vor Ort rekrutiert. Mechthild Krause glaubt: "Unsere bisherigen Untersuchungen waren wahrscheinlich nicht zuletzt deshalb erfolgreich, weil wir auf eine große Zahl von Patienten zurückgreifen konnten." Dadurch erhält man viel homogenere Patientengruppen. "Man kann viel genauer bestimmen, welche Gruppe man untersucht und nur Patienten einschließen, die zu der Untersuchung passen."

Die Patientendaten werden dabei über eine im DKTK aufgebaute technische Plattform ausgetauscht – wie bei allen Projekten pseudonymisiert und datenschutzkonform. Die Forscher geben dazu diejenigen Daten eines Patienten in das

System ein, die in der Studie ausgewertet werden sollen. Sie laden auch Bestrahlungspläne hoch, die unter anderem zeigen, wie die Strahlendosis über verschiedene Organregionen hinweg verteilt war. "Auf diesem Weg können wir feststellen, ob ein Tumor wieder wächst, weil er außerhalb des bestrahlten Gebietes auftritt, oder weil er so resistent ist."

Die acht Zentren bringen bei den gemeinsamen Projekten ihre jeweiligen Expertisen ein. Dresden etwa hat sich unter anderem darauf spezialisiert, die Anzahl der Krebsstammzellen im Tumor zu bestimmen. Das könnte möglicherweise helfen, frühzeitig einen drohenden Rückfall zu erkennen. "Die Standorte ergänzen sich sehr gut, ein Zentrum allein könnte das niemals leisten", ist Mechthild Krause überzeugt. Ist Krebs auch höchst individuell, die Forschung dazu ist umso mehr echte Teamarbeit.

// Christian Wolf



Neue Ergebnisse aus der Krebsforschung sollen möglichst schnell bei den Patienten ankommen. Mit diesem Ziel hat sich im Jahr 2012 das DKFZ mit Forschungseinrichtungen und Kliniken an acht Standorten zum **Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung**, kurz DKTK, zusammengeschlossen.





Benjamin L. Ebert vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston wurde mit dem Meyenburg-Preis 2019 ausgezeichnet. Er erhielt die Auszeichnung für seine Forschungsergebnisse zur Entstehung und Therapie von Blutkrebs-Erkrankungen. Die Meyenburg-Stiftung unter dem Dach des DKFZ vergibt den mit 50.000 Euro dotierten Preis jährlich für herausragende Leistungen in der Krebsforschung.



Ein Team um Lukas Bunse vom DKFZ und vom Universitätsklinikum Mannheim wird mit dem diesjährigen Swiss Bridge Award ausgezeichnet. Die Wissenschaftler teilen sich den Preis mit dem Team von Denis Migliorini von den Universitätsspitälern Genf. Mit dem Preisgeld von je 250.000 Franken arbeiten die Preisträger daran, die Nebenwirkungen von zellulären Immuntherapien zu verringern sowie deren Anwendungsbereich auszuweiten. Bunse ist Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim. Er forscht in den Laboratorien von Michael Platten, dem Direktor der Klinik, der zugleich eine Klinische Kooperationseinheit im DKFZ leitet. Auf der 21. Jahrestagung der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. ist Lukas Bunse zudem mit dem mit 10.000 Euro dotierten Sibylle-Assmus-Förderpreis für Neuroonkologie 2019 ausgezeichnet worden.



Steffen Dietz, Wissenschaftler am DKFZ und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, erhielt den Takeda Oncology Forschungspreis 2019. Der Biologe hat einen Weg gefunden, um das Fortschreiten des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms und auftretende Therapieresistenzen frühzeitig festzustellen. Das Unternehmen Takeda Oncology zeichnete Dietz mit dem zweiten Preis aus, der mit 20.000 Euro dotiert ist.



Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin hat Andreas Fischer für seine Forschung zum Endothel mit dem Gábor Szász Preis ausgezeichnet. Der DKFZ-Wissenschaftler und Arzt am Universitätsklinikum Heidelberg hat mit seinem Team herausgefunden, wie die Zellen, die die Blutgefäße von innen auskleiden, dazu beitragen, dass sich Krebs im Körper ausbreitet. Der Preis ist mit 15.000 Euro dotiert.



Für seine erfolgreiche Forschung zum Hepatitis-C-Virus erhält Ralf Bartenschlager den mit 100.000 US-Dollar dotierten thailändischen Prince Mahidol Award im Bereich Medizin. Bartenschlager forscht als Virologe am Universitätsklinikum Heidelberg und am DKFZ. Mit seinen Entdeckungen zu den molekularen Eigenschaften und zum Vermehrungszyklus des Hepatitis-C-Virus schuf er die Grundlage für die Entwicklung von Medikamenten gegen das Virus.

#### **Impressum**

33. Jahrgang, Ausgabe 3/2019 ISSN 0933-128X

#### Herausgeber

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

#### Verantwortlich

Ulrike Grönefeld Leiterin Kommunikation und Marketing

#### Redaktion

Frank Bernard

#### An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet

Dr. Janosch Deeg, Klara Diester, Philipp Grätzel von Grätz, Sascha Karberg, Dr. Sibylle Kohlstädt, Dr. Andrea Penzkofer, Annika Voß, Dr. Christian Wolf

#### Gestaltung

Bohm und Nonnen, Büro für Gestaltung GmbH, Darmstadt

#### Druck

Laub GmbH & Co. KG, Elztal-Dallau

#### **Abonnement**

Sie können die Zeitschrift einblick kostenlos abonnieren unter www.dkfz.de/einblick. Das Heft erscheint drei- bis viermal pro Jahr. Den digitalen einblick können Sie über die kostenlose einblick-App für iOS und Android lesen.

#### **Nachdrucl**

Die Wiedergabe und der Nachdruck von Artikeln aus einblick sind nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion erlaubt.

#### Redaktionsanschrift

Deutsches Krebsforschungszentrum Kommunikation und Marketing 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: iStock xu bing Innenteil: Carina Kircher/DKFZ (S. 3 oben, S. 9 unten, S. 14/15, S. 34 oben links), Tobias Schwerdt/DKFZ (S. 3 unten links, S.4-7, S.20/21, S.34 unten rechts), RSNA (S. 3 unten rechts), Brigida González/DKFZ (S. 8/9), DKFZ (S. 12, S. 15 unten), Michael Speck (S. 13), Josef Wiegand/DKFZ (S. 16 oben), Brigitte Engelhardt/DKFZ (S. 16 Mitte), Nicole Schuster/DKFZ (S. 16 unten, S. 17 unten), Yan de Andres/DKFZ (S. 17 oben), Bohm und Nonnen/DKFZ (S. 18), Behnisch Architekten (S. 19), Michael Bock/DKFZ (S. 20 unten), Ansgar Pudenz/Siemens (S. 22), Marco Mueller/ DKFZ (S. 23 links), Markus Kirchgessner/DKFZ (S. 23 rechts), iStock Mark Kostich (S. 24), Peggy Rudolph, Universitätsklinikum Heidelberg/DKFZ (S. 27), Sebastian Bickelhaupt/DKFZ (S. 29), Daniel Paech/

Viele weitere Informationen, Pressemitteilungen und Nachrichten, mehr über uns und unsere Arbeit finden Sie auf unserer Homepage www.dkfz.de

DKFZ (S. 30/31), NCT Dresden/Philipp Benjamin (S. 33), Uwe Ansbach/DKFZ (S. 34 Mitte), Jutta Jung/

DKFZ (S. 34 oben rechts, unten links)

Sie finden das DKFZ auch auf Facebook, YouTube, Instagram und bei Twitter.

Für die bessere Lesbarkeit der Texte wird auf die Verwendung beider Geschlechtsformen verzichtet. Damit ist keine Bevorzugung eines Geschlechts verbunden.



Fragen zu Krebs?
Wir sind für Sie da.



0800 – 420 30 40 (kostenlos) täglich von 8 bis 20 Uhr



krebsinformationsdienst@dkfz.de www.krebsinformationsdienst.de







#### **Starke Forschung**

- · Krebs möglichst verhindern
- Heilungschancen verbessern
- · Lebenszeit und -qualität erhöhen

**EINE INITIATIVE VOM** 

