



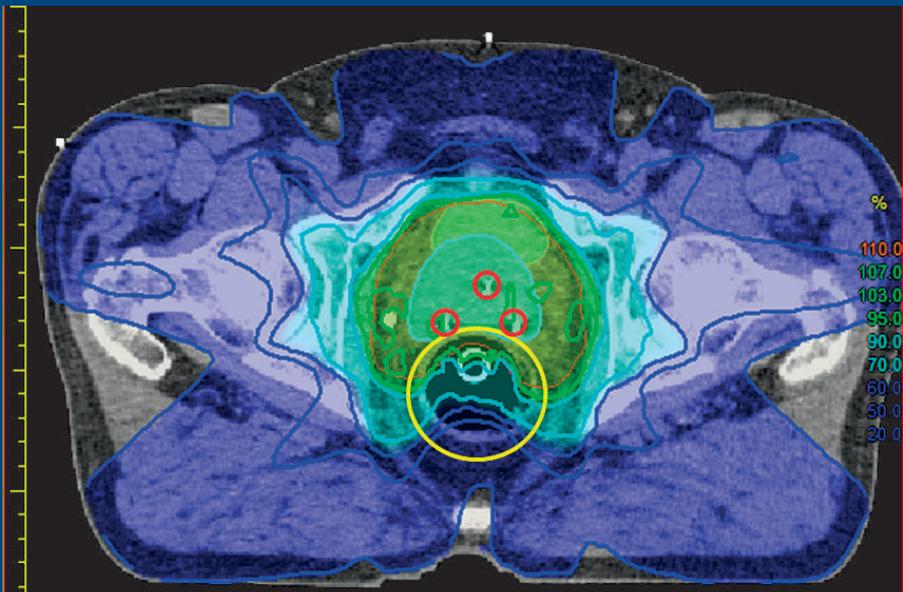
Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

NOVA ACTA LEOPOLDINA

Neue Folge | Band 121 | Nummer 406

Strahlenforschung in der Medizin – Relevanz und Perspektiven

Karl-Jürgen Wolf, Wolfram H. Knapp und Thomas Herrmann (Hrsg.)



Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale) 2016

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

NOVA ACTA LEOPOLDINA

Abhandlungen der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

Herausgegeben von Jörg HACKER, Präsident der Akademie

NEUE FOLGE

NUMMER 406

BAND 121

Strahlenforschung in der Medizin – Relevanz und Perspektiven

Leopoldina-Symposium

am 8. und 9. Mai 2015 in Halle (Saale)

Herausgegeben von:

Karl-Jürgen WOLF (Berlin)

Senator der Sektion 21 Radiologie der Leopoldina

Wolfram H. KNAPP (Hannover)

stellvertretender Senator der Sektion 21 Radiologie der Leopoldina

Thomas HERRMANN (Dresden)

ehemaliger Senator der Sektion 21 Radiologie der Leopoldina



**Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale) 2016
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart**

Redaktion: Dr. Michael KAASCH und Dr. Joachim KAASCH

Einbandbild: Dosisverteilung der bildgeführten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Siehe Beitrag LINGE et al. S. 333–344.

Die Schriftenreihe Nova Acta Leopoldina erscheint bei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, Bundesrepublik Deutschland.

Die Schriftenreihe wird gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie das Ministerium für Wissenschaft und Wirtschaft des Landes Sachsen-Anhalt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Die Abkürzung ML hinter dem Namen der Autoren steht für Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften.

© 2016 Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V. – Nationale Akademie der Wissenschaften

Postadresse: Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale), Postfachadresse: 110543, 06019 Halle (Saale)

Hausadresse der Redaktion: Emil-Abderhalden-Straße 37, 06108 Halle (Saale)

Tel.: +49 345 47239134, Fax: +49 345 47239139

Herausgeber: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Jörg HACKER, Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften

Printed in Germany 2016

Gesamtherstellung: Druck-Zuck GmbH Halle (Saale)

ISBN: 978-3-8047-3512-5

ISSN: 0369-5034

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Inhalt

WOLF, Karl-Jürgen, KNAPP, Wolfram H., und HERRMANN, Thomas: Vorwort	7
---	---

Grundlagen und Konzepte

REINERS, Christoph: Strahlenanwendung in Krankenversorgung und medizinischer Forschung – Das Prinzip der Rechtfertigung	11
RODEMANN, H. Peter: Möglichkeiten und Herausforderungen radiobiologischer Forschung	21
PICHLER, Bernd J.: Präklinische Forschung in der Radiologie	29
PFEIFFER, Franz: Aktueller Status und zukünftige Innovationen in der klinischen Röntgen-diagnostik	37
SCHWAIGER, Markus: Multimodale Bildgebung: Fortschritt oder Interessenkonflikt?	43
KALENDER, Willi: Patientendosis – Technische Innovationen zur Dosisreduktion in der Röntgen-Computertomographie	51
NTZIACHRISTOS, Vasilis: Photoakustik: Höre das Licht	57

Bildgebende Diagnostik

HAASE, Axel: Innovationen in der Magnetresonanz (MR)-Bildgebung	65
HOSTEN, Norbert: Ganzkörperdiagnostik – Kohortenstudien in der Strahlenforschung ...	71
LANGEN, Karl-Josef: Positronenemissionstomographie und Magnetresonanztomographie in der Neuroonkologie	81
KUHL, Christiane Katharina: Mammadiagnostik	87
SCHLEMMER, Heinz-Peter: Prostatakarzinom	111
STACKELBERG, Oyunbileg VON, und KAUCZOR, Hans-Ulrich: Bronchialkarzinom: Früherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie	117
FEGER, Sarah, und DEWEY, Marc: Koronare Diagnostik	127
ANTOCH, Gerald: Leberzellkarzinom	141
WESSLING, Johannes: Darmkrebs im Fokus. Stellenwert, Bedarf und Perspektiven der radiologischen Bildgebung	149

Interventionelle Radiologie

SCHMITZ-RODE, Thomas, und BRUNERS, Philipp: Innovative Technologien für die interventionelle Radiologie	159
---	-----

WACKER, Frank: Interventionell radiologische Präzisionstherapie – Multiparametrische bildgestützte Navigation	171
HELMBERGER, Thomas: Interventionelle Onkologie – Möglichkeiten und Grenzen	183
VORWERK, Dierk, und GÜNTHER, Rolf W.: Die Rolle der interventionellen Radiologie in der Gefäßmedizin	193
FORSTING, Michael: Interventionelle Neuroradiologie: Die Behandlung von Gefäßkrankungen von Hirn und Rückenmark	197

Therapeutische Strahlenmedizin

DEBUS, Jürgen, und GRAU, Nicole: Technologische Entwicklungen und Zukunftsoptionen in der Hochpräzisionsradiotherapie	209
ZIPS, Daniel: Moderne Kombinationstherapien in der Radioonkologie	219
RÖDEL, Claus: Moderne Radiotherapie und ihre interdisziplinäre Lotsenfunktion in der multimodalen Onkologie	223
ZAMBOGLOU, Constantinos, und GROSU, Anca-Ligia: Strahlentherapie bei Prostatakarzinom: Neue Methoden zur Tumordetektion	231
RESKE, Sven Norbert: Radioimmuntherapie	239
NESTLE, Ursula: Translationales Imaging in der Radioonkologie: Klinische Forschung ...	253
VAUPEL, Peter, WIEDENMANN, Nicole, und GROSU, Anca-Ligia: Tumorphoxie: Pathogenese, Charakterisierung, klinische Relevanz und molekulare Bildgebung	263

Radiopharmaka, neue Targets und *In-vivo*-Biomarker

TAUPITZ, Matthias: Aspekte der Arzneimittelentwicklung in der radiologischen Forschung	275
WESTER, Hans-Jürgen: Translationale Aspekte der Radiopharmakaentwicklung	283
SCHÄFERS, Michael: Molekulare Bildgebung kardiovaskulärer Erkrankungen	291
EISENHUT, Michael, und HABERKORN, Uwe: Targets der molekularen Prostatakarzinombildgebung	297
RUDIN, Markus: Bildgebung zur Validierung von Therapie-Targets	303
SABRI, Osama, MEYER, Philipp Mael, HESSE, Swen, BARTHEL, Henryk, und TIEPOLT, Solveig: Neuronuklearmedizin: Neue Targets und <i>In-vivo</i> -PET-Biomarker für neurologische und psychiatrische Erkrankungen	309
WEBER, Wolfgang Andreas: <i>In-vivo</i> -Biomarker für onkologische Erkrankungen	323
LINGE, Annett, LOHAUS, Fabian, LÖCK, Steffen, KRAUSE, Mechthild, und BAUMANN, Michael: Biomarker für die individualisierte Strahlentherapie	333
Schlussfolgerungen	345

Vorwort

Die Strahlenmedizin mit ihren vielfältigen diagnostischen und therapeutischen Methoden hat in Deutschland einen im internationalen Vergleich hervorragenden Stand. Davon profitieren Patienten ebenso wie die medizintechnische Industrie. Viele namhafte Väter des Erfolgs, die in Deutschland gewirkt haben, stehen am Anfang der heute etablierten Fachrichtungen, Radiologie, Strahlentherapie und Nuklearmedizin, etwa Wilhelm Conrad RÖNTGEN oder Georg VON HEVESY.

In den vergangenen Jahrzehnten hat es der strahlenmedizinischen Forschung und Entwicklung in Deutschland unter anderem besonders genutzt, dass Ressourcen für das gesamte Themenspektrum ionisierender Strahlung im Rahmen der Etablierung und des Betriebs von Großforschungszentren bereit gestellt wurden. Diese wurden nach dem Zweiten Weltkrieg mit dem Ziel gegründet, international wieder Anschluss an die Kernforschung zu finden.

Eine wissenschaftlich führende Position Deutschlands auf den Gebieten von Radiochemie, Radiopharmazie, Grundlagen der Positronenemissionstomographie, Partikeltherapie, bildgebender Diagnostik einschließlich interventionell-therapeutischer Maßnahmen u. a. ist auf eine Synergie von Strahlenforschung an Großforschungszentren und anwendungsnaher Forschung an den Universitäten in Kooperation mit der medizinisch-technischen und pharmazeutischen Industrie zurückzuführen.

Die Thematisierung der Strahlenmedizin im Kontext künftiger gesundheits- und forschungspolitischer Herausforderungen ist gerade jetzt erforderlich, weil

- die Strahlenmedizin im Kampf gegen den Krebs eine wesentlich größere Rolle spielt, als dies der Wahrnehmung in der Öffentlichkeit entspricht;
- die Behandlung mit neuen strahlenmedizinischen Verfahren selbst ein Beispiel *par excellence* für die allenthalben propagierte individualisierte Medizin ist;
- strahlenmedizinische Verfahren einen ganz wesentlichen Beitrag zur Individualisierung der Medizin auch in Kombination mit modernen medikamentösen Behandlungsmethoden leisten.

Vor diesem Hintergrund könnte die gesellschaftliche und politische Distanzierung von der Kernenergie einen indirekten negativen Einfluss auf die Infrastruktur für die zukünftige Entwicklungsmöglichkeit bahnbrechender Leistungen in der Strahlenmedizin haben. Im Zuge der Reduktion von Programmen mit der Thematik ionisierender Strahlung, z. B. an den Helmholtzzentren, besteht die Gefahr des Verlusts kritischer Forschungsmasse, die notwendig ist, um in Deutschland auch in Zukunft mit strahlenmedizinischen Innovationen für die gesundheitspolitischen Herausforderungen gewappnet zu sein.

Der vorliegende Band thematisiert schlaglichtartig eine Reihe von wesentlichen Herausforderungen der Gesundheitspolitik sowie die Rolle, die hier die Strahlenmedizin spielt und künftig spielen wird. Anspruch auf Vollständigkeit besteht angesichts der Komplexität dieser Aufgabe selbstverständlich nicht.

Die Beiträge sollen deutlich machen, wo und in welchem Umfang Forschungsbedarf absehbar ist, und es sollen auch Hinweise gegeben werden, inwiefern Forschungs- und Förderungsstrukturen optimiert werden können.

Einzelne Beiträge nehmen explizit zu ausgewählten Problemen des Strahlenschutzes Stellung.

Dieser vorliegende Band aus der Reihe der *Nova Acta Leopoldina* bezieht sich in wesentlichen Teilen auf ein im Mai 2015 durchgeführtes Symposium mit dem Titel „Strahlenforschung in der Medizin – Relevanz und Perspektiven“.

Wir bedanken uns bei allen an diesem Symposiumsband beteiligten Personen, insbesondere bei den Rednern, die uns die schriftlichen Fassungen ihrer Vorträge zur Verfügung gestellt haben. Ebenso bei den Mitarbeitern der Geschäftsstelle der Leopoldina, genannt sei ausdrücklich Frau Katharina SCHMIDT für die hervorragende Zusammenarbeit bei Organisation und Durchführung des Symposiums. Unser ganz besonderer Dank gilt den Herren Joachim und Michael KAASCH für Beratung und redaktionelle Betreuung dieses Bandes der *Nova Acta Leopoldina*.

Karl-Jürgen WOLF ML
Senator der Sektion 21 Radiologie

Wolfram H. KNAPP ML
stellvertretender Senator der Sektion 21 Radiologie

Thomas HERRMANN ML
ehemaliger Senator der Sektion 21 Radiologie

Grundlagen und Konzepte

Strahlenanwendung in Krankenversorgung und medizinischer Forschung – Das Prinzip der Rechtfertigung

Christoph REINERS ML (Würzburg)

Mit 4 Abbildungen

Zusammenfassung

Ionisierende Strahlung, wie sie bei den Atombombenabwürfen auf Hiroshima und Nagasaki oder der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl freigesetzt wurde, kann erhebliche Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen haben. Allerdings werden direkte gesundheitliche Effekte dieser Form der Strahlenexposition auf menschliches Gewebe häufig mit indirekten, gesellschaftlichen Folgen derartiger Katastrophen in der öffentlichen Wahrnehmung vermischt. Dies führt häufig zu einer Überbewertung der gesundheitlichen Risiken von Strahlenexpositionen. Unter dem Aspekt der Nutzen-Risiko-Abwägung im Rahmen der Rechtfertigung der Anwendung ionisierender Strahlung in der Krankenversorgung und in der medizinischen Forschung ist jedoch zu fordern, dass direkte gesundheitliche Folgen der Strahlenwirkung klar von mit Strahlenkatastrophen verbundenen indirekten gesellschaftlichen Auswirkungen getrennt betrachtet werden.

Auf der Basis der Empfehlung unabhängiger internationaler Expertenkommissionen wurde in den letzten Jahrzehnten weltweit ein System zur Rechtfertigung der Anwendung ionisierender Strahlung in der Medizin entwickelt, das sowohl auf die Krankenversorgung als auch die medizinische Forschung anzuwenden ist. Hierauf basieren auch die in Deutschland und Europa gültigen Rechtsnormen.

Abstract

Ionizing Radiation as e.g. released from atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki or the reactor catastrophe of Chernobyl, may tremendously effect human health. However, the direct effects of this kind of radiation exposure on human tissue are frequently mixed up in the perception of the public with indirect, societal consequences of such catastrophes. This frequently leads to over estimation of the health related risks of radiation exposure in general. Under the aspect of justification of the application of ionizing radiation in health care and in medical research, such directly health related consequences of radiation effects have to be clearly separated from indirect societal consequences of radiation catastrophes.

During the last decades, a system for justification of the application of ionizing radiation in medicine has been developed worldwide on the bases of the recommendations of international independent expert commissions. This system of justification has to be applied both for health care and medical research and is the scientific base of laws and regulation valid in Europe and in Germany.

Ionisierende Strahlung, wie sie in massiver Form bei den Atombombenabwürfen auf Hiroshima und Nagasaki oder der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl freigesetzt wurde, kann erhebliche Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen haben. Allerdings werden in der öffentlichen Wahrnehmung direkte gesundheitliche Effekte dieser Form der Strahlenexposition häufig mit indirekten, gesellschaftlichen Folgen derartiger Katastrophen vermischt. Dies führt häufig zu einer Überbewertung der gesundheitlichen Risiken von Strahlenexpositionen. Die sorgfältige Langzeitbeobachtung der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki erlaubt aber heute mit ausreichender Sicherheit die korrekte Einschätzung der Risiken medizinischer Strahlenexpositionen.

Auf der Basis der Empfehlung unabhängiger internationaler Expertenkommissionen wurde in den letzten Jahrzehnten weltweit ein System zur Rechtfertigung der Anwendung ionisierender Strahlung in der Medizin entwickelt, das sowohl auf die Krankenversorgung als auch die medizinische Forschung anzuwenden ist. Hierauf basieren auch die in Deutschland und Europa gültigen Rechtsnormen.

1. Strahlung, Strahlendosen und Strahlenwirkungen in Kürze

1.1 Strahlenarten und Strahlendosen

Die in der Röntgendiagnostik, nuklearmedizinischen Diagnostik sowie der Strahlentherapie angewendete Strahlung ist – physikalisch betrachtet – elektromagnetische Wellenstrahlung. Zu dieser Strahlenart gehören auch die optische Strahlung, Radiowellen sowie niederfrequente Felder von elektrischen Überlandleitungen. Die im Röntgen, der Nuklearmedizin und Strahlentherapie verwendete durchdringende Strahlung unterscheidet sich einerseits von diesen Strahlungsarten durch die kürzere Wellenlänge und die höhere Frequenz, andererseits aber auch durch ihre Eigenschaft, in Materie Ionisationen zu erzeugen. Insofern bezeichnet man sie zusammenfassend auch als „Ionisierende Strahlung“.

Der Mensch ist im Alltag den genannten Strahlenarten in verschiedener Form ausgesetzt. Was die ionisierende Strahlung angeht, so resultiert nach den regelmäßigen Erhebungen des Bundesamts für Strahlenschutz (Abb. 1) pro Kopf des Bundesbürgers im Durchschnitt eine jährliche Exposition aus natürlichen Quellen von rund 2,1 mSv (*BfS* 2015, o. J.).

Kommentar: Im Strahlenschutz verwendet man zur Bewertung gesundheitlicher Strahlenrisiken die sogenannte effektive Dosis. Diese berücksichtigt die physikalisch bestimmbare Höhe der Strahlenexposition, die dabei wirksame Strahlenart sowie die unterschiedliche Strahlensensibilität exponierten Gewebes. Auf diese Weise wird rechnerisch eine Größe ermittelt, die das Gesamtrisiko der Strahlenexposition unterschiedlicher Organe im Sinne einer „Ganzkörperdosis“ sowohl für äußerliche als auch für innerliche Strahlenexpositionen berücksichtigt. Einheit der effektiven Dosis ist das „Sievert“ (benannt nach dem schwedischen Arzt und Physiker Rolf SIEVERT [1896–1966]).

Die natürliche Exposition (Abb. 1) in Höhe von 2,1 mSv/a setzt sich zusammen aus kosmischer Strahlung aus dem Weltraum (ca. 0,3 mSv), terrestrischer Strahlung aus radioaktiven Gesteinsarten im Boden (ca. 0,4 mSv) und Exposition durch natürlich radioaktive Nahrungsbestandteile (z. B. durch Kalium-40; ca. 0,3 mSv). Hinzu kommt die Exposition von etwa 1,1 mSv durch das natürliche vorkommende radioaktive Edelgas Radon und seine Zerfallsprodukte im Freien und in Häusern.

Bei der Einschätzung der Risiken der Strahlenexposition in diesem Dosisbereich ist zu berücksichtigen, dass die Strahlenexposition aus natürlichen Quellen – weltweit – vor allem von der Höhe des Standorts über dem Meeresspiegel einerseits (höhere Exposition durch kosmische Strahlung z. B. auch bei Interkontinentalflügen) und andererseits von der lokalen Bodenbeschaffenheit abhängt (relativ höherer Wert in Gegenden mit Vorkommen von natürlich radioaktiven Gesteinsarten und dem Edelgas Radon). In Deutschland variiert die jährliche Strahlenexposition aus diesen Quellen zwischen ca. 1 mSv/a und ca. 5 mSv/a.

Zu dieser Strahlenexposition aus natürlichen Quellen von ca. 2,1 mSv/a kommt jährlich eine zivilisatorisch bedingte Strahlenexposition von ca. 1,9 mSv/a hinzu (Abb. 1).

Fast der gesamte Beitrag dieser zivilisatorischen Exposition beruht auf Strahlenanwendungen in der Medizin. Die Beiträge durch Freisetzungen aus Kernkraftwerken im Normal-

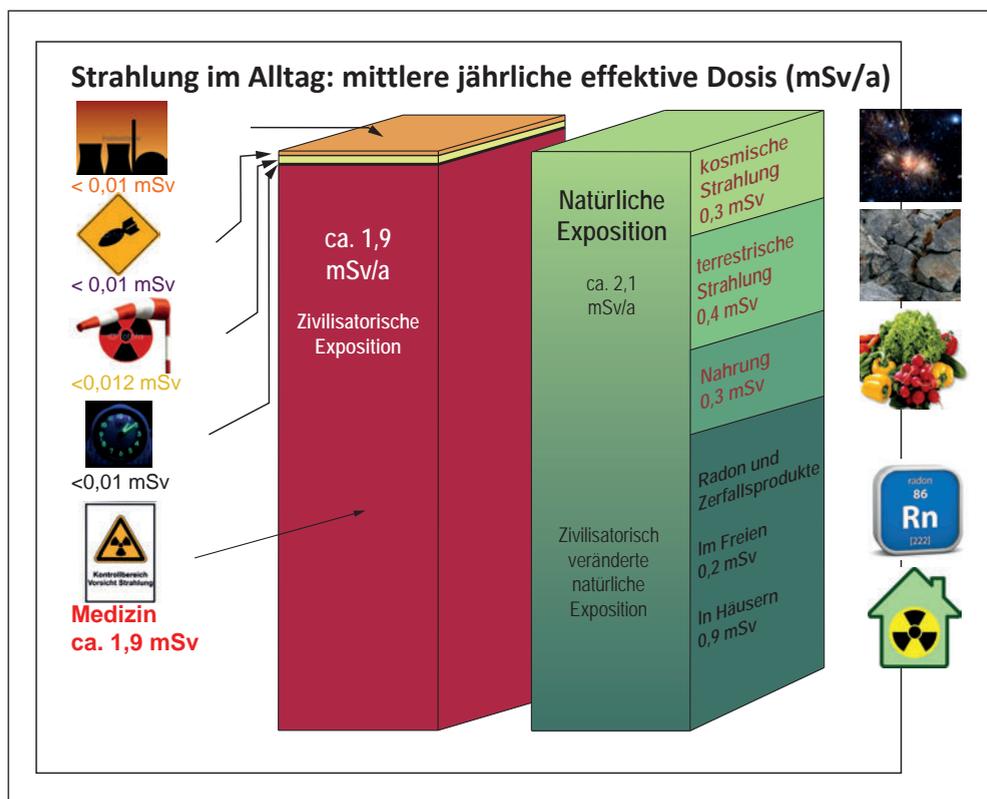


Abb. 1 Effektive Jahresdosis einer Person durch ionisierende Strahlung in mSv im Jahr 2013, gemittelt über die Bevölkerung Deutschlands (BMUB 2015)

betrieb, Fallout von Kernwaffenexperimenten in den 1960er Jahren, heute noch in Deutschland nachweisbare Folgen der Kernkraftwerksunfälle in Tschernobyl und Fukushima sowie aus technischen Anwendungen von Strahlen machen insgesamt weniger als 0,04 mSv/a aus und sind somit sehr gering.

1.2 Strahlenschäden

Bereits unmittelbar nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Conrad RÖNTGEN (1845–1923) im November 1895 in Würzburg und deren rascher Verbreitung insbesondere für medizinische Anwendungen wurden erste gravierende Strahlenschäden beim Menschen beschrieben. Es handelte sich einerseits um frühe lokale Schäden im Sinne einer speziellen Art von „Hautverbrennung“ und andererseits um einige Jahre nach überhöhter Exposition auftretende Schäden wie den Grauen Star oder Tumorerkrankungen (hier insbesondere die Leukämie).

Heute unterscheidet man bei den Strahlenschäden die sogenannten deterministischen von stochastischen Schäden (Abb. 2).

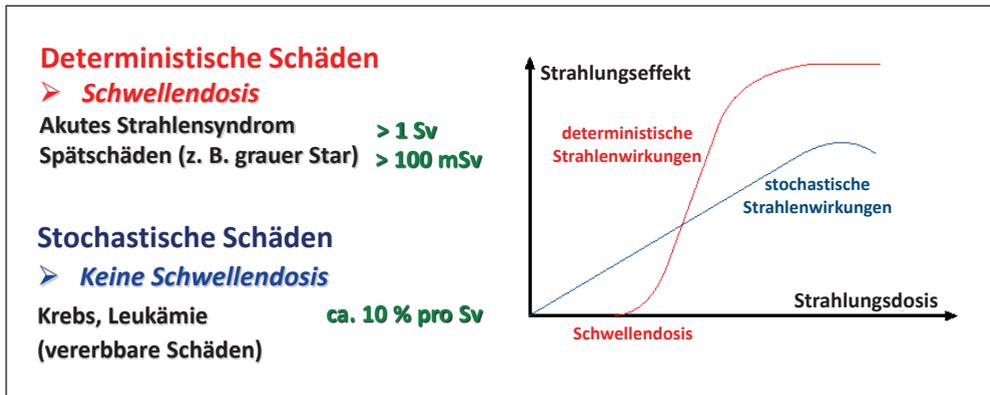


Abb. 2 Arten der Strahlenschäden (mit Beispielen)

Unterhalb einer Schwellendosis treten *deterministische Schäden* nicht auf. Diese Schwellendosis beträgt z. B. für den Grauen Star etwa 100 mSv. Für das besonders gefürchtete als Früh Schaden auftretende akute Strahlensyndrom, das mit einer hohen Letalität verbunden ist, liegt die Schwellendosis bei ca. 1 Sv. Man schätzt, dass ca. 30000 von 210000 Todesfällen im ersten Halbjahr nach den Atombombenabwürfen auf Hiroshima und Nagasaki auf das akute Strahlensyndrom zurückzuführen sind (KODAMA et al. 2012). Bei der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl (UNSCEAR 2008) waren 134 Anlagenarbeiter mit Symptomen eines akuten Strahlensyndroms erkrankt; 31 davon sind in den Folgemonaten an diesem Syndrom verstorben. Bei ca. 25 % der Ersthelfer ist wie bei den auf der Tschernobyl-Anlage tätigen Arbeitern das spätere Auftreten einer Trübung der Augenlinse im Sinne eines Grauen Stars festzustellen.

Dem gegenüber gibt es bei den *stochastischen Schäden* keine Schwellendosis. Die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines solchen Schadens steigt aber mit der Dosis. Zu den stochastischen Schäden zählen insbesondere Krebserkrankungen und Leukämie, die nach einer Latenzzeit von mehreren Jahren auftreten. Man schätzt, dass sich das Risiko, an Krebs oder Leukämie nach Strahlenexposition zu versterben, um 10 % pro 1 Sv erhöht (siehe 1.3).

Von den rund 90000 im Rahmen der sogenannten „Life-Span-Study“ (KODAMA et al. 2012) regelmäßig nachuntersuchten Atombombenopfern von Hiroshima und Nagasaki, die die Abwürfe überlebt haben, wurden bis heute rund 800 als zusätzlich zu betrachtende Todesfälle an Krebs und Leukämie registriert. Als Folge der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl, nach der eine viel größere Gruppe von Personen exponiert wurde, wurde sehr viel häufiger das Auftreten von Schilddrüsenkrebs bei Kindern und Jugendlichen in den von der Reaktorkatastrophe betroffenen Regionen der Ukraine, von Belarus und Russland beobachtet. Glücklicherweise ist Schilddrüsenkrebs – insbesondere im Kindes- und Jugendalter – sehr gut therapierbar; daher sind nur wenige der rund 6000 an Schilddrüsenkrebs Erkrankten bisher daran verstorben.

1.3 Schätzung des Krebsrisikos nach Strahlenexposition

Die wichtigste Quelle für die Schätzung des Krebsrisikos nach Strahlenexposition stellen die Langzeituntersuchungen an den Überlebenden der Atombombenabwürfe auf Hiroshima und

Nagasaki dar (KODAMA et al. 2012). Die beiden Institute der Japanisch-Amerikanischen „Radiation Effects Research Foundation (RERF)“ in Hiroshima und Nagasaki führen bis heute regelmäßige medizinische Untersuchungen bei den noch Lebenden durch. Im Falle des Versterbens wird die Todesursache exakt bestimmt und mit der mittels aufwändiger Methodik rekonstruierten Strahlenexposition jedes Einzelnen korreliert. Danach lässt sich im Bereich einer Exposition von 100 – 1000 mSv (Abb. 3) eine lineare Dosiswirkungsbeziehung ermitteln, die ein zusätzliches Krebsmortalitätsrisiko im Dosisbereich von 100 mSv um 1 % und im hohen Dosisbereich von 1 Sv um 10 % bedeutet. Für den niedrigen Dosisbereich unterhalb von 100 mSv lässt sich anhand der Daten von Hiroshima und Nagasaki keine signifikante Korrelation des Krebsmortalitätsrisikos mit der Dosis herstellen. Es erscheint am wahrscheinlichsten, dass die Extrapolation einer linearen Dosiswirkungsbeziehung auch im niedrigen Dosisbereich die beste Schätzung des Risikos erlaubt. Die Frage einer nichtlinearen Dosiswirkungsbeziehung in diesem Bereich ist jedoch Gegenstand des wissenschaftlichen Diskurses. In diesem Zusammenhang sind Langzeituntersuchungen an dem wesentlich größeren bei der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl exponierten Kollektiv mit vergleichsweise niedrigerer Exposition von wissenschaftlich größter Bedeutung. Es wird allerdings noch Jahrzehnte dauern, bis Dosisabschätzungen im Bereich von Dosen unter 100 mSv „verlässlicher“ werden.

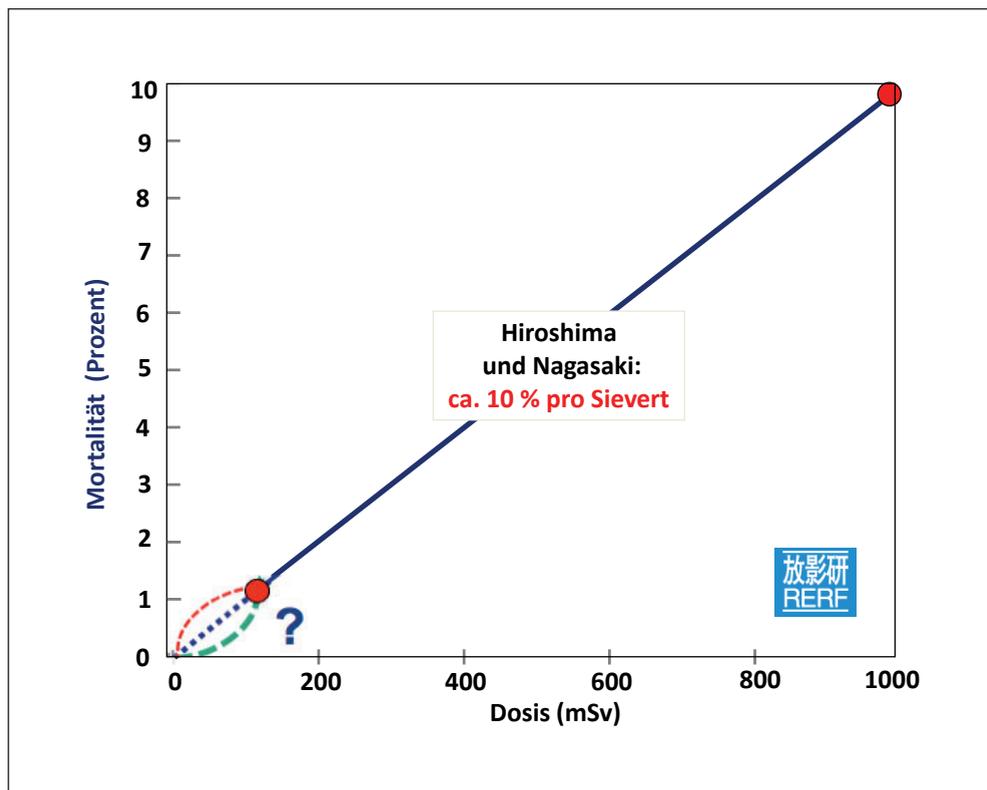


Abb. 3 Schätzung der Krebsmortalität nach Strahlenexposition auf der Grundlage der Daten von Hiroshima und Nagasaki nach den Daten der Radiation Effects Research Foundation (KODAMA et al. 2012)

Kommentar: Bei der Bewertung des zusätzlichen Mortalitätsrisikos durch Strahlenexposition ist zu berücksichtigen, dass die „übliche“ Wahrscheinlichkeit, in Deutschland an Krebs zu versterben, bei ca. 25 % liegt. Rein rechnerisch würde dieses Risiko bei einer Strahlenexposition mit 10 mSv – wie bei einer relativ dosisintensiven medizinischen Untersuchung – um 0,1 % (also auf 25,1 %) steigen. Zu berücksichtigen ist, dass diese Schätzung für die Altersgruppe der 20–40-Jährigen gilt. Bei über 40-Jährigen ist das zusätzliche Krebsmortalitätsrisiko mit 0,025 % nur etwa ein Viertel so groß. Dem gegenüber ergibt sich nach den Erfahrungen von Hiroshima und Nagasaki bei unter 20-Jährigen ein mit 0,25 % etwa 2,5-fach höheres zusätzliches Krebsmortalitätsrisiko als in der Altersgruppe der 20–40-Jährigen. Hieraus leitet sich einerseits eine der Grundregeln des Strahlenschutzes ab, mit Strahlenexpositionen im Kindes- und Jugendalter äußerst zurückhaltend zu sein. Andererseits bedeutet die beschriebene Altersabhängigkeit, dass die Altersgruppe, auf die sich medizinische Maßnahmen typischerweise konzentrieren, – nämlich die über 60-Jährigen – bei Strahlenexpositionen im diagnostischen Bereich ein äußerst geringes Risiko durch die medizinische Strahlenanwendung hat.

2. Strahlendosen bei Medizinischen Anwendungen

Abbildung 4 zeigt die Strahlenexposition (in mSv) für typische radiologische Anwendungen wie Vorsorgeuntersuchungen (etwa die Mammographie), Niedrigdosisprotokolle für die Computertomographie der Lunge, die Computertomographie der Wirbelsäule oder eine Ganzkörper-PET-Untersuchung in der Nuklearmedizin. Die beiden letztgenannten Untersuchungsverfahren sind den dosisintensiveren diagnostischen Verfahren zuzuordnen. In der modernen medizinischen Diagnostik spielen diese Verfahren insbesondere in der Onkologie eine wichtige Rolle.

Dies führt dazu, dass rund 60 % der kollektiven Dosis durch medizinische Strahlenanwendungen in Deutschland der Computertomographie zuzuordnen ist. Wegen der zunehmenden Anwendungshäufigkeit dieses besonders aussagekräftigen Schnittbildverfahrens trägt die Computertomographie auch maßgeblich zum Anstieg der Strahlenexposition der Bevölkerung mit dem eingangs erwähnten aktuellen Durchschnittswert von 1,9 mSv/a pro Kopf der Bevölkerung bei. Damit bekommen unter dem Aspekt des Strahlenschutzes aktuelle technische Entwicklungen, die zu erheblichen Dosisersparungen führen, eine erhebliche Bedeutung.

3. Die Prinzipien des Strahlenschutzes

Das weltweite System des Strahlenschutzes in der Medizin beruht auf den Empfehlungen der unabhängigen *International Commission on Radiological Protection (ICRP) No. 105 (ICRP 2007)*. Als Erstes gilt die Forderung der Rechtfertigung: Jede Strahlenexposition – und sei sie noch so niedrig – ist wegen des auch unter Umständen nur geringen damit verbundenen Risikos sorgfältig bezüglich der Nutzen-Risiko-Relation zu bewerten. Der Nutzen der Anwendung muss immer größer sein als das damit verbundene Risiko.

Die nächste Grundregel befasst sich mit der Optimierung: Die Strahlendosis soll so niedrig sein, wie sinnvollerweise erreichbar („as low as reasonably achievable = ALARA“).

Last but not least – mit Ausnahme der medizinischen Anwendungen in der Krankenversorgung – sollen im Sinne der Dosisbegrenzung *Richtwerte bzw. Grenzwerte* vom Gesetzgeber vorgegeben werden.

3.1 Strahlenschutzregelungen für die Heilkunde

Die aktuellen Strahlenschutzregelungen in Deutschland beruhen auf den bereits erwähnten Empfehlungen von ICRP No. 105, die auf europäischer Ebene in den EURATOM-Grundnor-

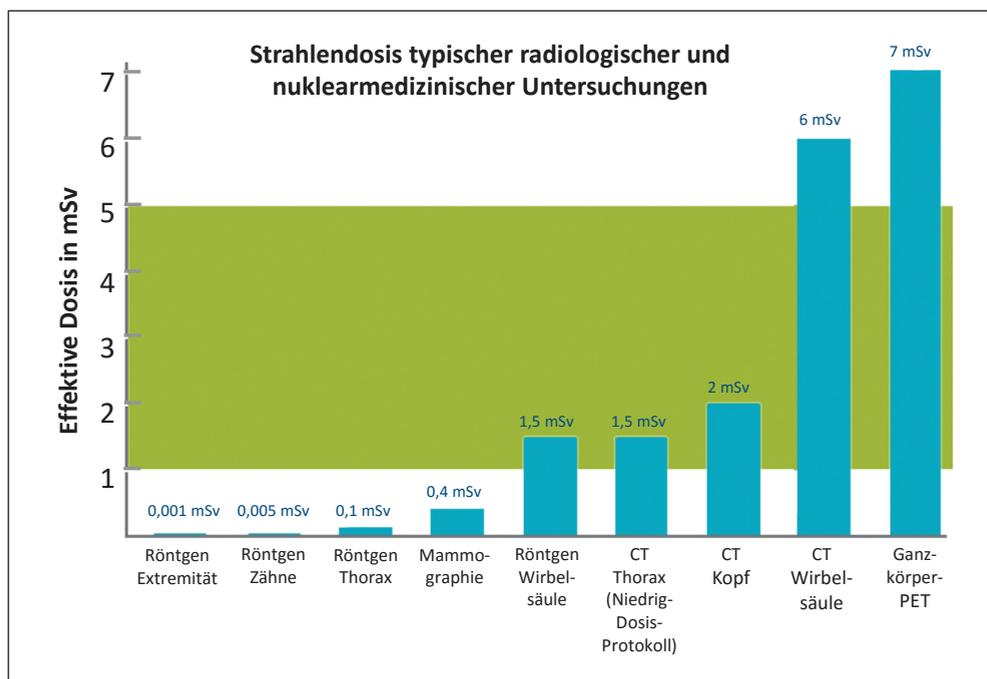


Abb. 4 Beispiel für die Strahlenexposition bei typischen Verfahren der radiologischen und nuklearmedizinischen Diagnostik (Quelle: medicalradiation.com. Alle Informationen beruhen auf radiologyinfo.org, außer den Werten für das Ganzkörper-PET aus SSK 2005)

men von 1996 und 2013 und der EURATOM-Medizinrichtlinie von 1997 umgesetzt wurden (s. www.bmub.bund.de/P365/). Die Regierungen der Europäischen Union sind verpflichtet, zur Umsetzung der Vorgaben von EURATOM entsprechende Gesetze oder Verordnungen zu erlassen. Aktuell gilt in Deutschland daher die Strahlenschutzverordnung aus dem Jahr 2001, zuletzt geändert 2012, und die Röntgenverordnung aus dem Jahr 2002, zuletzt geändert 2012, sowie die zur Strahlenschutzverordnung gehörenden Ausführungsbestimmungen der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ von 2011. Mit diesen Regelwerken werden die Grundforderungen von ICRP nach Rechtfertigung, Optimierung und Dosisbegrenzung umgesetzt.

Bei der *rechtfertigenden Indikationsstellung* muss ein fachkundiger Arzt feststellen, dass der gesundheitliche Nutzen der Strahlenanwendung gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt. Dazu müssen die verfügbaren Ergebnisse vorangegangener Strahlenanwendungen herangezogen werden. Wenn möglich, ist ein Verfahren ohne Strahlenexposition (Sonographie, Magnetresonanztomographie [MRT]) vorzuziehen. Bei gebärfähigen Frauen ist zu beachten, ob eine Schwangerschaft vorliegen kann oder ob sie stillen.

Im Rahmen der *Optimierung* wird zusätzlich gefordert, dass die durch ärztliche Untersuchung bedingte Strahlenexposition soweit einzuschränken ist, wie dies mit den Regeln der medizinischen Wissenschaft vereinbar ist. Dafür wurden vom Bundesamt für Strahlenschutz diagnostische Referenzwerte für die mit dem Verfahren verbundene Strahlenexposition veröffentlicht. Des Weiteren braucht der Strahlenanwender eine behördliche Genehmigung und

muss nachweisen, dass er bestimmte Auflagen erfüllt, z. B. die Fachkunde des Arztes, eine ausreichende Geräteausstattung besitzt sowie über entsprechend qualifiziertes Personal verfügt. Zur Überwachung dieser Regelungen sind „Ärztliche Stellen“ eingerichtet, die eine ganze Reihe von Kontrollen, wie z. B. die Überprüfung der Konstanz der Geräte, die Überprüfung der Einhaltung der Regeln der rechtfertigenden Indikationsstellung und der Referenzwerte durchzuführen haben.

Bei der Anwendung der vom ICRP vorgegebenen Regeln des Strahlenschutzes in der Heilkunde gibt es sinnvollerweise *keine Obergrenzen* für die Strahlenexposition eines Patienten. Der Verlauf einer Erkrankung macht es unter Umständen notwendig, relativ dosisintensive diagnostische Verfahren mehrfach zur Beurteilung des Therapieerfolgs anzuwenden. Das entbindet den indikationsstellenden Arzt aber nicht von der Pflicht, jedes Mal aufs Neue eine Nutzen-Risiko-Bewertung im Sinne der Rechtfertigung vorzunehmen. Eine Dosisbegrenzung macht auch bei der therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlen keinen Sinn: Starre Grenzen würden hier den Erfolg dieser im Allgemeinen sehr wirkungsvollen Therapieverfahren unter Umständen in Frage stellen.

3.2 Strahlenschutzregelungen für die medizinische Forschung

Für den Bereich der medizinischen Forschung werden die Vorgaben von ICRP No. 105 vom Gesetzgeber in der Strahlenschutz- und Röntgenverordnung noch strikter umgesetzt als bei der Anwendung ionisierender Strahlung in der Krankenversorgung.

Dies betrifft zunächst die *rechtfertigende Indikationsstellung*. Im Rahmen von Forschungsvorhaben muss das Bundesamt für Strahlenschutz überprüfen, ob ein zwingendes Bedürfnis für die Anwendung in der Forschung besteht. Vor der Erteilung der Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz muss eine Stellungnahme einer registrierten Ethikkommission vorliegen (mit der Bestätigung des zwingenden Bedürfnisses des Vorhabens). Bei gebärfähigen Frauen muss eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Forschungsvorhaben an Kindern und Jugendlichen oder nicht geschäftsfähigen Personen, bei denen ionisierende Strahlung zur Anwendung kommen soll, werden nur im Ausnahmefall unter Erfüllung sehr strenger Auflagen genehmigt.

Für die Qualitätssicherung bei der Strahlenanwendung in der medizinischen Forschung sind im Sinne der *Optimierung* zusätzliche Forderungen zu erfüllen. Wer Strahlen in der Forschung anwendet, bedarf zusätzlich zur üblichen behördlichen Genehmigung für die Anwendung im Rahmen der Krankenversorgung für den Forschungszweck einer speziellen Genehmigung des Bundesamts für Strahlenschutz. Der fachkundige Leiter des Forschungsvorhabens muss innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss des Vorhabens dem Bundesamt und der Aufsichtsbehörde einen Abschlussbericht mit den ermittelten Körperdosen der Probanden vorlegen.

Die durch das Forschungsvorhaben bedingte Strahlenexposition ist soweit einzuschränken, wie dies mit den Regeln der medizinischen Wissenschaft vereinbar ist. Ein wesentlicher Unterschied zur Strahlenanwendung in der Krankenversorgung liegt darin, dass hier das *Prinzip der Dosisbegrenzung* greift: Die effektive Dosis darf für gesunde Probanden den Grenzwert von 20 mSv für die gesamte Lebenszeit nicht überschreiten. Dabei müssen vorangegangene Strahlenexpositionen berücksichtigt werden.

4. Resümee

Die Anwendung ionisierender Strahlung kann für die Medizin von großem Nutzen sein. Sie ist – dosisabhängig – mit Risiken verbunden; das Risiko für „Strahlenkrebs“ wird jedoch allgemein überschätzt.

Trotzdem ist jede Strahlenanwendung in der Heilkunde individuell zu rechtfertigen; der Nutzen muss das Risiko überwiegen. Sofern sinnvollerweise möglich, ist die Dosis bei der Anwendung so niedrig wie möglich zu halten.

Besondere Vorsicht hat bei der Anwendung ionisierender Strahlung an Kindern und Jugendlichen – insbesondere in der Forschung – sowie Gesunden im Rahmen der Anwendung von Screeningmethoden zu gelten. Die Regeln des Strahlenschutzes, deren Einhaltung von Behörden strikt überwacht wird, garantieren dem Patienten höchstmögliche Sicherheit.

Literatur

- BfS* (Bundesamt für Strahlenschutz): Genehmigungsbedürftige Anwendung von radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung – einschließlich Röntgenstrahlung – in der medizinischen Forschung. (o. J.)
http://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/forschung/forschung_node.html
- BfS* (Bundesamt für Strahlenschutz): Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung 2015 (2015)
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2015072412951>
- BMUB* (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit): Strahlenschutz – Medizin.
www.bmub.bund.de/P365/
- ICRP* (International Committee on Radiological Protection): Publication No. 105: Radiological protection in medicine. Ann. ICRP 37/6 (2005)
- KODAMA, K., OZASA, K., KATAYAMA, H., SHORE, R. E., and OKUBO, T.: Radiation effects on cancer risks in the Life Span Study cohort. Radiat. Protect. Dosimetry 151, 674–676 (2012)
- SSK* (Strahlenschutzkommission): Stellungnahme: Strahlenschutz bei der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT). 2005
- UNSCEAR* (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation): Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations General Assembly: Fifty-sixth Session July 2008. New York: United Nations 2008

Prof. Dr. Dr. h. c. Christoph REINERS
Universitätsklinikum Würzburg und
Nationales WHO-Kollaborationszentrum
für Strahlenunfallmanagement
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 931 20155001
Fax: +49 931 201655001
E-Mail: reiners_c@klinik.uni-wuerzburg.de

Die Bedeutung von Bildung in einer Dienstleistungs- und Wissensgesellschaft.

Welchen Bildungsauftrag hat die Universität?

Symposium veranstaltet von der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften, der Carl von Ossietzky-Universität Oldenburg und der VolkswagenStiftung am 19. Mai 2015 im Tagungszentrum Schloss Herrenhausen, Hannover

Nova Acta Leopoldina N. F. Bd. 121, Nr. 407

Herausgegeben von Marita HILLMER und Katharina AL-SHAMERY (Oldenburg)
(2015, 132 Seiten, 22 Abbildungen, 21,95 Euro, ISBN: 978-3-8047-3513-2)

Wie sieht die moderne Universität des 21. Jahrhunderts aus? Im Spannungsfeld des Bologna-Prozesses und der Exzellenzinitiative, die bereits starke Umbrüche in den deutschen Universitäten bewirkten und im Rahmen von vertikalen und funktionalen Differenzierungen die Voraussetzungen für die Entwicklung neuer Profile in Forschung und Lehre geschaffen haben, steht der Bildungsauftrag von Universitäten zur Diskussion.

Der tiefgreifende Veränderungsprozess von der Universität als Bildungsstätte einer kleinen Elite hin zur Öffnung der Hochschulen für fast jedes Gesellschaftsmitglied ist, bei gleichzeitiger explosionsartiger Zunahme der Komplexität einer global agierenden Gesellschaft, der Ausgangspunkt aktueller Entwicklungen im Hochschulsystem. Einem Diskurs zum Bildungsbegriff und der Neuinterpretation des klassischen Bildungsverständnisses folgen Überlegungen zu den Herausforderungen der Digitalisierung als einem möglichen zukünftigen Haupttreiber des Wandels im Bildungssystem sowie ein Gedankenaustausch über die Wissenschaftskultur und notwendige Freiräume für neue Lehr- und Lernformate.

Möglichkeiten und Herausforderungen radiobiologischer Forschung

H. Peter RODEMANN ML (Tübingen)

Zusammenfassung

Nahezu jeder zweite Tumorpatient, d. h. ca. 50 % aller Tumorpatienten, werden derzeit mit radioonkologischen Therapieprotokollen behandelt. Prinzipiell stellt die Strahlentherapie in der Onkologie eine kurative Behandlungsform dar; ihr Erfolg kann jedoch durch das Vorhandensein tumorbiologischer Prozesse, die eine Resistenz der Tumorzellen gegenüber Strahlung vermitteln oder durch das Auftreten von strahlenbedingten Toxizitäten in Normalgeweben beeinträchtigt bzw. begrenzt sein. Im Gesamtkontext der personalisierten Medizin und bezogen auf die Radioonkologie gilt es zukünftig, die zu erwartenden radiobiologischen Grundlagenerkenntnisse bezüglich potenzieller Zielstrukturen zur Beeinflussung der Strahlenreaktionen von Tumor- und Normalgewebezellen in klinisch relevante, translationale Konzepte zu überführen, um diese hinsichtlich Verbesserungen des Therapieerfolges überprüfen zu können. Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die derzeit gegebenen und zukünftig durch den Einsatz verschiedenster Technologien zu erarbeitenden radiobiologischen Erkenntnisse, Themengebiete und Konzepte diskutiert. Dies sind die Mechanismen der DNA-Schadensreparatur und deren regulierende Signalkaskaden, das Mikromilieu von Tumoren, die Modulation des Immunsystems durch Strahlung sowie die zielgerichtete Suche nach robusten Biomarkern hinsichtlich der zu erwartenden Strahlenreaktionen von Tumor- und Normalgeweben.

Abstract

Currently almost 50 % of all tumour patients receive radiation therapy in the course of their cancer treatment. In principle radiation therapy is a curative treatment approach. However, the success of radiation therapy is hampered by the existence of biological altered processes in tumour cells, which can result in resistance against ionizing radiation or may be impaired through the induction of radiotoxicity in normal tissues. In the era of personalized medicine and with respect to radiation oncology it is necessary to integrate the expected basic research knowledge in radiation biology with respect to the identification of relevant targets into clinical relevant translational concepts, which proof to be successful. In the following the currently available knowledge to some aspects of future radiation biology is summarized also with respect to now available new technologies. Thus, the mechanisms of DNA-repair and the regulatory signalling pathways, the tumour micro-milieu, the modulation of the immune system *via* ionizing radiation as well as the search for robust biomarkers of radiation responses in tumour and normal tissues will be addressed.

1. Mechanismen der DNA-Schadensreparatur und deren regulierende Signalkaskaden

Die Nutzung gentoxisch wirkender ionisierender Strahlung in der Radioonkologie zielt darauf ab, im bestrahlten Tumorgewebe letale Schäden in der DNA zu induzieren, die zum Tumorzelltod führen. Die durch ionisierende Strahlung induzierbaren DNA-Läsionen sind vorwiegend Basenschäden (ca. 3000 pro 1 Gy) in den verschiedenen Nukleotiden der DNA, Einzelstrangbrüche (SSBs, ca. 1000 pro 1 Gy) in der doppelsträngigen DNA und Doppel-

strangbrüche der DNA (DSBs; ca. 40 pro 1 Gy) (ILIAKIS 1991). Obwohl DSB pro Einheit Strahlendosis der DNA die geringste Schadensinzidenz aufweisen, stellen sie aufgrund der Komplexität des Schadens die schwerwiegendste und – wenn nicht erfolgreich repariert – die letale Schadensqualität dar, in deren Konsequenz die betroffene Zelle durch den Prozess der mitotischen Katastrophe in den reproduktiven Zelltod getrieben wird. Für die Entfernung von Basenschäden und Einzelstrangbrüchen in der DNA wird die Basenexzisionsreparatur (BER) und zum Teil auch die Nukleotidexzisionsreparatur (NER) von der betroffenen Zelle sehr effektiv genutzt, so dass in der Regel innerhalb kürzester Zeit nach Schadensauftritt die DNA wieder schadensfrei vorliegt. Der BER-Mechanismus wird initiiert durch die Aktivität einer Glycosylase, durch die primär eine potenziell zytotoxische apurinische oder apyrimidinische und somit abasische Seite in der DNA entsteht. Diese wird durch eine spezifische Endonuklease (APEX1) erkannt und aus dem DNA-Strang herausgeschnitten. Im Zusammenspiel einer DNA-Polymerase und einer DNA-Ligase wird der geschädigte DNA-Strangbruch durch Einfügen eines Nukleotids, welches zum Nukleotid des ungeschädigten DNA-Stranges komplementär ist, dann final und basensequenzkorrekt repariert.

Für die Reparatur von strahleninduzierten DNA-Einzelstrangbrüchen wird neben der Endonuklease APE zur Prozessierung der Bruchenden auch eine Polynukleotid-Kinase (PNK) benötigt; zudem existieren verschiedene BER-Subkaskaden, bei denen verschiedene weitere Enzyme, z. B. die DNA-Polymerase β (pol β) und das *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (PCNA), zum Einsatz kommen. Proteine wie XRCC1 und Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) ermöglichen die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen durch Aktivierung weiterer spezifischer Proteine direkt an der DNA-Schadenseite.

Für die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen besitzen Zellen zwei zu differenzierende Reparatursysteme, die in Abhängigkeit von der Zellzyklusphase, in der sich die vom Schaden betroffenen Zellen befinden, genutzt werden können. Der Mechanismus der *Nicht-Homologen-End-Joining-Reparatur* (NHEJ) ist in allen Zellzyklusphasen (G1, S, G2) mit Ausnahme der Mitosephase aktiv, während der Mechanismus der *Homologen Rekombination* (HR) nur in der späten S- und in der darauf folgenden G2-Phase genutzt werden kann. Grund dafür ist die Notwendigkeit einer nicht geschädigten Schwesterchromatide, deren homologe DNA-Sequenzabfolge für die homologe Rekombinationsreparatur zur Verfügung stehen muss.

Die molekularen Zusammenhänge der DNA-Schadenssetzung durch unterschiedliche Strahlenqualitäten und die daraus sich ergebenden Detailprozesse hinsichtlich der Schadenserkenkung sowie Initiation, Prozessierung und Termination der DNA-Schadensreparatur und deren koordinierte Regulation durch interagierende Netzwerke von Signalkaskaden sind nach wie vor zentrale radiobiologische Forschungsgebiete. Neben den durch entsprechende Inhibitoren gegebenen Möglichkeiten, Reparaturenzyme direkt zu blockieren und so z. B. die Reparaturreffizienz von Tumorzellen im Sinne einer Radiosensitivierung zu beeinträchtigen, ergeben sich insbesondere aus den in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnissen bezüglich der Beteiligung von wachstumsfaktorgesteuerten Signaltransduktionskaskaden an der Regulation der DNA-Schadensreparatur neue Möglichkeiten der Intervention. Speziell der erbB-PI3K-Akt-Kaskade kommt hier eine tragende Bedeutung zu. Viele Tumorentitäten zeigen eine Überexpression oder Mutation von Rezeptoren der EGFR- bzw. der erbB-Familie. Mit diesen Aberrationen geht in der Regel eine Resistenz sowohl gegenüber Chemo- als auch Strahlentherapie einher. Ein wesentlicher Aspekt hierbei ist die durch die Überexpression oder Mutation gesteigerte Kinase-Aktivität der entsprechenden erbB-Rezeptoren, die zu einer

konstitutiv erhöhten Aktivität des nachgeschalteten PI3-K-Akt-Signalweges führt (LIU 2009, BEGG et al. 2011). Eine gesteigerte PI3-Akt-Aktivität ist durch die Stimulation verschiedener nachgeschalteter Signalprozesse des Zellüberlebens einerseits und der Zellproliferation andererseits zudem durch die Interaktion mit spezifischen DNA-Schadensreparatur-relevanten Enzymen eine zentrale Komponente der Strahlenantwort von Tumorzellen (KAO et al. 2007). Dieser Aspekt ist auch relevant in Tumoren, die *per se* durch entsprechende Mutationen ohne Mitbeteiligung einer erbB-Rezeptor-Alteration eine überaktive Akt-Signalkomponente aufweisen (TOULANY und RODEMANN 2015). Auf der Basis detaillierter molekularbiologisch-radiobiologischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine gesteigerte Aktivität der Signalkomponente Akt in bestrahlten Tumorzellen direkt regulatorisch das zentrale Enzym der DNA-Doppelstrangbruchreparatur im NHEJ-Mechanismus, die DNA-Protein-Kinase (DNA-PK), stimuliert und damit maßgeblich zur Initiation, Progression und Termination der NHEJ-abhängigen DNA-DSB-Reparatur beiträgt (TOULANY und RODEMANN 2015, TOULANY et al. 2012). Die selektive Blockade von Akt – pharmakologisch durch entsprechende Kinase-Inhibitoren oder molekularbiologisch durch den Einsatz der siRNA-Methode – führt somit zu einer signifikant reduzierten DNA-DSB-Reparatur und in deren Konsequenz zu einer signifikanten Radiosensitivierung der betroffenen Tumorzellen. Vor diesem Hintergrund kommt der tumorbiologisch relevanten PI3K-Akt-Signalkaskade mit oder ohne Beteiligung einer veränderten Wachstumsfaktoraktivität eine zentrale Rolle in der Suche nach selektiven antagonistischen Strategien, insbesondere im Kontext radioonkologischer Fragestellungen, zu. Die detaillierte Aufklärung der regulatorischen Rolle von Akt in den Reparaturprozessen für strahleninduzierte DNA-Doppelstrangbrüche kann zukünftig tumorentitätsspezifische Möglichkeiten der Intervention bieten und somit zur individualisierten Therapie auf der Basis von selektiven molekularen Inhibitoren beitragen.

Neben den besprochenen Möglichkeiten der Beeinflussung von DNA-Reparaturprozessen durch Signalkomponenten, die im Kontext von Wachstumsfaktor-Rezeptor-Aktivitäten stimuliert werden können, ist auch eine Beteiligung von Wachstumsfaktormolekülen *per se* in der Regulation der Strahlenantwort von Tumorzellen nachgewiesen. So konnte gezeigt werden, dass der *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) in bestrahlten Zellen nach Aktivierung in der Zellmembran durch direkte Translokation in den Zellkern verschiedene Prozesse im Kontext der DNA-Schadenreparatur modulieren kann. Dies ist zum einen die Regulation der Chromatinreorganisation, die für die Zugänglichkeit der DNA-Reparaturmaschinerie zum Schadensort erforderlich ist (DITTMANN et al. 2011). Zum anderen bindet und stabilisiert der nukleär akkumulierte EGFR selektiv mRNA-Spezies, die in bestrahlten Zellen den Warburg-Effekt unterstützen und somit zur Energiegewinnung entscheidend beitragen (DITTMANN et al. 2015). Möglicherweise bietet dieser neue Aspekt der Funktionsweise von EGFR nach detaillierter Aufklärung eine weitere Option für die Entwicklung von Therapiestrategien im Kontext radioresistenter Tumorentitäten.

2. Tumormikromilieu

Das Mikromilieu eines Gewebes hat entscheidenden Einfluss nicht nur auf die Tumorigenese, d. h. die Initiation, die Progression und Manifestation eines Tumors, sondern auch auf die tumorspezifische Sensitivität z. B. gegenüber ionisierender Strahlung im Kontext einer Strahlentherapie. Viele Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* an präklinischen Model-

len sowie Studien an Tumorpatienten konnten darlegen, dass Hypoxie und Neoangiogenese die Strahlenantwort eines Tumors entscheidend beeinflussen (BEGG et al. 2011, CORDES et al. 2012). Insbesondere das Phänomen der radioresistenzvermittelnden Tumorphoxie und deren molekulare Prozesse eignen sich nahezu ideal für eine zielgerichtete tumorspezifische Therapiestrategie, da Hypoxie in normalen Geweben selten gegeben ist. Somit ist keine wesentliche Modulation der Strahlenantwort des Normalgewebes durch auf den Tumor gerichtete Antihypoxiestrategien zu erwarten. Das molekulare Signalnetzwerk in hypoxischen Geweben ist dadurch gekennzeichnet, dass die Unterversorgung mit Sauerstoff in einer Aktivierung des hypoxieinduzierbaren Faktors HIF1- α und in einer Stimulation der sogenannten *Unfolded Protein Response* (UFP) resultiert. Als UFP bezeichnet man eine Signalkaskade, die in der Regel aktiviert wird, wenn falsch gefaltete und damit in ihrer Funktion stark beeinträchtigte Proteine vorliegen (ROUSCHOP und WOUTERS 2009). Derartige Proteine werden durch einen spezifischen, intrazellulären Abbauprozess, die Autophagie, zu Aminosäuren degradiert, die u. a. dann auch als Bausteine für die Energiegewinnung bereitstehen und von der betroffenen Zelle genutzt werden können. Sowohl HIF1- α als auch UFP regulieren das Zellüberleben unter Hypoxiestress (BEGG et al. 2011). Zudem ist die Hochexpression von hypoxieinduzierbaren Genen in Tumoren meist mit einer schlechten Therapieprognose assoziiert (BEGG et al. 2011, WINTER et al. 2007). Die Entwicklung von spezifischen Sensibilisatoren für hypoxische Zellen als sogenannte *Radiosensitizer* zeigte bislang mit Ausnahme einer Substanz (5-Nitroimidazol-Nimorazol) in klinischen Phase-III-Studien keine überzeugenden Erfolge (BEGG et al. 2011, OVERGAARD et al. 1998). Aufgrund der begrenzten Produktionsmöglichkeiten scheiterte – zumindest bislang – der breite therapeutische Einsatz des effektiven und sehr wirksamen *Radiosensitizer* 5-Nitroimidazol-Nimorazol. Eine weitere derzeit auch in klinischen Untersuchungen verfolgte Strategie, die Radioresistenz von hypoxischen Tumoren zu überwinden, ist die Nutzung von Substanzen, die HIF-1 α - und UPR-Signalwege blockieren können und damit die Hypoxietoleranz von Tumorzellen unterbinden. Ebenso bietet die in den letzten Jahren besser verstandene Rolle von Autophagieprozessen in der Strahlenreaktion von Tumorzellen im Kontext hypoxischer Mikromilieubedingungen verschiedene molekulare Ansatzpunkte für die Entwicklung von interventionellen Strategien (CHAACHOUAY et al. 2015).

Eine weitere Einflussgröße des Tumormikromilieus von wesentlicher Bedeutung für die Reaktivität von Tumorzellen auf Strahlentherapie ist die Extrazellulärmatrix (EZM) (CORDES et al. 2012). Die EZM ist nicht nur ein Gittergerüst für die Verankerung von Zellen zur Aufrechterhaltung der Gewebestruktur, sondern auch ein Signalgeber zur Regulation und Kontrolle der Zellproliferation, der Differenzierung und des Zellüberlebens. Wie die Arbeitsgruppe um Nils CORDES vielfach zeigen konnte (EKE und CORDES 2011, EKE et al. 2010), spielen die Integrinproteine, welche als Zelladhäsionsmoleküle die Anheftung von Zellen an die EZM bewerkstelligen, bei Tumorzellen durch Mitregulation verschiedener Proliferations- und Überlebenssignalwege eine wichtige Rolle in der Strahlenantwort. Eine gezielte Hemmung von Integrinmolekülen mit spezifischen Antagonisten resultiert in Tumorzelllinien verschiedenster Entitäten sowie in einer signifikanten Sensitivierung gegenüber Strahlen- und Chemotherapie (EKE et al. 2012, HEHLGANS et al. 2012). Aus diesen umfassenden *In-vitro*- und präklinischen *In-vivo*-Untersuchungen kann abgeleitet werden, dass Integrine und andere Adhäsionsmoleküle potenzielle Zielmoleküle darstellen, durch deren Blockade im Kontext einer Strahlentherapie zukünftig eine signifikante Radiosensitivierung von Tumoren erreicht werden kann.

3. Modulation des Immunsystems durch Strahlung

Die Analyse des immunmodulatorischen Potenzials ionisierender Strahlung ist ein neuer Zweig der radiobiologischen Forschung. Der Fokus liegt hierbei in der Aufklärung von immunologischen Mechanismen, welche durch alleinige Strahlentherapie oder im Kontext von Radiochemotherapiestrategien insbesondere auch in Kombination mit immunstimulatorischen Komponenten induziert werden können (SCHEITHAUER et al. 2014). Hierbei ist einerseits die Aufklärung von lokalen Effekten im Sinne der zum Tumorzelltod führenden Prozesse dieser Behandlungsformen ein wichtiges Forschungsziel. Andererseits werden zunehmend die Mechanismen, die den abskopalen Effekten der Strahlentherapie zugrunde liegen, intensiv erforscht, wobei sowohl die Beteiligung des angeborenen als auch die des adaptiven Immunsystems im Fokus der verschiedenen Forschungsansätze stehen. Verbindungen zwischen entzündlichen Reaktionen und DNA-Schadensantworten werden hergestellt. Dabei ist Strahlung unterschiedlicher Dosis und Qualität in die Untersuchungen mit einbezogen. Insbesondere werden auch die antientzündlichen Wirkungsmechanismen von Niedrigdosisstrahlentherapie bei entzündlichen Erkrankungen erforscht. Das Verständnis der zellulären und molekularen Zusammenhänge des immunmodulatorischen Potenzials strahlentherapeutischer Behandlungsregime kann zukünftig die lokale Tumorkontrolle durch Strahlentherapie in Kombination mit Immunstimulatoren weiter optimieren (SCHAUE und MCBRIDE 2015).

4. Zielgerichtete Suche nach Biomarkern

Durch die Entwicklung von robusten *High-Through-Put-Omics*-Technologien (d. h. *Genomics / Functional Genomics / Proteomics / Metabolomics*) und die Nutzung von siRNA-Bibliotheken stehen heute sehr sensitive Techniken zur Verfügung, um sehr verlässlich spezifische Deskriptoren der Zellfunktionen von Tumor- und Normalgewebe zu identifizieren. Dementsprechend können diese Biomarker auch für Fragestellungen im Kontext zellulärer Strahlenreaktionen sowohl von Tumor- als auch Normalgewebe genutzt werden. Damit werden entscheidende neue Aussagen und Klassifizierungen in der Radioonkologie hinsichtlich der Patientenstratifizierung einerseits und der Individualisierung von Therapiekonzepten andererseits möglich – insbesondere im Hinblick auf den Einsatz spezifischer Therapieprotokolle mit und ohne Kombination mit molekularen *Targeting*-Ansätzen in der Radioonkologie. Die Methodik der *Functional Genomics* bietet anhand von entsprechend innovativen Tumormausmodellen exzellente Möglichkeiten mittels der *In-vivo*-shRNA-Technologie und den entsprechenden *Screening*-Methoden neue Krebsgene zu entdecken, die aufgrund ihrer Funktion als ideale therapeutisch zu nutzende Zielstrukturen dienen können. Diese Technologie bietet somit die herausragende Möglichkeit, auch speziell in therapieresistenten Tumoren die Zielgene zu erfassen, durch deren selektive Blockade die Resistenz z. B. gegenüber Radiotherapie effektiv überwunden werden kann.

Ohne die Entwicklung und Etablierung von spezifischen Tumormausmodellen wären viele der heute zur Verfügung stehenden Einblicke und Erkenntnisse in die Tumorbiologie sicherlich nicht möglich gewesen. Andererseits darf man nicht übersehen, dass die klinische Translation dieser gewonnenen Erkenntnisse noch immer eine große Herausforderung darstellt. Die Liste der Gründe dafür beginnt mit der zum Teil gegebenen Schwierigkeit, dass die Pathophysiologie verschiedener humaner Tumoren (immer noch) nicht exakt erfasst ist, und

endet mit den Herausforderungen, tatsächlich translitierbare relevante und robuste präklinische Endpunkte für die zu adressierenden Zielstrukturen zur Verfügung zu haben. Vor diesem Hintergrund wird es kausalanalytisch äußerst wichtig, die mittels *Functional Genomics* zu erzielenden Erkenntnisse hinsichtlich der radiobiologischen Reaktionsprofile über verschiedene biologische Ebenen, d. h. vom multizellulären *In-vitro*-System bis hin zum tumorrelevanten *In-vivo*-System zu integrieren (AMUNDSON 2008). Auch gilt es hinsichtlich der zu beantwortenden Fragestellung(en) zukünftig, die klinisch relevanten Tumorausmodelle auf die letztendlich klinisch relevante Korrelationsstudien abzustimmen.

Das Risiko des Auftretens von strahlentherapieinduzierten Normalgewebekomplikationen basiert bislang im Wesentlichen auf dosimetrischen Parametern (BENTZEN et al. 2010, KERNS et al. 2015). Die begrenzte Aussagekraft der hierzu existierenden Modelle kann zukünftig jedoch nur durch Einbeziehung patientenspezifischer Daten, wie Alter, Geschlecht und Rasse sowie insbesondere genetischer Parameter, erweitert werden (BENTZEN et al. 2010, KERNS et al. 2015). Vor diesem Hintergrund hat sich seit einigen Jahren das Gebiet der *Radiogenomics* entwickelt. Das Fachgebiet der *Radiogenomics* sucht somit nach der biologisch begründeten Verbindung von genetischen Keimbahnvariationen und der breiten klinischen Variabilität von Strahlentherapiereaktionen in Geweben. Unter dem Begriff *Radiogenomics* wird also die Suche nach genetischen Allelen verstanden, die vererbte Unterschiedlichkeiten des Phänotyps bedingen. Entscheidend ist hierbei, genetische Variationen, speziell Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (*Single Nucleotide Polymorphisms*, SNBPs) zu identifizieren, die mit dem Risiko der Entwicklung von post-strahlentherapeutischen Toxizitäten in Normalgeweben einhergehen (KERNS et al. 2015). *Radiogenomics*-Ansätze ermöglichen so – neben dem Erkenntniszugewinn bezüglich des prinzipiellen Verständnisses der Strahlensensitivitätsmechanismen von Normalgeweben –, prädiktive Testmöglichkeiten mit hoher Sensitivität und Vorhersagekraft zu entwickeln, auf deren Basis Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von strahlentherapieinduzierten Normalgewebetoxizitäten bereits vor Therapiebeginn zu erkennen sind. In diesem Zusammenhang konnten mit der Methode der *Radiogenomics* bislang bereits 7 SNPs erkannt und in Replikationsstudien verifiziert werden, die mit verschiedenen Normalgewebekomplikationen (insbesondere Ösophagitis, Pneumonitis, Fibrose, Rektalblutungen, Hauttoxizitäten) in der Strahlentherapie von verschiedenen Tumorentitäten einhergehen können (KERNS et al. 2014a, b).

Mit der zukünftig weiter steigenden Zahl von Langzeit-Krebstherapie-Überlebenden, die speziell auch und insbesondere durch die Strahlentherapie erreicht werden wird, steigt naturgemäß das Risiko von strahleninduzierten Normalgewebekomplikationen, die die Lebensqualitäten deutlich beeinträchtigen können (ROSENSTEIN et al. 2014). Die Identifizierung von Risikopatientinnen und -patienten mittels *Radiogenomics* vor Beginn einer Strahlentherapie böte somit weitere Möglichkeiten der individuellen Planung der radioonkologischen Therapie.

5. Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der bisherigen umfassenden Erkenntnisse aus den Teilgebieten der zellulären und molekularen Radiobiologie und der Erweiterung der Datenlage mittels der angesprochenen neuen Technologien wird die zukünftige grundlagenorientierte und translationale radiobiologische Forschung weiterhin wesentlich zur Entwicklung neuer biologisch basierter, therapeutischer Konzepte und damit zur weiteren Optimierung der Strahlentherapie beitragen.

Literatur

- AMUNDSON, S. A.: Functional genomics in radiation biology: a gateway to cellular systems-level studies. *Radiat. Environ. Biophys.* 47, 25–31 (2008)
- BEGG, A. C., STEWART, F. A., and VENS, C.: Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nature Rev. Cancer* 11, 239–253 (2011)
- BENTZEN, S. M., CONSTINE, L. S., DEASY, J. O., EISBRUCH, A., JACKSON, A., MARKS, L. B., TEN HAKEN, R. K., and YORKE, E. D.: Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S3–S9 (2010)
- CHAACHOUAY, H., FEHRENBACHER, B., TOULANY, M., SCHALLER, M., MULTHOFF, G., and RODEMANN, H. P.: AM-PK-independent autophagy promotes radioresistance of human tumor cells under clinically relevant hypoxia in vitro. *Radiother. Oncol.* 116/3, 409–416 (2015)
- CORDES, N., RÖDEL, F., and RODEMANN, H. P.: Molekulare Signalwege. Mechanismen und klinische Anwendung. *Strahlenther. Onkol.* 188, Suppl. 3, 308–311 (2012)
- DITTMANN, K., MAYER, C., FEHRENBACHER, B., SCHALLER, M., KEHLBACH, R., and RODEMANN, H. P.: Nuclear epidermal growth factor receptor modulates cellular radio-sensitivity by regulation of chromatin access. *Radiother. Oncol.* 99, 317–322 (2011)
- DITTMANN, K., MAYER, C., PAASCH, A., HUBER, S., FEHRENBACHER, B., SCHALLER, M., and RODEMANN, H. P.: Nuclear EGFR renders cells radio-resistant by binding mRNA species and triggering a metabolic switch to increase lactate production. *Radiother. Oncol.* 116/3, 431–437 (2015)
- EKE, I., and CORDES, N.: Radiobiology goes 3D: how ECM and cell morphology impact on cell survival after irradiation. *Radiother. Oncol.* 99, 271–278 (2011)
- EKE, I., DEUSE, Y., HEHLGANS, S., GURTNER, K., KRAUSE, M., BAUMANN, M., SHEVCHENKO, A., SANDFORT, V., and CORDES, N.: β 1Integrin/FAK/cortactin signaling is essential for human head and neck cancer resistance to radiotherapy. *J. Clin. Invest.* 122, 1529–1540 (2012)
- EKE, I., KOCH, U., HEHLGANS, S., SANDFORT, V., STANGL, F., ZIPS, D., BAUMANN, M., SHEVCHENKO, A., PILARSKY, C., HAASE, M., BARETTON, G. B., CALLEJA, V., LARIJANI, B., FÄSSLER, R., and CORDES, N.: PINCH1 regulates Akt1 activation and enhances radioresistance by inhibiting PPIalpha. *J. Clin. Invest.* 120, 2516–2527 (2010)
- HEHLGANS, S., EKE, I., and CORDES, N.: Targeting FAK radiosensitizes 3-dimensional grown human HNSCC cells through reduced Akt1 and MEK1/2 signaling. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83, e669–676 (2012)
- ILIAKIS, G.: The role of DNA double strand breaks in ionizing radiation-induced killing of eukaryotic cells. *Bioessays* 13, 641–648 (1991)
- KAO, G. D., JIANG, Z., FERNANDES, A. M., GUPTA, A. K., and MAITY, A.: Inhibition of phosphatidylinositol-3-OH kinase/Akt signaling impairs DNA repair in glioblastoma cells following ionizing radiation. *J. Biol. Chem.* 282, 21206–21212 (2007)
- KERNS, S. L., KUNDU, S., OH, J. H., SINGHAL, S. K., JANELSINS, M., TRAVIS, L. B., DEASY, J. O., JANSSENS, A. C., OSTREER, H., PARLIAMENT, M., USMANI, N., and ROSENSTEIN, B. S.: The prediction of radiotherapy toxicity using single nucleotide polymorphism-based models: A step toward prevention. *Semin. Radiat. Oncol.* 25/4, 281–291 (2015)
- KERNS, S. L., OSTREER, H., and ROSENSTEIN, B. S.: Radiogenomics: using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy. *Cancer Discov.* 4, 155–165 (2014)
- KERNS, S. L., WEST, C. M., ANDREASSEN, C. N., BARNETT, G. C., BENTZEN, S. M., BURNET, N. G., DEKKER, A., DE RUYSSCHER, D., DUNNING, A., PARLIAMENT, M., TALBOT, C., VEGA, A., and ROSENSTEIN, B. S.: Radiogenomics: the search for genetic predictors of radiotherapy response. *Future Oncol.* 10, 2391–2406 (2014)
- LIU, P., CHENG, H., ROBERTS, T. M., and ZHAO, J. J.: Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nature Rev. Drug. Discov.* 8, 627–644 (2009)
- OVERGAARD, J., HANSEN, H. S., OVERGAARD, M., BASTHOLT, L., BERTHELSEN, A., SPECHT, L., LINDELØV, B., and JØRGENSEN, K.: A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother. Oncol.* 46, 135–146 (1998)
- ROSENSTEIN, B. S., WEST, C. M., BENTZEN, S. M., ALSNER, J., ANDREASSEN, C. N., AZRIA, D., BARNETT, G. C., BAUMANN, M., BURNET, N., CHANG-CLAUDE, J., CHUANG, E. Y., COLES, C. E., DEKKER, A., DE RUYCK, K., DE RUYSSCHER, D., DRUMEA, K., DUNNING, A. M., EASTON, D., EELES, R., FACHAL, L., GUTIÉRREZ-ENRÍQUEZ, S., HAUSTERMANS, K., HENRÍQUEZ-HERNÁNDEZ, L. A., IMAI, T., JONES, G. D., KERNS, S. L., LIAO, Z., ONEL, K., OSTREER, H., PARLIAMENT, M., PHAROAH, P. D., REBBECK, T. R., TALBOT, C. J., THIERENS, H., VEGA, A., WITTE, J. S., WONG, P., and ZENHAUSERN, F., for the *Radiogenomics Consortium*: Radiogenomics: radiobiology enters the era of big data and team science. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 89, 709–713 (2014)

- ROUSCHOP, K. M., and WOUTERS, B. G.: Regulation of autophagy through multiple independent hypoxic signaling pathways. *Curr. Mol. Med.* 9, 417–424 (2009)
- SCHAUE, D., and MCBRIDE, W. H.: Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 12, 527–540 (2015)
- SCHEITHAUER, H., BELKA, C., LAUBER, K., and GAJPL, U. S.: Immunological aspects of radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 9, 185 (2014)
- TOULANY, M., LEE, K. J., FATTAH, K. R., LIN, Y. F., FEHRENBACHER, B., SCHALLER, M., CHEN, B. P., CHEN, D. J., and RODEMANN, H. P.: Akt promotes post-irradiation survival of human tumor cells through initiation, progression, and termination of DNA-PKcs-dependent DNA double-strand break repair. *Mol. Cancer Res.* 10, 945–957 (2012)
- TOULANY, M., and RODEMANN, H. P.: Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling as a key mediator of tumor cell responsiveness to radiation. *Semin. Cancer Biol.* pii: S1044-579X(15)00062-0 (2015)
- WINTER, S. C., BUFFA, F. M., SILVA, P., MILLER, C., VALENTINE, H. R., TURLEY, H., SHAH, K. A., COX, G. J., CORBRIDGE, R. J., HOMER, J. J., MUSGROVE, B., SLEVIN, N., SLOAN, P., PRICE, P., WEST, C. M., and HARRIS, A. L.: Relation of a hypoxia metagene derived from head and neck cancer to prognosis of multiple cancers. *Cancer Res.* 67, 3441–3449 (2007)

Prof. Dr. H. Peter RODEMANN
Klinik für Radioonkologie
Sektion für Strahlenbiologie und
Molekulare Umweltforschung
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Röntgenweg 11
72076 Tübingen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 7071 2985962
Fax: +49 7071 295900
E-Mail: hans-peter.rodemann@uni-tuebingen.de

Präklinische Forschung in der Radiologie

Bernd J. PICHLER (Tübingen)

Mit 1 Abbildung

Zusammenfassung

Die moderne Bildgebung unterliegt einem enormen Wandel, der vor allem auf neue Methoden und schnellere Informationstechnologien zurückzuführen ist. Mit kombinierten Verfahren, wie der Positronenemissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT) oder der Integration von PET und Magnetresonanz (PET/MR), können während einer Untersuchung eine Vielzahl an funktionellen und molekularen Parametern, neben einer hochaufgelösten Morphologie, akquiriert werden. Diese Daten lassen beispielsweise in der Onkologie eine *In-vivo*-Charakterisierung des molekularen Tumorprofils zu. Diese Informationen können, zusammen mit zielgerichteten radiomarkierten biologisch aktiven Substanzen, wie Antikörper oder Peptide, für eine bildgesteuerte Therapie, die sogenannte Theranostik, verwendet werden. Behandlungen, die auf den einzelnen Patienten und dessen Erkrankung zugeschnitten sind, werden dadurch ermöglicht. Die Bildgebung ist daher ein wichtiger Eckpfeiler der personalisierten Medizin. Die einzelnen Bildgebungsmodalitäten sind mittlerweile mit angepassten Leistungsparametern für die präklinische Bildgebung an kleinen Laborversuchstieren erhältlich. Dadurch nimmt die Bildgebung nicht nur eine Schlüsselrolle in der präklinischen Grundlagenforschung ein, um Mechanismen von Pathophysiologien zu erforschen, sondern sie eignet sich hervorragend für translationale Studien, um neue Bildgebungsmarker oder Theranostika innerhalb kurzer Zeit in die klinische Forschung oder Diagnostik zu überführen. Eine Herausforderung für die Bildgebung wird die Verarbeitung der vielschichtigen und umfangreichen Daten sein. Hier müssen innovative Methoden der Mathematik und Informatik, wie „Machine-Learning“, herangezogen werden.

Abstract

Modern Imaging is subject to an enormous change, which is particularly attributed to new methodologies and faster information technologies. With combined modalities, such as positron emission tomography (PET) and computer tomography (CT), or the integration of PET and magnetic resonance (PET/MR), a multitude of functional and molecular parameters can be acquired in addition to the high-resolution analysis of morphologies. These data allow, for example in oncology, an *in vivo* characterization of the molecular tumour profile. Together with targeted radioactive labelled substances, such as antibodies or peptides, this information can be used for an image-guided therapy, the so-called theranostics. Therapies, which are tailored to an individual patient and its disease, will be made possible. Imaging is, therefore, an important cornerstone of personalized medicine. In the meantime, the imaging modalities are available with aligned performance parameters for preclinical research on small laboratory animals. By this, imaging not only takes on a key role in basic preclinical research to explore pathophysiological mechanisms, but is ideally suited for translational studies, e.g. to transfer new imaging markers or theranostics to clinical research or diagnostic within a very short time. A challenge for the imaging technology will be the processing of the multi-layered and comprehensive data. This can only be achieved together with the help of other innovative methods in the field of mathematics and informatics, such as “machine-learning”.

1. Stand der Technik

Die moderne dreidimensionale medizinische Schnittbilddiagnostik hat konventionelle Verfahren, wie planares Röntgen, in der modernen Medizin nahezu komplett abgelöst. Hochauflö-

sende Modalitäten wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglichen die Darstellung von Geweben in Millimeter- oder Submillimeter-Bereichen und erlauben zudem die Darstellung von funktionellen Vorgängen wie Perfusion oder Diffusion.

Diese Verfahren werden ergänzt durch nuklearmedizinische Schnittbildverfahren wie die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) oder die Positronenemissionstomographie (PET), die es erlauben, mit kleinsten Mengen an radioaktiv markierten biologisch aktiven Substanzen (sogenannten Tracern) metabolische Vorgänge und molekulare Prozesse *in vivo* mit höchster Nachweisempfindlichkeit im pikomolaren Bereich darzustellen. Klinisch etabliert sind vor allem Tracer, die es erlauben, Stoffwechselforgänge (Glucose, Fettsäuren) zu quantifizieren. Man bezeichnet daher nuklearmedizinische Verfahren häufig auch als molekulare Bildgebungsmethoden.

Immer häufiger werden die unterschiedlichen Verfahren gekoppelt, um als multimodale Bildgebung die synergistischen Möglichkeiten der Einzelgeräte zu nutzen. Seit über 10 Jahren wird die PET/CT sehr erfolgreich in der Klinik, insbesondere in der onkologischen Routinediagnostik, eingesetzt. Während CT ortsgenau die anatomische Information liefert, wird diese mit molekularen PET-Informationen, wie dem Glucosestoffwechsel, überlagert (BEYER et al. 2000). Vergleichbar ist dies mit einer Wetterkarte: Das CT entspricht der Landkarte, die PET den Temperaturwerten. Seit wenigen Jahren ist die kombinierte PET/MR für klinische Diagnostik und biomedizinische Grundlagenforschung verfügbar. Mit der Kombination von PET und MR können nicht nur anatomische und molekulare Parameter synergistisch verbunden werden. PET/MR liefert zudem funktionelle Werte wie Perfusion, Diffusion, pH oder Oxygenierung von pathologischem oder physiologischem Gewebe. Die Integration von PET/MR erlaubt eine multiparametrische Bildgebung, bei der mit einer Untersuchung fünf oder mehr verschiedene Parameter gemessen werden können, um nicht-invasiv ein möglichst umfangreiches funktionell-molekulares Profil einer Erkrankung zu erhalten (Abb. 1).

Wichtige Einsatzgebiete sind vor allem die klinische und präklinische Erforschung von onkologischen, neurologischen und kardiologischen Erkrankungen (JUDENHOFER et al. 2008, BAILEY et al 2015, BARTHEL et al. 2015, RAUSCHER et al. 2014).

2. Die Molekulare Bildgebung – Grundpfeiler für die Theranostik und die Personalisierte Medizin

Vermehrt werden in den letzten Jahren erfolgreich Peptide oder Antikörper radiomarkiert, die zum einen für die diagnostische Bildgebung eingesetzt werden können, sich zum anderen aber auch für neue Therapieverfahren eignen (ALBANUS et al. 2015). Der Ansatz der Theranostik ist deshalb von außerordentlichem Interesse, da dasselbe Molekül beispielsweise sowohl die Expression eines bestimmten Rezeptors in einem bestimmten Tumor mittels PET darstellen und quantifizieren kann, als auch – nach der Diagnose – als Vehikel für ein therapeutisches Radioisotop (z. B. Lu-177) verwendet werden kann (SCHMIDT et al. 2015). Angesichts der wachsenden Erkenntnis sehr verschiedener Krankheitsbilder kann die Therapie daher zielgerichtet entwickelt und mit Hilfe der Bildgebung überwacht werden. Nicht zuletzt bietet sich die reichhaltige Palette der verfügbaren Antikörper für diesen Ansatz an. Die nuklearmedizinische oder molekulare Bildgebung ist deshalb ein wichtiger Grundpfeiler der personalisierten Medizin.

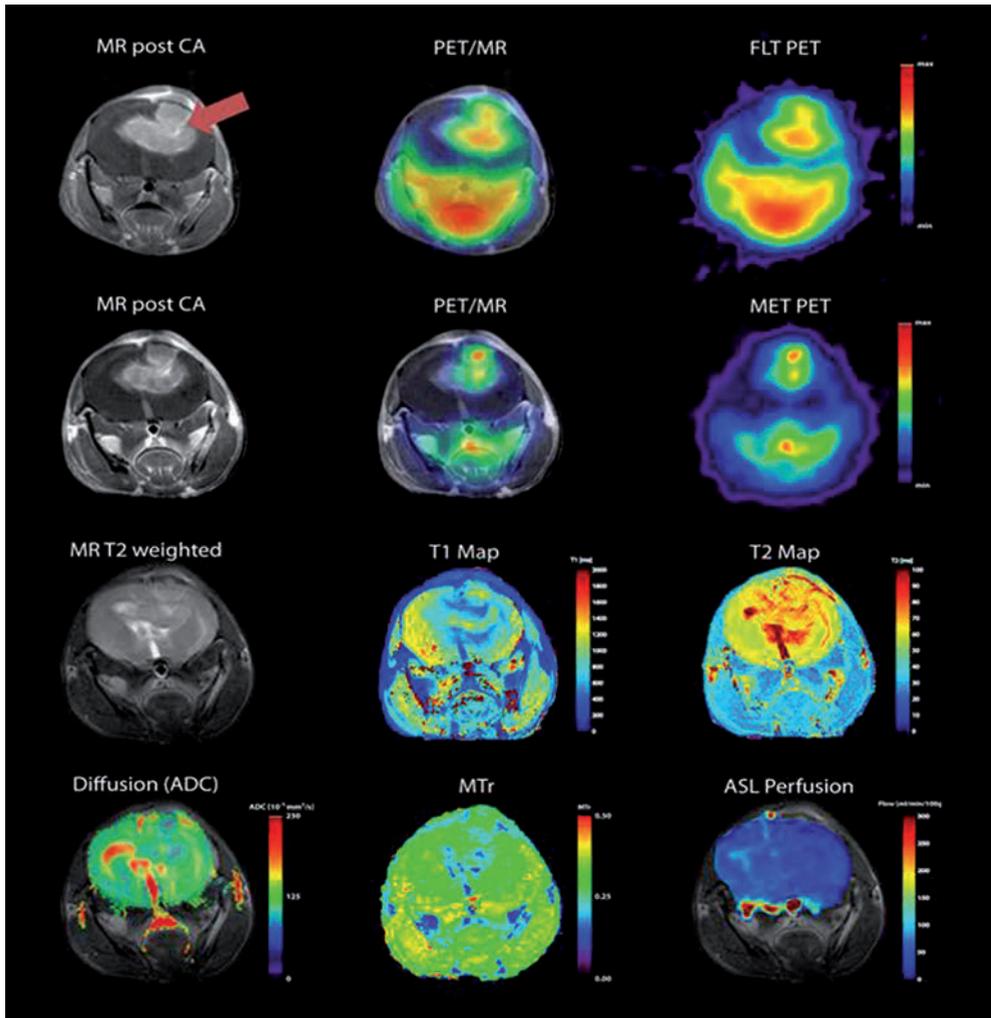


Abb. 1 Darstellung eines Hirntumors bei der Maus (*roter Pfeil*) mit PET/MR. Mit Hilfe einer Untersuchung können 8 verschiedene funktionelle, molekulare und morphologische Parameter aufgenommen werden, um die Eigenschaften des Tumors möglichst genau zu charakterisieren. Dadurch lassen sich Therapiestrategien patientenindividuell anpassen. Bild verändert nach WEHRL et al. 2010.

3. Schnittstelle Klinik und Forschung

Das klinische und wissenschaftliche Feld der Bildgebung hat sich in den letzten zehn Jahren dramatisch dahingehend geändert, dass wir zwei gegenläufige Bewegungen beobachten: Im Bereich der klinischen Diagnostik müssen wir verstärkt Methoden optimieren, um schnellere und zugleich präzisere Diagnosen unter Nutzung simplifizierter visueller oder qualitativer Informationen zu erhalten. Im Bereich der Grundlagenforschung hingegen sehen wir den Trend, dass komplexe und multiparametrische Bildgebungsdaten aufgenommen werden, um

die Physiologie oder Pathophysiologie eines Organismus *in vivo* möglichst umfangreich zu beschreiben. Das volle Potenzial der Bildgebung (oder im Englischen „Imaging Science“) wird also bislang nur in der biomedizinischen Grundlagenforschung oder klinischen Forschung genutzt (WEHRL et al. 2013a, b).

In der klinischen Diagnostik wird vor allem auf die visuelle Information gebaut, während die quantitative Information meist auf eine vereinfachte Darstellung, wie beispielsweise „Standard Uptake Value“ (SUV) bei der PET, reduziert wird. Die Möglichkeit, mit Hilfe der dynamischen PET-Messung die Pharmakokinetik (Tracerverteilung), und somit erweiterte funktionelle und molekulare Informationen über die Erkrankung zu erlangen, wird aus Zeit- und vor allem Kostengründen meist nicht genutzt. Das brachliegende Potenzial von PET zeigt sich auch darin, dass – obwohl inzwischen eine Vielzahl an Tracern zur Darstellung unterschiedlichster biochemischer Vorgänge existieren und zur Verfügung stehen – nach wie vor die meisten Untersuchungen nur mit einem Tracer, nämlich F-18-FDG zur Darstellung des Glucosestoffwechsels, durchgeführt werden.

Eine herausfordernde Aufgabe der Forschung wird es daher sein, die multiparametrische Bildinformation möglichst umfassend und schnell, jedoch auf die notwendige Information reduziert, darzustellen, um dem Arzt die Möglichkeit einer sicheren und schnellen Diagnose zu geben. Hinzu kommt, dass es künftig essentiell sein wird, die Bildgebungsinformation quantitativ und qualitativ so aufzubereiten und mit Metadaten zu verknüpfen, dass sie für den Routineanwender aus allgemeinen klinischen Datenbanken in einheitlichen Formaten zugänglich ist. Um dieser Herausforderung gerecht zu werden, sind Methoden aus der Bioinformatik, Mathematik und Informationswissenschaft, wie das „Machine Learning“, essentiell. Der Bereich der Bildgebung war seit jeher von einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Medizinern, Physikern, Chemikern, Biologen und Ingenieuren geprägt. Das Maß an Interdisziplinarität wird sich in Zukunft um die Bereiche Kybernetik, Bioinformatik und Mathematik erweitern müssen.

4. Kostendruck im Gesundheitswesen und Auswirkungen auf die translationale Forschung

Der Kostendruck im Gesundheitswesen wird für alle Bereiche zunehmend spürbar. Die Bildgebung kann jedoch ein wichtiger Faktor für die Kostensenkung werden. Die Anschaffungskosten für Bildgebungsgeräte sind zwar hoch, allerdings haben die Geräte eine Lebensdauer von 5 bis 10 Jahren. Bedenkt man die hohen Kosten für viele Tumortherapien oder Sequenziermethoden und damit verglichen die relativ niedrigen Kosten und großen Möglichkeiten einer optimierten Patientenstratifizierung durch die spezifische Bildgebung, ergeben sich hier viele Möglichkeiten, die Gesamtkosten zu senken und das „Outcome“ für die Patienten zu verbessern. Gegenüber allen invasiven Methoden, basierend auf Biopsiematerial, hat die Bildgebung den Vorteil, dass die Information vom gesamten Körper und beispielsweise nicht nur von einer Metastase erfasst wird.

Kontraproduktiv bei PET-Untersuchungen ist jedoch, dass beispielsweise das derzeitige Arzneimittelgesetz kaum Unterscheidungen zulässt, ob es sich um ein kurzlebigen (einige Minuten bis Stunden) Radiopharmakon oder ein über Jahre lagerbares Medikament handelt. Radiotracer werden in der Regel in Kleinstmengen hergestellt (oft patienten-individuell) und noch am selben Tag dem Patienten verabreicht. Sie unterliegen aber denselben Anforderun-

gen an Herstellung und Qualitätssicherung wie konventionelle Medikamente. Aufwendungen für Infrastruktur und Genehmigungsprozesse im Rahmen der Herstellung eines Radiopharmakons sind nicht nur sehr hoch, sondern auch langwierig und verzögern die klinische Forschung und Praxis enorm. Anpassungen im Arzneimittelgesetz, die auf die speziellen Erfordernisse der radiopharmazeutischen Chemie eingehen, könnten hier eine wesentliche Kostenersparnis mit sich bringen, ohne dass sich die Qualität der Herstellung ändert oder sich das Risiko für den Patienten erhöht.

Ein weiteres Problem liegt im Föderalismus der Arzneimittelüberwachung in Deutschland. Verantwortlich für die Arzneimittelherstellung sind die Bundesländer, was in der Konsequenz zu unterschiedlichen Bewertungen und Anforderungen (für dasselbe Radiopharmakon) führt. Da die Radiotracerproduktion auf Grund der kurzen Halbwertszeiten meist Vorort erfolgen muss, die Bestimmungen aber abhängig vom jeweiligen Bundesland bzw. der zuständigen Behörde sind, behindert das derzeitige System einen optimalen Austausch zwischen den Produktionsstätten. Das Beantragungsprozedere bei den Behörden kann nicht in Kooperation zwischen den Uniklinika erfolgen; dies steigert nicht nur die Kosten, sondern macht eine Zusammenarbeit im Rahmen von multizentrischen Studien häufig unmöglich. Die Effektivität der translationalen Forschung wird dadurch massiv beeinträchtigt. Somit wird auch die internationale wissenschaftliche Konkurrenzfähigkeit mittelfristig unter den aktuellen Bestimmungen leiden.

5. Bildgebung in der Präklinischen Forschung und Translation

Ein wichtiger Aspekt der Bildgebung ist die biomedizinische Grundlagenforschung mit Hilfe dedizierter Kleintierbildgebungsgeräte, deren Ortsauflösung und Detektionssensitivität an kleine Laborversuchstiere angepasst sind (CHERRY 2004, HOYER et al. 2014, KOO et al. 2006). Die Bildgebung an Kleintieren hatte ursprünglich die Aufgabe, neue Kontrastmittel und radiomarkierte Tracer am Kleintier zu evaluieren, bevor sie am Patienten angewandt wurden. In den letzten 10 Jahren konnte sich die präklinische Bildgebung in einigen Forschungseinrichtungen als eigene Disziplin im Feld „Imaging Science“ etablieren; sie ersetzt immer häufiger konventionelle Methoden der Molekularbiologie oder der Biochemie. Die Vorteile der Bildgebung gegenüber *In-vitro*- oder invasiven Standardmethoden liegen auf der Hand: Zum einen können Untersuchungen am lebenden Organismus durchgeführt werden; zum anderen wird die Verwertbarkeit und statistische Qualität der Daten verbessert, da beispielsweise sowohl Krankheits- als auch Therapieverlauf longitudinal an ein und demselben Tier untersucht werden können. Weitere wichtige Punkte sind der positive Effekt auf den Tierschutz und das 3R-Prinzip (*Reduce, Refine, Replace*) sowie die Möglichkeit, die Ergebnisse und entwickelten Protokolle direkt in die klinische Translation zu bringen. Da die Bildgebungsgeräte sowohl für die präklinische und klinische Forschung als auch für den klinischen Diagnosebereich zur Verfügung stehen, ergeben sich hier sehr effiziente Möglichkeiten der schnellen Überführung von Forschungsergebnissen in die Klinik, die in dieser Weise mit keiner anderen Methode erreicht werden kann.

Ein wichtiger Faktor, um die klinische Translation noch effizienter zu gestalten und die Pharmaindustrie vermehrt für die Bildgebung zu begeistern, ist die Etablierung von Bildgebungsprotokollen und die Entwicklung von „Standard Operating Procedures“ (SOPs), um die Untersuchungsworkflows und Analysemethoden zu standardisieren und die Ergebnisse vergleichbar zu machen.

6. Integration von Bildgebung und Omics

Ein relativ junges, aber derzeit intensiv beforschtes Feld innerhalb der präklinischen und klinischen Bildgebungswissenschaften ist die eingehende strukturelle Analyse der unterschiedlichen Bilder mit Hilfe von mathematischen und statistischen Methoden. In der sogenannten „Texture Analysis“ oder „Radiomics“ werden beispielsweise die Form (wie kugelig ist ein Tumor) oder die Heterogenität der Morphologie (unterschiedliche T1- und T2-gewichtete Bilder bei der MR-Bildgebung) bzw. intratumorale Unterschiede in der Tracerspeicherung pixelweise untersucht (HECTORS et al. 2014, O’CONNOR et al. 2015) und mit gewonnenen Daten der Genom-, Proteom- und Metabolom-Analysen (Omics) verglichen. Es kommen oftmals analytische oder statistische Methoden wie das *Gaussian-Mixture*-Modell zum Einsatz. Um klinische Konsequenzen aus den teilweise sehr komplexen Mustern (*Pattern*) ableiten zu können, ist die Untersuchung großer Patientenkollektive von Nöten.

7. Big Data und Data Mining

Die Integration von Bildgebung und Omics führt zwangsläufig zu unterschiedlichen Datenformaten und Informationsstrukturen. Wie schon in den vorangegangenen Kapiteln aufgeführt, verändert sich die moderne präklinische und klinische Bildgebung in Richtung der Erfassung multiparametrischer Daten mittels kombinierter Modalitäten, wie PET/CT oder PET/MR. Zudem wurden sukzessive bei den neuen Bildgebungsgeräten die Detektionssensitivität für Tracer, die Ortsauflösung und die Akquisitionszeit enorm verbessert. Konkret bedeuten diese Möglichkeiten und Verbesserungen einen enormen Anstieg der Datenmenge und des Informationsgehalts einer Untersuchung. Die Verarbeitung und Speicherung der umfangreichen und komplexen Daten sowie die Korrelierung der Bildgebungsdaten mit Metadaten oder Informationen aus Genom-, Metabolom- oder Proteom-Daten (Omics) des Patienten oder des Forschungsprojekts erfordert neue Konzepte der Informationstechnologie und Bioinformatik. Eine enorme Herausforderung ist die Extrahierung relevanter Informationen für die Diagnose oder für grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen. Ein effizientes „Data-Mining“ mit Hilfe von *Machine-Learning*-Ansätzen ist dabei genauso unabdingbar wie die enge Kooperation mit Informatikern, Mathematikern und Bioinformatikern.

8. Neue Felder für die multimodale Bildgebung

Die multimodale Bildgebung hat sich viele Jahre auf Fragestellungen der klassischen klinischen Disziplinen Onkologie, Neurologie und Kardiologie konzentriert. Insbesondere die Onkologie sowie die Neurologie, speziell im Bereich der Neurodegeneration, mit den kontinuierlich wachsenden Herausforderungen einer alternden Gesellschaft, werden weiter Kernbereiche der Bildgebung bleiben. Auch viele andere Bereiche der klinischen Medizin, wie Autoimmunerkrankungen, Immuntherapien oder Infektionserkrankungen, die bislang in der Bildgebung noch keine gewichtige Rolle spielen, werden in Zukunft immer mehr an Bedeutung zunehmen. Das Potenzial für diese Bereiche muss erforscht und erschlossen werden; gerade hierzu sind translationale Studien unabdingbar. Ein Beispiel ist die Etablierung der Visualisierung von Zellwanderungen *in vivo*, um zellbasierte Immuntherapien zu verfolgen (GRIESSINGER et al. 2015, SRIVASTAVA et al. 2015).

Der immer wichtiger werdende Bereich der Personalisierten Medizin wird ohne eine moderne diagnostische und theranostische Bildung nicht möglich sein.

9. Ausblick

Die Bildung ist derzeit eines der spannendsten Felder im Bereich der Biomedizin und klinischen Medizin. Technologische Fortschritte im Bereich der Datenverarbeitung und der Detektortechnologie erlauben die Akquisition von vielen funktionellen und molekularen Parametern mit nur einer Untersuchung. Die innovativen Methoden der Bioinformatik und des *Machine Learning* werden essentielle Bestandteile eines klinischen Bildgebungsworkflows sein. „Imaging Science“-Methoden werden einen immer wichtigeren Stellenwert in der biomedizinischen Grundlagenforschung einnehmen, um mechanistische Krankheitsprozesse *in vivo* und somit „systemnah“ zu erforschen und eine effiziente Translation der Ergebnisse in die Klinik zu gewährleisten.

Literatur

- ALBANUS, D. R., APITZSCH, J., ERDEM, Z., ERDEM, O., VERBURG, F. A., BEHRENDT, F. F., MOTTAGHY, F. M., and HEINZEL, A.: Clinical value of (68)Ga-DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET). *Eur. J. Radiol.* *84*, 1866–1872 (2015)
- BAILEY, D. L., PICHLER, B. J., GÜCKEL, B., BARTHEL, H., BEER, A. J., BREMERICH, J., CZERNIN, J., DRZEZGA, A., FRANZIUS, C., GOH, V., HARTENBACH, M., IIDA, H., KJAER, A., LA FOUÛÈRE, C., LADEFOGED, C. N., LAW, I., NIKOLAOU, K., QUICK, H. H., SABRI, O., SCHÄFER, J., SCHÄFERS, M., WEHRL, H. F., and BEYER, T.: Combined PET/MRI: Multi-modality multi-parametric imaging is here: Summary Report of the 4th International Workshop on PET/MR Imaging; February 23–27, 2015, Tübingen, Germany. *Mol. Imaging Bio.* *17*, 595–609 (2015)
- BARTHEL, H., SCHROETER, M. L., HOFFMANN, K. T., and SABRI, O.: PET/MR in dementia and other neurodegenerative diseases. *Semin. Nucl. Med.* *45*, 224–233 (2015)
- BEYER, T., TOWNSEND, D. W., BRUN, T., KINAHAN, P. E., CHARRON, M., RODDY, R., JERIN, J., YOUNG, J., BYARS, L., and NUTT, R.: A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J. Nucl. Med.* *41*, 1369–1379 (2000)
- CHERRY, S. R.: In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics. *Phys. Med. Biol.* *49/3*, R13–R48 (2004)
- GRIESSINGER, C. M., MAURER, A., KESENHEIMER, C., KEHLBACH, R., REISCHL, G., EHRLICHMANN, W., BUKALA, D., HARANT, M., CAY, F., BRÜCK, J., NORDIN, R., KOHLHOFER, U., RAMMENSEE, H. G., QUINTANILLA-MARTINEZ, L., SCHALLER, M., RÖCKEN, M., PICHLER, B. J., and KNEILLING, M.: ⁶⁴Cu antibody-targeting of the T-cell receptor and subsequent internalization enables in vivo tracking of lymphocytes by PET. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *112*, 1161–1166 (2015)
- HECTORS, S. J., JACOBS, I., STRIJKERS, G. J., and NICOLAY, K.: Multiparametric MRI analysis for the identification of high intensity focused ultrasound-treated tumor tissue. *PLOS ONE* *9/6*, e99936 (2014)
- HOYER, C., GASS, N., WEBER-FAHR, W., and SARTORIUS, A.: Advantages and challenges of small animal magnetic resonance imaging as a translational tool. *Neuropsychobiology* *69*, 187–201 (2014)
- JUDENHOFER, M. S., WEHRL, H. F., NEWPORT, D. F., CATANA, C., SIEGEL, S. B., BECKER, M., THIELSCHER, A., KNEILLING, M., LICHY, M. P., EICHNER, M., KLINGEL, K., REISCHL, G., WIDMAIER, S., RÖCKEN, M., NUTT, R. E., MACHULLA, H. J., ULUDAG, K., CHERRY, S. R., CLAUSSEN, C. D., and PICHLER, B. J.: Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nature Med.* *14*, 459–465 (2008)
- KOO, V., HAMILTON, P. W., and WILLIAMSON, K.: Non-invasive in vivo imaging in small animal research. *Cell. Oncol.* *28*, 127–139 (2006)
- O’CONNOR, J. P., ROSE, C. J., WATERTON, J. C., CARANO, R. A., PARKER, G. J., and JACKSON, A.: Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin. Cancer Res.* *21*, 249–257 (2015)
- RAUSCHER, I., EIBER, M., SOUVATZOGLOU, M., SCHWAIGER, M., and BEER, A. J.: PET/MR in oncology: Non-¹⁸F-FDG tracers for routine applications. *J. Nucl. Med.* *55*, 25S–31S (2014)

- SCHMIDT, M. C., UHRHAN, K., FISCHER, T., SCHMITZ, S., MARKIEFKA, B., DRZEZGA, A., and STIPPEL, D.: Complete remission of metastatic neuroendocrine paragastic carcinoma after “neoadjuvant” peptide receptor radionuclide therapy and surgery. *Clin. Nucl. Med.* 40, 667–669 (2015)
- SRIVASTAVA, A. K., KADAYAKKARA, D. K., BAR-SHIR, A., GILAD, A. A., MCMAHON, M. T., and BULTE, J. W.: Advances in using MRI probes and sensors for in vivo cell tracking as applied to regenerative medicine. *Dis. Model Mech.* 8, 323–336 (2015)
- WEHRL, H. F., HOSSAIN, M., LANKES, K., LIU, C. C., BEZRUKOV, I., MARTIROSIAN, P., SCHICK, F., REISCHL, G., and PICHLER, B. J.: Simultaneous PET-MRI reveals brain function in activated and resting state on metabolic, hemodynamic and multiple temporal scales. *Nature Med.* 19, 1184–1189 (2013a)
- WEHRL, H. F., SAUTER, A. W., JUDENHOFER, M. S., and PICHLER, B. J.: Combined PET/MR imaging – technology and applications. *Technol. Cancer Res. Treat.* 9/1, 5–20 (2010)
- WEHRL, H. F., SCHWAB, J., HASENBACH, K., REISCHL, G., TABATABAI, G., QUINTANILLA-MARTINEZ, L., JIRU, F., CHUGHTAI, K., KISS, A., CAY, F., BUKALA, D., HEEREN, R. M., PICHLER, B. J., and SAUTER, A. W.: Multimodal elucidation of choline metabolism in a murine glioma model using magnetic resonance spectroscopy and ¹¹C-choline positron emission tomography. *Cancer Res.* 73, 1470–1480 (2013b)

Prof. Dr. Bernd PICHLER
Direktor
Werner Siemens Imaging Center
Abteilung für Präklinische Bildgebung und Radiopharmazie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Röntgenweg 13
72076 Tübingen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 7071 2983427
Fax: +49 7071 294451
E-Mail: Bernd.Pichler@med.uni-tuebingen.de
www.preclinicalimaging.org

Aktueller Status und zukünftige Innovationen in der klinischen Röntgendiagnostik

Franz PFEIFFER (München)

Mit 1 Abbildung

Zusammenfassung

Die Röntgendiagnostik ist das älteste bildgebende diagnostische Verfahren und die am häufigsten verwendete Methodik in der Klinik. Die Röntgenverfahren haben sich seit ihrer Einführung kontinuierlich weiterentwickelt. Die Computertomographie ist ein hoch innovatives Verfahren. Sie ist in den letzten Jahren durch Entwicklung von Mehrzeilendetektoren, Bemühungen um Dosisreduktion und *Dual-Energy*-Verfahren gekennzeichnet. In den nächsten 10 Jahren sind vor allem im Bereich der Einzelphotonen-Spektral-Computertomographie und der Phasenkontrast-Computertomographie weitere Fortschritte zu erwarten.

Abstract

X-ray diagnostic radiology is the oldest imaging procedure that is mostly used in hospitals. Since its introduction imaging techniques have developed continuously. Computed tomography is the most innovative procedure. During the last years imaging techniques are characterized by multislice detectors, efforts to reduce the dose and dual-energy procedures. In the next 10 years we expect onward progress especially in the domain of single photon spectral computed tomography and phase-contrast computed tomography.

1. Röntgendiagnostik im klinischen Alltag

Mit mehr als hundert Jahren klinischer Anwendung ist die Röntgendiagnostik im Allgemeinen nicht nur das älteste bildgebende diagnostische Verfahren in der Klinik, sondern auch die am meisten verwendete Methodik. Die Vorteile der allgemein leichten Verfügbarkeit bei relativ geringen Kosten und die Möglichkeit, – je nach Anwendung – von einfachen Untersuchungen (z. B. Thoraxaufnahme) hin zu komplexen Untersuchungen (z. B. spezielle Perfusionsverfahren in der Computertomographie) zu eskalieren, liegen auf der Hand. Schließlich spielen Röntgenverfahren auch eine zunehmende Rolle im Hinblick auf Screenings von Risikogruppen (z. B. Mammographie oder Lungen-CT).

2. Entwicklungen und Stand der Technik

Technologisch haben sich die verschiedenen Röntgenverfahren in ihrer Entwicklungsgeschichte im Laufe der Jahre kontinuierlich weiterentwickelt. Beispielsweise seien hier Verbesserungen in der erreichbaren Auflösung, des Bildkontrastes, der Aufnahmezeit, der Ver-

ffügbarkeit von digital (aufgearbeiteten) Datensätzen und der Reduktion der Dosis genannt. Allen voran erscheint die Computertomographie (CT) von allen Verfahren als das technologisch jeweils am innovativsten entwickelte Verfahren und hat gerade in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte erzielt.

Die wichtigsten Innovationen, die die CT-Entwicklung der letzten Jahre charakterisiert haben, sind im Folgenden dargestellt.

2.1 Entwicklung von Mehrzeilendetektoren

Als mittlerweile praktisch abgeschlossen kann die jahrelange Entwicklung von CT-Detektoren mit einer größeren Z-Abdeckung genannt werden („slice race“), die vor allem durch die kardiovaskuläre CT-Bildgebung vorangetrieben wurde. Fast alle Hersteller verfügen nun über Z-Abdeckungen, die groß genug sind, um in einem Umlauf wichtige Organe (z. B. Herz, Leber, Hirn) zu tomographieren. Dies ermöglicht so auch schnelle Perfusionsmessungen, die gerade auch interventionell größere klinische Bedeutung haben.

2.2 Dosisreduktion

Als zweite große Entwicklungsschiene der CT, die derzeit noch aktiv und mit viel Nachdruck weiterverfolgt wird, ist das Bestreben nach Dosisreduktion anzuführen, das gerade in den letzten 4–5 Jahren enorme Verbesserungen erbracht hat. Diese Verbesserungen sind durch eine Kombination von mehreren Hard- und Softwareentwicklungen ermöglicht worden, wobei auf der Hardwareseite die Entwicklung rauschärmerer Detektoren, die Verwendung von Dosismodulation bei Umlauf um den Patienten oder gepulste Röntgenröhren („sparse sampling“) angeführt werden können. Auf Softwareseite hat die Verfügbarkeit hochperformanter (aber dennoch kosteneffizienter) Rechenleistung, typischerweise auf Graphikkarten-basierten Rechenclustern, zur Entwicklung und dem Einsatz iterativer Rekonstruktionsverfahren geführt, die deutlich rauschfreiere Bilder erzeugen können, auch bei geringer Scandosis (NOEL et al. 2013). Dieser Trend wird sich in den nächsten Jahren noch weiter fortsetzen und weitere Dosisreduktionen, wenn auch nicht mehr in dem gleichen Ausmaß wie in den letzten 4–5 Jahren, erlauben.

2.3 Dual-Energy-Verfahren

Als dritter Entwicklungsstrang sei die technologische Entwicklung und Implementierung der sogenannten „Dual-Energy“-CT aufgeführt, da diese mittlerweile bei allen großen Herstellern im Programm verfügbar ist. Diese Technologie liefert grundsätzlich Bildinformation in zwei unterschiedlichen Energiebereichen und kann – geeignet digital weiterverarbeitet – mehrere Vorteile bieten, die von einer reinen Verbesserung des Kontrastes in den Bildern, bis hin zur Generation neuer Bildinformationen (Biomarker) mit potenziell hoher klinischer Relevanz reichen (RAJIAH et al. 2015). Beispielsweise sei hier auf die Möglichkeit der Darstellung von sogenannten virtuell mono-energetischen CT-Schnittbildern – ohne Strahlhärtungsartefakte – zur Verbesserung der Kontrastdarstellung gerade von Weichteilgewebe, der quantitativen Auswertung der effektiven Kernladungszahl und Elektronendichte oder der sauberen Trennung von Iod und Knochen hingewiesen.

3. Innovationen in den nächsten 10 Jahren

Auf der Basis des derzeitigen Standes und unter Berücksichtigung der aktuellsten Forschungsergebnisse weltweit lassen sich die folgenden zwei großen technologischen Innovationstrends für die Entwicklung der Computertomographie der nächsten 10 Jahre feststellen.

3.1 Einzelphotonen-Spektral-CT

Der Entwicklungsschritt, der bisher zu kommerziell verfügbaren und klinisch einsetzbaren *Dual-Energy*-Systemen geführt hat, setzt sich derzeit weiter hinsichtlich der Erweiterung auf mehrere (typischerweise 4–5) Energiekanäle fort. Erreichbar wird dieses Ziel durch den Einsatz einer fundamental anderen Detektionstechnologie, die nicht mehr, statt wie bisher mit szintillationsbasierten Photodiodendetektoren, sondern mit Einzelphotonen-zählenden Halbleiter-Pixel-Detektoren (aus der Hochenergiephysik entwickelt) arbeitet. Neben der mehrkanaligen Signalverarbeitung in mehr als zwei Energiekanälen, verspricht diese Technologie eine weitere Reduktion des Rauschniveaus in den CT-Bildern, bei einer deutlich gesteigerten örtlichen Auflösung (ca. Faktor 2–3 besser als die derzeitig klinisch erreichbare Auflösung).

Aus klinischer Perspektive erscheint vor allem die Verwendung von mehr als einem Kontrastmittel (z. B. Iod und Gadolinium) interessant, da komplexere Perfusionsmessungen möglich werden, die z. B. ein Drei-Phasen-Kontrast-Protokoll in der Leberperfusion deutlich erleichtern. Die unterschiedlichen Kontrastmittel lassen sich dann in einem Scan anhand ihrer unterschiedlichen energieabhängigen Signatur in der Absorption (K-Kanten) unterscheiden und getrennt als Schnittbilder darstellen.

Zur Zeit sind noch keine klinisch vollausgebauten Systeme verfügbar, aber namhafte Hersteller haben bereits an verschiedenen universitären Forschungsstandorten vorklinische Testsysteme für Tierexperimente aufgestellt (Siemens an der Mayo Clinic, Rochester [MN, USA]; Philips in Lyon [Frankreich]; Yu et al. 2015). In Deutschland existiert derzeit (noch) keine entsprechende Forschungsinstallation.

3.2 Phasenkontrast-CT

Die Phasenkontrast-CT ist ein relativ junges Forschungsgebiet, das gerade in den letzten 5–6 Jahren vor allem in Deutschland große Fortschritte gemacht hat und mittlerweile auch als potenziell größte neue technologische Revolution der CT im nächsten Jahrzehnt diskutiert wird. Die Grundidee hinter dem Verfahren beruht auf der Ausnutzung einer grundsätzlich komplementären physikalischen Wechselwirkung von Röntgenstrahlen mit Materie, die neben der photoelektrischen Absorption und Comptonstreuung auftritt, wenn Röntgenstrahlen als Lichtwellen beschrieben werden. Diese sogenannte Phasenverschiebung führt zur Beeinflussung der Welleneigenschaften des Röntgenlichts, das durch den Körper hindurch tritt und kann mittels röntgenoptischen Gitterstrukturen sichtbar gemacht werden (PFEIFFER et al. 2006, 2008).

Obwohl technologisch lange Zeit eine Herausforderung, ist dieses Verfahren mittlerweile in prototypischen Kleintier-CT-Geräten (Abb. 1, Bruker microCT; BECH et al. 2013, VELOYEN et al. 2015) und Mammographie-Testaufbauten (Philips; KOEHLER et al. 2015) eingebaut. Intensiv wird aktuell von mehreren Gruppen weltweit an der Translation in klinische Anwendungen (z. B. in der Angiographie, im Thoraxröntgen oder in der CT) geforscht.

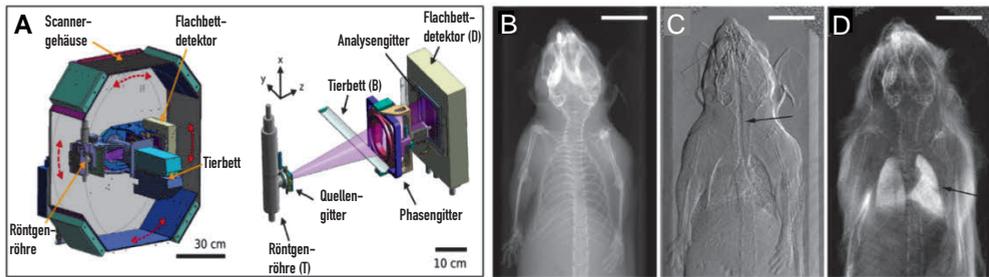


Abb. 1 Schematische Abbildung eines ersten Kleintier-CT-Systems (A), das neben konventionellen Röntgenbildern (B) einer Maus auch Phasen- und Dunkelfeldkontrastbilder (C, D) liefert. Die wellenoptische Wechselwirkung von Röntgenlicht erlaubt eine bessere Darstellung des Weichteilgewebes (C) und liefert zusätzlich Signal von Subpixelstrukturen, wie z. B. den Alveolen in Lungengewebe (C). (Aus BECH et al. 2013)

Aus klinischer Sicht lassen die mittlerweile zahlreich veröffentlichten Studien an Kleintier- oder Gewebeproben ein großes Potenzial bei der Verbesserung der Diagnostik von Lungenkrankheiten (z. B. Lungenemphysem, Lungenfibrose oder Lungenentzündung), eine verbesserte Tumordiagnostik (durch besseren Weichteilkontrast), ein verbessertes Osteoporosescreening oder verbesserte Arteriosklerosediagnose erwarten (HELLBACH et al. 2015, HETTERICH et al. 2014, SCHAFF et al. 2014).

4. Deutschland im internationalen Vergleich

Die Situation in Deutschland, vor allem im Hinblick auf die Qualität der Forschung im Bereich der technologischen Entwicklung neuer Innovationen für die Röntgendiagnostik, ist allgemein als sehr positiv zu bewerten, und die Ergebnisse der deutschen Grundlagenforschung in diesem Bereich rangieren international auf höchstem Niveau.

Kritisch bewertet sollten allerdings folgende zwei Punkte werden, die vor allem potenzielle Schwierigkeiten hinsichtlich der Translation der exzellenten Grundlagenforschung in die klinische Anwendung am Patienten betreffen:

- Obwohl, wie schon oben erwähnt, gerade im Bereich der technologischen Grundlagenforschung exzellente Aktivitäten in den Bereichen Spektral-CT und Phasenkontrast-CT vorhanden sind, fehlen gezielte Forschungsprogramme, die den translationalen Aspekt (weg von Grundlagenforschung, hin zur klinischen Anwendung) auch im Umfeld der Forschungsinstitute besser verankern. Überspitzt formuliert, findet die Umsetzung in einen (vor-)klinischen Prototyp meistens nur in der Industrie statt, statt derartige Entwicklungen im interdisziplinären Forschungsfeld der Universitäten stärker zu unterstützen. Dies trifft in Deutschland in der Röntgendiagnostik vor allem auf die Entwicklung der Photonenzählenden Spektral-CT und der Phasenkontrast-CT zu.
- Die geltenden Richtlinien für prototypische Untersuchungen an Tieren oder Probanden (in Ausnahmefällen) stellen in Deutschland eine komplexe bürokratische Hürde dar, die es anderen Ländern immer wieder leicht fallen lässt, die deutsche Spitzenforschung, sozusagen „auf der Zielgeraden“ zu überholen. Selbstverständlich haben Tierschutz- und Strahlenschutzrichtlinien ihre absolute Berechtigung, nur sollte man kritisch überdenken,

ob nicht in gut begründbaren Ausnahmefällen ein bürokratisch zielorientierteres Verfahren für explorative (vor-)klinische Tier- oder Probandenexperimente eingeführt werden kann.

Literatur

- BECH, M., TAPFER, A., VELROYEN, A., YAROSHENKO, A., PAUWELS, B., HOSTENS, J., and PFEIFFER, F.: In-vivo dark-field and phase-contrast x-ray imaging. *Sci. Rep.* 3, 3209 (2013)
- HELLBACH, K., YAROSHENKO, A., MEINEL, F. G., YILDIRIM, A. Ö., CONLON, T. M., BECH, M., and PFEIFFER, F.: In vivo dark-field radiography for early diagnosis and staging of pulmonary emphysema. *Invest. Radiol.* 50/7, 430–435 (2015)
- HETTERICH, H., WILLNER, M., FILL, S., HERZEN, J., BAMBERG, F., HIPPEL, A., and SAAM, T.: Phase-contrast CT: Qualitative and quantitative evaluation of atherosclerotic carotid artery plaque. *Radiology* 271/3, 870–878 (2014)
- KOEHLER, T., DAERR, H., MARTENS, G., KUHN, N., LÖSCHER, S., VAN STEVENDAAL, U., and ROESSL, E.: Slit-scanning differential x-ray phase-contrast mammography: Proof-of-concept experimental studies. *Med. Phys.* 42/4, 1959–1965 (2015)
- NOËL, P. B., RENGER, B., FIEBICH, M., MÜNDEL, D., FINGERLE, A. A., RUMMENY, E. J., and DOBRITZ, M.: Does iterative reconstruction lower CT radiation dose: evaluation of 15,000 examinations. *PLOS ONE* 8/11, e81141 (2013)
- PFEIFFER, F., WEITKAMP, T., BUNK, O., and DAVID, C.: Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray sources. *Nature Phys.* 2/4, 258–261 (2006)
- PFEIFFER, F., BECH, M., BUNK, O., KRAFT, P., EIKENBERRY, E. F., BRÖNNIMANN, C., and DAVID, C.: Hard-X-ray dark-field imaging using a grating interferometer. *Nature Mater.* 7/2, 134–137 (2008)
- RAJAH, P., and HALLIBURTON, S.: Technical aspects of DECT with dual layer detectors. In: CARRASCOSA, P. M., CURY, R. C., GARCÍA, M. J., and LEIPSIK, J. A. (Eds.): *Dual-Energy CT in Cardiovascular Imaging*; pp. 33–44. Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer International Publishing 2015
- SCHAFF, F., MALECKI, A., POTDEVIN, G., EGGL, E., NOËL, P. B., BAUM, T., and PFEIFFER, F.: Correlation of x-ray vector radiography to bone micro-architecture. *Sci. Rep.* 4, 3695 (2014)
- VELROYEN, A., YAROSHENKO, A., HAHN, D., FEHRINGER, A., TAPFER, A., MÜLLER, M., NOËL, P. B., PAUWELS, B., SASOV, A., YILDIRIM, A. Ö., EICKELBERG, O., HELLBACH, K., AUWETER, S. D., MEINEL, F. G., REISER, M. F., BECH, M., and PFEIFFER, F.: Grating-based X-ray dark-field computed tomography of living mice. *EBioMedicine* 2/10, 1500–1506 (2015)
- YU, Z., LENG, S., JORGENSEN, S. M., LI, Z., GUTJAHN, R., CHEN, B., DUAN, X., HALAWESH, A. F., YU, L., RITMAN, E. L., and MCCOLLOUGH, C. H.: Initial results from a prototype whole-body photon-counting computed tomography system. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* 9412, pii 94120W (2015)

Prof. Dr. Franz PFEIFFER
Lehrstuhl für Biomedizinische Physik
Department Physik
Institut für Medizintechnik und
Institut für diagnostische und interventionelle
Radiologie
Technische Universität München
James-Franck-Straße 1
85748 Garching bei München
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 89 28912551
Fax: +49 89 28912548
E-Mail: franz.pfeiffer@tum.de

Rolle der Wissenschaft im Globalen Wandel

Vorträge anlässlich der Jahresversammlung
vom 22. bis 24. September 2012 in Berlin

Nova Acta Leopoldina N. F. Bd. 118, Nr. 400
Herausgegeben von Detlev DRENCKHAHN (Würzburg) und
Jörg HACKER (Halle/Saale, Berlin)
(2013, 396 Seiten, 123 Abbildungen, 27 Tabellen, 29,95 Euro,
ISBN: 978-3-8047-3210-0)

Gesellschaftliche Probleme verlangen heute sehr häufig eine Widerspiegelung im Bereich der Wissenschaften. Als Nationale Akademie der Wissenschaften ist die Leopoldina in zunehmendem Maße gefordert, auch Beratung bei Fragen zu liefern, die über Länder und Kontinentgrenzen hinausgreifen: Klimawandel, der Einsatz erneuerbarer Energien, Fragen der Gesundheitsversorgung, die Einrichtung einer effektiveren Landwirtschaft zur Bekämpfung von Hunger in Krisengebieten und die sich wandelnde Altersstruktur von Bevölkerungen in vielen Staaten sind nur einige Beispiele für entsprechende Gebiete mit dringendem Forschungsbedarf. Sie bilden Herausforderungen für die Gesellschaften, die nur in internationaler, oft globaler Zusammenarbeit zu bewältigen sein werden. Daher wählte die Leopoldina 2012 das Thema „Rolle der Wissenschaft im Globalen Wandel“ für ihre Jahresversammlung. Der Band umfasst Beiträge zu den Themenkomplexen „Die Erde im Globalen Wandel“, „Herausforderungen des Globalen Wandels“ und „Lösungswege von Problemen des Globalen Wandels“ sowie zu den gesellschaftlichen und politischen Implikationen der mit dem globalen Wandel verbundenen Prozesse.

Multimodale Bildgebung: Fortschritt oder Interessenkonflikt?

Markus SCHWAIGER ML (München)

Zusammenfassung

Multimodale Bildgebung repräsentiert ein wichtiges Instrument für die translationale Forschung. Die Kombination von morphologischer, funktioneller und biologischer Bildgebung erlaubt die quantitative Erfassung struktureller und biologischer Veränderungen während eines Krankheitsprozesses. Insbesondere für die Selektion und Überwachung zielgerichteter Therapien spielt die differenzierte Charakterisierung von Erkrankungen eine zunehmende Rolle. Es ist zu erwarten, dass Informationen extrahiert werden können, die eine optimierte Diagnose und Therapie einzelner Patienten zulassen. Bildgebende Verfahren haben einen festen Platz in der präklinischen Forschung und erlauben darüber hinaus, Hypothesen basierend auf der Grundlagenforschung in der Klinik zu überprüfen. Die Weiterentwicklung bildgebender Verfahren erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ingenieuren, Informatikern, Biologen und Medizinern. Deutsche Universitäten gewähren ein ideales Umfeld für die Bildung von Zentren, die sich im wissenschaftlichen Wettbewerb auf dem Gebiet der Bildgebung international bewähren können. Die klinische Anwendung der modernen Bildgebung erfordert jedoch neue Ausbildungskonzepte und Restrukturierungen klassischer Fachdisziplinen innerhalb der Strahlenfächer, um die bestmögliche Versorgung der Patienten zu gewährleisten.

Abstract

Multimodal imaging represents an important tool for translational research. The combination of structural, functional and biological information allows the non-invasive characterization of disease phenotype and provides quantitative measures for the selection as well as monitoring of therapeutic interventions. Recent developments support the application of multimodal imaging in drug development, which enables non-invasive and clinical validation and introduction of “companion diagnostics”.

Innovation and advance of imaging methodology depends on the cooperation of engineers, biologists, computer scientists and physicians in order to match the clinical need with state-of-the-art technology. German universities are well qualified to provide an interdisciplinary research environment which contributes to the invention of novel technologies ranging from microscopy to whole-body imaging. Clinical application of multimodal imaging requires reorganization of medical subspecialties based on methodology to interdisciplinary units addressing specific disease groups. Furthermore, training of young radiologists and nuclear medicine physicians has to be adapted to reflect the increasing role of biology in molecular imaging approaches.

In den letzten Jahren wurden Begriffe wie „personalisierte“ oder „individualisierte Medizin“ eingeführt, um die Fortschritte der biologischen und medizinischen Forschung in Konzepte der verbesserten individuellen Gesundheitsversorgung einzubringen (TIAN et al. 2012). Im Mittelpunkt dieser Bemühungen steht, verfügbare diagnostische Informationen eines individuellen Patienten auszunutzen, um bestmögliche Diagnoseverfahren und Therapien anzuwenden. Basierend auf der Erkennung krankheitsbezogener Veränderungen sowie der damit verbundenen Risikostratifizierung sollen therapeutische Entscheidungen getroffen und kosteneffizient umgesetzt werden (ARNEDOS et al. 2014). Die dazu notwendige Charak-

terisierung des menschlichen Phänotyps einer Erkrankung profitiert von den Fortschritten der strukturellen und funktionellen Bildgebung. Neben der Sequenzierung von genetischem Material oder der Erfassung von individuellen „Omics“-Daten werden vermehrt multimodale Bildgebungsdaten einzelner Patienten akquiriert. Abgesehen von der strukturellen Erfassung der Anatomie erlauben funktionelle Parameter die frühzeitige Erkennung von Veränderungen des biologischen Verhaltens einzelner Organe oder individuellen Gewebes. Die Erhebung multipler Krankheitsdaten (*big data*) erfordert jedoch neue methodische Ansätze, die diagnostische Informationen bündeln und modalitätenübergreifend analysieren. Hier spielt der Begriff „Präzisionsmedizin“ eine Rolle, da viele der neu entwickelten Bildgebungsverfahren quantitative Messungen der Biologie zulassen, die den Krankheitsverlauf erfassen und insbesondere Therapieeffekte objektivieren können (HAWGOOD et al. 2015). Dies führt nicht nur zu einer besseren Früherkennung von Erkrankungen und zur Erstellung individueller Risikoprofile, sondern unterstützt auch die Therapieauswahl und Überwachung. Für die klinische Forschung spielt der Einsatz der Bildgebung für epidemiologische Untersuchungen eine zunehmende Rolle, welche dann anhand von dokumentierten Krankheitsverläufen zur Erarbeitung von präventiven Konzepten herangezogen werden können. Die dazu notwendige Standardisierung und Dokumentationsmethodik sind aktuelle Themen nationaler und internationaler Forschungskonsortien (GUO et al. 2015).

Die weltweite Akzeptanz der Bildgebung als eines der wichtigsten Instrumente der translationalen Forschung beruht auf mehreren Hypothesen:

- Tierversuche spiegeln nur bedingt menschliche Erkrankungen wider, liefern aber Modellsysteme, um krankheitsspezifische Prozesse isoliert zu untersuchen. Der Vergleich und die Bewertung der präklinischen und klinischen Phänotypen einer Erkrankung können nur durch nicht-invasive Bildgebungsmethoden erfolgen.
- Gewebebiopsien werden zur histopathologischen Klassifikation der Krankheiten eingesetzt, bilden jedoch nur einen Bruchteil des Gesamtprozesses ab und sind deshalb durch die Heterogenität und Plastizität des Krankheitsverlaufs in ihrer Aussagekraft limitiert.
- Multimodale Bildgebung, die strukturelle und funktionelle Informationen zusammenfasst, erlaubt eine wiederholte Erfassung des Phänotyps von Erkrankungen vor, während und nach der therapeutischen Intervention.

Die Entwicklung der multimodalen Bildgebung basiert auf Fortschritten in der Instrumentierung, Bildverarbeitung und vor allem der Einführung neuer zielgerichteter Radiopharmazeutika und Kontrastmittel (LEE et al. 2014). Im Zentrum dieser Weiterentwicklung steht die Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der Methoden sowie die Erhöhung der räumlichen und zeitlichen Auflösung, um biologische Prozesse auf makro- und mikroskopischer Ebene beschreiben zu können. Ziel ist es weiterhin, neue Diagnoseverfahren mit geringer Belastung für den Patienten in Bezug auf Strahlenexposition und Toxizität der Kontrastmittel zu entwickeln. In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts haben sich die verschiedenen Schnittbildverfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Emissionstomographie (Einzelphotonen-Emissionstomographie, *Single Photon Computed Tomography* [SPECT] / Positronenemissionstomographie [PET]) im Wettbewerb entwickelt. Erst ab dem Jahr 2000 wurden kombinierte Verfahren wie SPECT/CT und PET/CT eingeführt (TOWNSEND 2008). Diese Kombinationen haben sich besonders in der onkologischen Bildgebung rasch durchgesetzt und an klinischer Bedeutung gewonnen. Getrieben durch die neurologische Forschung wurden auch kombinierte PET/MR-Geräte entwickelt, die den Vor-

teil der MRT, wie erhöhter Weichteilkontrast und fehlende Strahlenexposition, mit der hohen Sensitivität und Spezifität der Tracermethoden verbinden (PET/MR). Neuerdings wird insbesondere die Forschung auf dem Gebiet der optischen und photoakustischen Methoden gefördert, weil diese Verfahren hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Da Licht nur eine geringe Eindringtiefe in biologisches Gewebe zeigt, konzentrieren sich die Forschungsaktivitäten auf multimodale Konzepte (Licht/Schall) und multimodale Rekonstruktionsverfahren, um diese vielversprechenden Methoden der molekularen Bildgebung auf den Menschen zu übertragen (RAZANSKY et al. 2012). Die Multimodalität ist nicht nur auf die Kombination verschiedener Bildgebungsmethoden limitiert, sondern kann andere funktionelle Verfahren wie das EEG beinhalten, die vor allem für die neurologische Forschung von Interesse sind (MEG). Neben der diagnostischen Bildgebung ist auch die intraoperative Erkennung und Lokalisation von Krankheitsprozessen von wachsender Bedeutung. Etliche europäische Wissenschaftskonsortien konzentrieren sich auf die Entwicklung sensitiver endoskopischer Verfahren, die es erlauben, während der Operation Krankheitsprozesse zu lokalisieren und Interventionen zu navigieren (VAN DAM et al. 2011).

Der Standort Deutschland spielt mit einer hervorragenden akademischen Infrastruktur und einer starken medizintechnischen Industrie eine international führende Rolle in der Entwicklung und Validierung der Bildgebung. Zurzeit gibt es eine gute nationale und europäische Förderung von Forschungsprojekten, und zahlreiche europäische interdisziplinäre Konsortien haben sich auf dem Gebiet der Bildgebung gebildet, wie z. B. *EndoTOFPET* (<http://endotofpet-us.web.cern.ch/endotofpet-us/objectives.html>), *Trimage* (<http://www.trimage.eu/>) und *MindView* (<http://www.mindview.i3m.upv.es/>). Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat mit der Sektion „Medizintechnik“ die interdisziplinäre Forschung an deutschen Universitäten auf dem Gebiet der Bildgebung wirkungsvoll unterstützt. Außerdem ist die deutsche und internationale medizintechnische Industrie ein wichtiger Partner der deutschen Universitäten geworden.

Ein erfolgreiches Beispiel für den Einsatz multimodaler Bildgebung, welches bereits in der Klinik Anwendung gefunden hat, ist die kombinierte anatomische und funktionelle Evaluierung der koronaren Herzerkrankung mit CT und PET/SPECT. Hierbei wird die anatomische Verengung der Koronararterien mit der regionalen Durchblutung des Herzens in Beziehung gesetzt. Auf diese Weise werden Störungen der Makro- wie auch Mikrozirkulation des Herzens sensitiv erfasst (GOULD et al. 2013). Im Gehirn spielen insbesondere die Kombinationen wie PET/MR eine zunehmende Rolle für Klinik und Forschung. Die neurologische Anwendung profitiert von multiplen MR-Parametern der funktionellen Gewebecharakterisierung kombiniert mit spezifischen radiopharmazeutischen Markern, die Expression von Rezeptoren und Neurotransmission abbilden können. Als klinisches Beispiel ist die Kombination moderner MR-Verfahren mit der regionalen Messung des Aminosäuretransports zur Charakterisierung von Tumorgewebe im Gehirn zu nennen (FET) (PYKA et al. 2015). Die Kombination von PET und funktioneller MR erlaubt, die funktionelle Konnektivität verschiedener Hirnareale zu erforschen und in Bezug zu molekularen Signalen wie Rezeptorexpression und Proteinablagerungen zu setzen. Es ist zu erwarten, dass sich PET/MR bei neurodegenerativen Erkrankungen zur Schlüsseltechnologie in der Beurteilung innovativer therapeutischer Verfahren entwickeln und damit klinisch einsetzbare Biomarker für die Selektion von Patienten liefern wird (HITZ et al. 2014).

Die multimodale Bildgebung ist auch für die Charakterisierung von Tumorgewebe von großer Bedeutung. Es wird verstärkt erkannt, dass Tumorgewebe durch heterogene biologi-

sche Prozesse charakterisiert ist und diese biologische Heterogenität eine Ursache des schwer vorherzusagenden Ansprechens auf medikamentöse Therapieverfahren darstellt. Mit moderner Bildgebung ist es möglich, diese Heterogenität makroskopisch zu erfassen und somit die Therapieselektion und Überwachung einzelner Patienten zu unterstützen (METZ et al. 2015). Die Kombination von funktionellen Parametern wie Gewebepfusion, Gefäßpermeabilität (DCE) und Zellularität (DWI), ergänzt durch molekulare Signale wie Proliferation, Stoffwechsel und Proteinexpression (z. B. HER2), erlaubt longitudinale Untersuchungen an Patienten mit Krebserkrankungen, die Biologie und Physiologie von individuellen Krankheitsverläufen quantitativ erfassen. Diese Messungen am Patienten öffnen völlig neue Wege, neue Therapien zu bewerten und zu verbessern. Basierend auf diesen wissenschaftlichen Anwendungen werden sich neue Diagnoseverfahren entwickeln, die die klinische Selektion von Patienten für zielgerichtete Therapien unterstützen werden (*companion diagnostics*) (AGARWAL et al. 2015).

Als wichtiges Forschungsgebiet der multimodalen Bildgebung (PET/MR) ist die nicht-invasive Beurteilung des Stoffwechsels durch radioaktive Substrate wie Glukose und Aminosäuren, aber auch durch MR-Spektroskopie zu erwähnen. Die Sensitivität der MR-Spektroskopie *in vivo* kann durch hyperpolarisierte Substanzen erhöht werden. Diese Substanzen ermöglichen es, mittels dynamischer Datenerfassung Stoffwechselprozesse quantitativ zu verfolgen. Der erste erfolgreiche Einsatz beruht auf der Gabe von C13-markiertem Pyruvat, das im Tumorgewebe zu Laktat umgebaut wird und damit ein spezifisches Signal des Energiestoffwechsels darstellt (MENZEL et al. 2013). Die Methodenkombination PET und MR einschließlich Spektroskopie erlaubt es, das Mikromilieu von Tumorgewebe besser biologisch zu charakterisieren.

Neben der Entwicklung der Instrumentierung definiert die Einführung neuer Radiopharmazeutika den Erfolg der molekularen Bildgebung. Diese Entwicklungen begründen sich auf interdisziplinärer Zusammenarbeit von Biologen, Chemikern und Medizinern, um einerseits molekulare Zielstrukturen zu identifizieren und andererseits die Synthese und Produktion von radioaktiv markierten Liganden zu optimieren. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von interessanten neuen Radiopharmazeutika entwickelt, von denen jedoch nur wenige Einzug in die Klinik gehalten haben. Das liegt zum einen an der forschungsorientierten Entwicklung spezifischer Marker, zum anderen an den hohen regulatorischen Hürden und Kosten, um ein neues Radiopharmazeutikum klinisch zu validieren und der Zulassung zuzuführen (SCHOTTELIUS und WESTER 2009). Seit Jahren wird die F-18 Fluor-Desoxyglukose als Marker des Glukosemetabolismus angewandt. Die onkologische Anwendung reflektiert den seit langem bekannten Warburg-Effekt in der Tumorzelle, der zu einer erhöhten regionalen Glukoseaufnahme führt. Darüber hinaus wurden in letzter Zeit zielgerichtete Substanzen entwickelt, die Oberflächenantigene bzw. Rezeptoren identifizieren und damit spezifische Prozesse im Gewebe abbilden können. Drei Beispiele sollen das diagnostische Potenzial der Tracermethoden beleuchten: Es gibt spezifische Marker für Amyloidablagerungen im Gehirn zur Diagnose der Alzheimerschen Erkrankung (HENRIKSEN et al. 2008). Die Amyloidablagerung ist ein sehr frühes Zeichen der Neurodegeneration und hat deshalb prognostische Bedeutung vor Auftreten von klinischen Symptomen. Die Zukunft der Anwendung dieser Biomarker hängt wesentlich von der Entwicklung therapeutischer Strategien ab, die dazu führen, Patienten basierend auf dem frühen nicht-invasiven Nachweis von Amyloidablagerungen für spezifische Therapien zu selektieren. Jetzige Forschungsaktivitäten konzentrieren sich auf die Abbildung von Tau-Proteinen sowie der Alpha-Synukleinsäure, die ebenfalls mit neurodegenerativen

Prozessen eng verbunden sind (GOEDERT 2015). Es ist zu erwarten, dass die molekulare Bildgebung insbesondere in Kombination mit der MR-Bildgebung ein Standardverfahren für die Identifizierung und Therapiekontrolle von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen sein wird. Das zweite Beispiel der funktionellen Bildgebung mit Tracermethoden ist die Messung der myokardialen Perfusion unter Ruhe und Belastung. Diese Methode hat sich seit vielen Jahren zur Standardmethode in der Kardiologie entwickelt und hat neben ihrer diagnostischen Wertigkeit besonders als prognostischer Marker an Bedeutung gewonnen (TAQUETI et al. 2015). Die Quantifizierung der regionalen Perfusion erlaubt nicht nur, Auswirkungen von Koronarstenosen zu erfassen, sondern auch die Mikrozirkulation des Herzens zu charakterisieren. Das dritte Beispiel ist der Erfolg der molekularen Bildgebung in der Onkologie. Hier wurden neben radioaktiv markierten Stoffwechsellmarkern, wie z. B. Glukose und Aminosäuren, Liganden eingesetzt, um tumorspezifische Antigene an der Oberfläche von Tumorzellen zu identifizieren. Ein wichtiger neuer Tracer ist der radioaktiv markierte PSMA¹-Ligand, der es ermöglicht, die Überexpression dieses Enzyms in Prostatakarzinomzellen zu identifizieren (EIBER et al. 2015). Es wird erwartet, dass mit der multimodalen Bildgebung nicht nur das Prostatakarzinom früher erkannt werden kann, sondern auch das Wiederauftreten der Erkrankung nach Therapie lokalisiert und Patienten für neue Therapien selektiert werden können. Das kann auch die therapeutische Anwendung von Radionukliden beinhalten. Dieses „theranostische“ Konzept, das durch die Kombination eines zielgerichteten diagnostischen Tracers (z. B. Somastatinrezeptor-Ligand) und des entsprechenden Radionuklidtherapeutikums mit ähnlicher Pharmakokinetik charakterisiert wird, hat sich bereits bei der Therapie von neuroendokrinen Tumoren durchgesetzt (KAM et al. 2012).

Die Erfolge der multimodalen Bildgebung haben die existierenden Strukturen der Bildgebungsfächer in Frage gestellt, da Radiologie und Nuklearmedizin durch die jeweilige Methode definiert wurden. Die Einführung der MRT und später der multimodalen Bildgebung ergeben einen „Interessenkonflikt“ in der klinischen Praxis und Ausbildung. Die zu erwartende Breite der molekularen Bildgebung erfordert neue Strukturen sowie Ausbildungsgänge, die sowohl Methodik, biologisches Wissen wie auch die Interpretation von multimodalen und multiparametrischen Daten beinhalten. Dazu müssen die tradierten Grenzen der Fachdisziplinen diskutiert und interdisziplinäre Ausbildungsgänge initiiert werden, die jungen Radiologen und Nuklearmedizinern eine integrierte Kompetenz der Datenerhebung und Datenauswertung vermitteln. Die Vielzahl von neuen Bildgebungsstrategien erfordert ein Umdenken der methodisch orientierten Organisation der bildgebenden Fächer. Es ist zu erwarten, dass sich krankheitsspezifische Zentren bilden werden, die sich auf die Diagnose der neurologischen, kardiologischen sowie onkologischen Erkrankungen spezialisieren werden. Inwieweit diese Organisationsformen die zukünftige akademische Ausrichtung der bildgebenden Fächer verändern werden, bleibt abzuwarten. Für deutsche Universitäten sollten interdisziplinäre Zentren angedacht werden, die das wissenschaftliche Potenzial moderner Bildgebungsverfahren ansprechen und international konkurrenzfähige Strukturen aufweisen. Solche Forschungszentren (*Imaging Science*) könnten von der Stärke deutscher Ingenieurwissenschaften und Naturwissenschaften profitieren und die Gesundheitsversorgung, wirtschaftliche Entwicklung und wissenschaftliche Profilierung in Deutschland verstärken.

1 PSMA – Prostataspezifisches Membranprotein.

Literatur

- AGARWAL, A., RESSLER, D., and SNYDER, G.: The current and future state of companion diagnostics. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 8, 99–110 (2015)
- ARNEDOS, M., SORIA, J.-C., ANDRE, F., and TURSZ, T.: Personalized treatments of cancer patients: a reality in daily practice, a costly dream or a shared vision of the future from the oncology community? *Cancer Treat. Rev.* 40/10, 1192–1198 (2014)
- EIBER, M., MAURER, T., SOUVATZOGLOU, M., BEER, A. J., RUFFANI, A., HALLER, B., GRANER, F. P., KÜBLER, H., HABERKORN, U., EISENHUT, M., WESTER, H. J., GSCHWEND, J. E., and SCHWAIGER, M.: Evaluation of hybrid ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 56/5, 668–674 (2015)
- ENDO TOFPET US: Endoscopic TOFPET & Ultrasound. <http://endotofpet-us.web.cern.ch/endotofpet-us/>
- GOEDERT, M.: Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science* 349/6248, 1255555-1-1255555-9 (2015)
- GOULD, K. L., JOHNSON, N. P., BATEMAN, T. M., BEANLANDS, R. S., BENDEL, F. M., BOBER, R., CAMICI, P. G., CERQUEIRA, M. D., CHOW, B. J., DI CARLI, M. F., DORBALA, S., GEWIRTZ, H., GROPLER, R. J., KAUFMANN, P. A., KNAAPEN, P., KNUUTI, J., MERHIGE, M. E., RENTROP, K. P., RUDDY, T. D., SCHELBERT, H. R., SCHINDLER, T. H., SCHWAIGER, M., SDRINGOLA, S., VITARELLO, J., WILLIAMS, K. A. Sr., GORDON, D., DILSIZIAN, V., and NARULA, J.: Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 62/18, 1639–1653 (2013)
- GUO, Z., SHU, Y., ZHOU, H., ZHANG, W., and WANG, H.: Radiogenomics helps to achieve personalized therapy by evaluating patient responses to radiation treatment. *Carcinogenesis* 36/3, 307–317 (2015)
- HAWGOOD, S., HOOK-BARNARD, I. G., O'BRIEN, T. C., and YAMAMOTO, K. R.: Precision medicine: Beyond the inflection point. *Sci. Transl. Med.* 7/300, 300ps17 (2015)
- HENRIKSEN, G., YOUSEFI, B. H., DRZEZGA, A., and WESTER, H. J.: Development and evaluation of compounds for imaging of beta-amyloid plaque by means of positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35/1, S75–81 (2008)
- HITZ, S., HABEKOST, C., FÜRST, S., DELSO, G., FÖRSTER, S., ZIEGLER, S., NEKOLLA, S. G., SOUVATZOGLOU, M., BEER, A. J., GRIMMER, T., EIBER, M., SCHWAIGER, M., and DRZEZGA, A.: Systematic comparison of the performance of integrated whole-body PET/MR imaging to conventional PET/CT for ^{18}F -FDG brain imaging in patients examined for suspected dementia. *J. Nucl. Med.* 55/6, 923–931 (2014)
- KAM, B. L., TEUNISSEN, J. J., KRENNING, E. P., HERDER, W. W. DE, KHAN, S., VAN VLIET, E. I., and KWEKKEBOOM, D. J.: Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 39/1, S103–112 (2012)
- LEE, S. Y., JEON, S. I., JUNG, S., CHUNG, I. J., and AHN, C.-H.: Targeted multimodal imaging modalities. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 76, 60–78 (2014)
- MENZEL, M. I., FARRELL, E. V., JANICH, M. A., KHEGAI, O., WIESINGER, F., NEKOLLA, S., OTTO, A. M., HAASE, A., SCHULTE, R. F., and SCHWAIGER, M.: Multimodal assessment of in vivo metabolism with hyperpolarized $[1-^{13}\text{C}]$ MR spectroscopy and ^{18}F -FDG PET imaging in hepatocellular carcinoma tumor-bearing rats. *J. Nucl. Med.* 54/7, 1113–1119 (2013)
- METZ, S., GANTER, C., LORENZEN, S., VAN MARWICK, S., HOLZAPFEL, K., HERRMANN, K., RUMMENY, E. J., WESTER, H. J., SCHWAIGER, M., NEKOLLA, S. G., and BEER, A. J.: Multiparametric MR and PET imaging of intratumoral biological heterogeneity in patients with metastatic lung cancer using voxel-by-voxel analysis. *PLOS ONE* 10/7, e0132386 (2015)
- MINDVIEW: Multimodal Imaging of Neurological Disorders. <http://www.mindview.i3m.upv.es/>
- PYKA, T., GEMPT, J., HIOB, D., RINGEL, F., SCHLEGEL, J., BETTE, S., WESTER, H. J., MEYER, B., and FÖRSTER, S.: Textural analysis of pre-therapeutic $[^{18}\text{F}]$ -FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* (2015) [Epub ahead of print]
- RAZANSKY, D., DELIOLANIS, N. C., VINEGONI, C., and NTZIACHRISTOS, V.: Deep tissue optical and optoacoustic molecular imaging technologies for pre-clinical research and drug discovery. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13/4, 504–522 (2012)
- SCHOTTELIUS, M., and WESTER, H. J.: Molecular imaging targeting peptide receptors. *Methods* 48/2, 161–177 (2009)
- TAQUETI, V. R., HACHAMOVITCH, R., MURTHY, V. L., NAYA, M., FOSTER, C. R., HAINER, J., DORBALA, S., BLANKSTEIN, R., and DI CARLI, M. F.: Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 131/1, 19–27 (2015)

- TIAN, Q., PRICE, N. D., and HOOD, L.: Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. *J. Intern. Med.* 271/2, 111–121 (2012)
- TOWNSEND, D. W.: Multimodality imaging of structure and function. *Phys. Med. Biol.* 53, R1–R39 (2008)
- TRIMAGE*: A dedicated trimodality (PET/MR/EEG) imaging tool for schizophrenia. <http://www.trimage.eu/>
- VAN DAM, G. M., THEMELIS, G., CRANE, L. M., HARLAAR, N. J., PLEIJS, R. G., KELDER, W., SARANTOPOULOS, A., JONG, J. S. DE, ARTS, H. J., VAN DER ZEE, A. G., BART, J., LOW, P. S., and NTZIACHRISTOS, V.: Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: first in-human results. *Nature Med.* 17/10, 1315–1319 (2011)

Prof. Dr. Markus SCHWAIGER
Direktor der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 89 4140 2972
Fax: +49 89 4140 4841
E-Mail: markus.schwaiger@tum.de

Geist – Gehirn – Genom – Gesellschaft

Wie wurde ich zu der Person, die ich bin?

Vorträge anlässlich der Jahresversammlung
vom 20. bis 22. September 2013 in Halle (Saale)

Nova Acta Leopoldina N. F. Bd. 120, Nr. 405
Herausgegeben von Onur GÜNTÜRKÜN (Bochum) und
Jörg HACKER (Halle/Saale, Berlin)
(2014, 252 Seiten, 54 Abbildungen, 1 Tabelle, 29,95 Euro,
ISBN: 978-3-8047-3322-0)

Die Frage „Wie wurde ich zu der Person, die ich bin?“ betrifft jeden ganz unmittelbar. Der Band zeigt die Bedingungen, Prozesse und Einflussfaktoren auf, die uns in der Interaktion mit unserer Umwelt zu einzigartigen Individuen werden lassen. Er behandelt unser gegenwärtiges Wissen über die natürlichen und kulturellen Wurzeln menschlicher Individualität aus verschiedenen Perspektiven, die von der Humangenetik und Neurobiologie über die Psychologie und die Verhaltens- bzw. Kognitionswissenschaften bis hin zu Philosophie, Wissenschaftsgeschichte und Ethik reichen. In der Sicht der klassischen Bio- und Gesellschaftswissenschaften determiniert die im Genom des Menschen gespeicherte Information im Laufe der frühen Ontogenese den Aufbau des Gehirns, das so entstandene Gehirn schafft den Geist, und durch die Interaktion von Individuen entstehen gesellschaftliche Strukturen. Diese lineare Kausalitätskette ist aber nach unseren heutigen Erkenntnissen keineswegs vollständig. Gesellschaftliche Strukturen wirken auf das Denken von Individuen zurück, sodass sich Geist und Gesellschaft reziprok beeinflussen. Unser Denken beeinflusst auch unser Gehirn. Neuronale Prozesse wirken auf die Aktivitätsmuster des Genoms zurück. Genom und Gesellschaft interagieren. Geist und Genom stehen ebenfalls in einem Wechselspiel. Der Komplexität dieses Netzwerks aus Geist – Gehirn – Genom – Gesellschaft spürt der Band in vielen Facetten auf aktuellem Wissensstand nach.

Patientendosis – Technische Innovationen zur Dosisreduktion in der Röntgen-Computertomographie

Willi KALENDER ML (Erlangen)

Mit 4 Abbildungen und 2 Tabellen

Zusammenfassung

Die Computertomographie (CT) wird in der Öffentlichkeit, aber auch in Fachkreisen, häufig als „Hochdosisverfahren“ angesehen. Dies war mit Blick auf Patientendosiswerte weder früher noch heute nachzuvollziehen. CT-Untersuchungen wurden in den letzten Jahren typischerweise mit einer effektiven Dosis von 2–10 mSv durchgeführt (UNSCEAR 2010). Auf der Basis neuer Konzepte und innovativer technologischer Lösungen wurden aber in den letzten Jahren deutlich niedrigere Dosisniveaus in der klinischen Praxis erreicht. Einige Anwendungen, z. B. pädiatrische und kardiologische Untersuchungen, werden routinemäßig und mit hoher Qualität mit Werten der effektiven Dosis unter 1 mSv durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass CT-Untersuchungen, wann immer indiziert, von Nutzen und Wert für die Patienten und damit auch für das Gesundheitssystem sind. Langfristig kann erwartet werden, dass die durchschnittlichen Patientendosiswerte weiter sinken und im Durchschnitt sogar unterhalb von 2,4 mSv liegen werden, also unterhalb des Wertes der natürlichen Strahlenexposition pro Einwohner und Jahr. Eine Exposition von 2 mSv wird unter konservativen Annahmen mit einem Risiko von 1:10000 in Verbindung gesetzt, was im Vergleich zu anderen alltäglichen Risiken als sehr niedrig anzusehen ist. Es erscheint weniger denn je gerechtfertigt, moderne CT als Hochdosisverfahren zu bezeichnen und eine besondere Gefährdung anzunehmen. Das Nutzen-zu-Risiko-Verhältnis kann als hoch angesehen werden und sollte weiter steigen.

Abstract

Computed Tomography (CT) has often been perceived as a “high-dose modality” by the public, but also by professionals. This is not understandable in view of patient dose values encountered earlier and today: CT exams have been carried out typically with an effective dose of 2–10 mSv in the past years (UNSCEAR 2010). Based on new concepts and innovative technologic solutions significantly lower dose levels are applicable in recent years in clinical practice. Several applications, as for example pediatric and cardiologic examinations, are carried out routinely with high image quality at effective dose values below 1 mSv. It is understood that CT exams, if indicated properly, are of great value and benefit for patients and thereby also for the healthcare system. It can be expected that dose values will drop further and, on average, even below 2.4 mSv, i.e. below the value of natural background radiation per inhabitant and year. An exposure of 2 mSv is, under conservative assumptions, related to a risk of 1:10,000, which can be considered as very low in comparison to common everyday risks. There is no justification to consider modern CT a “high-dose modality” and to assume high risk. The benefit-to-risk ration can be considered high and is expected to rise further.

1. Einleitung

Die Röntgen-Computertomographie (CT) nimmt innerhalb der in anderen Kapiteln beschriebenen Strahlenanwendungen in der Krankenversorgung aufgrund ihrer hohen Anwendungshäufigkeit eine besondere Rolle ein. Die CT wurde in den 1970er Jahren als neues Bildgebungsverfahren in die klinische Diagnostik eingeführt, das die selektive Abbildung einzelner anatomischer Schichten und damit völlig neue, überlagerungsfreie Einblicke ins Körperinnere erlaubte. Mit der sukzessiven Weiterentwicklung der Technologie und der Anwendungen

von der Aufnahme einzelner Schichten mittels Kreisscans bis zur schnellen lückenlosen Aufnahme ganzer Volumina mit Spiralscans in den 1990er Jahren hat sich die Leistungsfähigkeit der CT enorm gesteigert. Moderne CT-Geräte bieten Möglichkeiten zur Aufnahme aller Körperregionen in wenigen Sekunden bzw. sogar im Subsekundenbereich, was die Untersuchung für die Patienten angenehmer gestaltet und z. B. insbesondere auch Herzuntersuchungen mit sehr hoher Bildqualität ermöglicht (KALENDER 2011). Das diagnostische Potenzial der CT hat sich dadurch enorm gesteigert und wird kontinuierlich weiterentwickelt.

Darauf basierend hat sich die Anwendungshäufigkeit der CT seit den 1990er Jahren drastisch erhöht (BFS 2013; siehe Abb. 1). Dies ist sicher zum Wohle der Patienten und von großem Nutzen für Patient und Gesundheitssystem, führte aber notwendigerweise auch zu einem Anstieg der kollektiven effektiven Dosis pro Kopf der Bevölkerung.

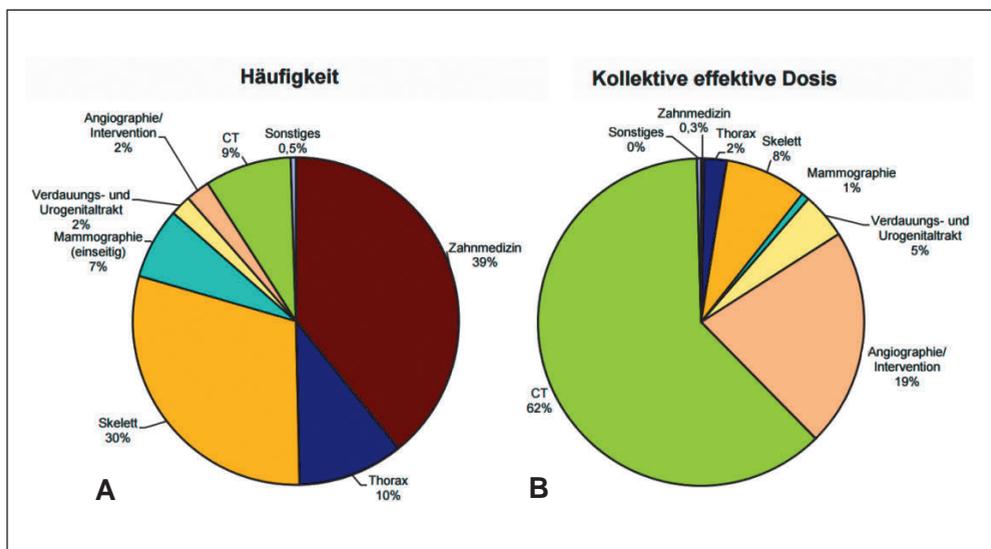


Abb. 1 Prozentualer Anteil der verschiedenen Untersuchungsarten an der Gesamthäufigkeit (A) und an der kollektiven effektiven Dosis (B) in Deutschland für das Jahr 2012. Die CT hatte 2012 einen Anteil von 9% an allen Röntgenuntersuchungen in Deutschland, trug aber 62% zur kollektiven Dosis bei. Die relativen Angaben zeigen auf, dass im Durchschnitt die Zahnmedizin die niedrigste und die Angiographie die höchste Dosis nutzte (BFS 2013). Die Prozentwerte sind auf signifikante Stellen gerundet und ergeben daher nicht in jedem Falle 100%.

Diese Entwicklung wurde bezüglich Strahlenschutz häufig hinterfragt, obwohl die Dosis pro Untersuchung und für den einzelnen Patienten nicht zugenommen hat. Allgemein werden Werte der effektiven Dosis deutlich unter 10 mSv pro Untersuchung erwartet, mit fallender Tendenz (EC 2008, UNSCEAR 2010). In diesem Kapitel soll vermittelt werden, dass basierend auf neuen intelligenten Konzepten und innovativer Technologie eine weitere signifikante Dosisreduzierung zwischenzeitlich bereits erreicht wurde (KALENDER 2011) und durch die breite Einführung dieser Technologien der Strahlenschutz langfristig gesichert werden kann. Ein detaillierter Überblick zu Dosisfragen und zur modernen CT allgemein wurde von KALENDER (2014) erstellt.

2. Ansätze zur Dosisreduktion bei CT ohne Beeinträchtigung der Bildqualität

Dosis und Bildqualität können bei allen Röntgenverfahren als konkurrierende Größen angesehen werden, so auch bei der Röntgen-Computertomographie (CT). Beide Größen wurden traditionell vor allem über das mAs-Produkt, das Produkt aus Stromstärke und Untersuchungsdauer, gesteuert. Es ist eine allgemeine Erfahrung in der Radiologie, dass bei reduziertem mAs-Produkt, also bei niedrigerer Patientendosis, das Rauschen ansteigt, die Bildqualität also negativ beeinflusst wird. Es ist die Entscheidung des Anwenders, welche mAs-Wahl er trifft. Dies gilt im Prinzip unverändert weiter.

Seit der Jahrtausendwende wurde für die CT aber erstmals eine Serie von innovativen Entwicklungen umgesetzt, die zu erstaunlichen Fortschritten in Bezug auf die Dosiseffizienz von CT-Geräten geführt haben. Die folgenden Maßnahmen sind wesentliche Beispiele dafür, wie CT mit „niedrigerer Dosis“ durchgeführt werden kann, ohne dass dabei die Bildqualität beeinträchtigt wird. Eine objektive Feststellung, ob Dosisreduktion ohne Beeinträchtigung der Bildqualität erreicht wurde, wird über die Erfassung der Parameter Detailkontrast, Bildpunktrauschen und Patientendosis erzielt. Die Bereitstellung eines geforderten Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses mit niedrigerer Dosis ist das Ziel; als Maß wird jeweils die Verbesserung des „Contrast-to-noise ratio per unit of dose“ (CNRD) angesetzt.

2.1 Röhrenstrommodulation und Dosisautomatik

In den ersten drei Dekaden der CT wurde der Röhrenstrom während des Scans generell konstant gehalten. Dies mag rückblickend kaum nachvollziehbar sein, denn es war aus der konventionellen Radiographie bekannt, dass der Röhrenstrom bzw. das mAs-Produkt jeweils den Schwächungsverhältnissen angepasst werden muss, um gleiche Signalhöhen im Detektor zu erzielen. Die Schwächung kann sich dabei z. B. in der Schulterregion anteroposterior und lateral um mehr als drei Größenordnungen unterscheiden. Eine schwächungswertabhängige Röhrenstrommodulation (*Tube Current Modulation* – TCM) für CT erschien notwendig und wurde in den späten 1990er Jahren entwickelt (KALENDER 1999; siehe Abb. 2).

Die Technologie steht heute breit zur Verfügung und wird von allen Herstellern angeboten. Im Idealfall werden der Röhrenstrom und damit die Strahlenintensität in Echtzeit der Schwächung für die jeweilige Projektion als Funktion des Projektionswinkels und der Tischposition angepasst. Das heißt: der mA-Wert wird gegenüber dem nötigen Maximalwert lateral für alle anderen Projektionen so weit wie möglich abgesenkt. Es hat sich in zahlreichen Untersuchungen erwiesen, dass eine Dosisreduktion von 10–60 % realistisch möglich ist (siehe Tab. 1).

2.2 Optimale Wahl der Röntgenspektren

In den ersten vier Dekaden der CT wurde auch die Röhrenspannung mit dem 1972 festgelegten Wert von 120 kV weitgehend konstant gehalten. Möglichkeiten, die Patientendosis durch optimale Wahl der Röntgenspektren zu reduzieren, wurden erst in den späten 2000er Jahren von KALENDER et al. (2009) untersucht. Das Potenzial stellte sich als überraschend hoch heraus; abhängig vom Patientendurchmesser und dem Ziel der Untersuchung, Darstellung von Weichgewebe, Skelett oder Kontrastmittel, sind Dosisersparungswerte von 10–50 % zu erwarten. Besonderes Potenzial zur Dosisreduktion bietet dabei die pädiatrische Radiologie (siehe Abb. 3).

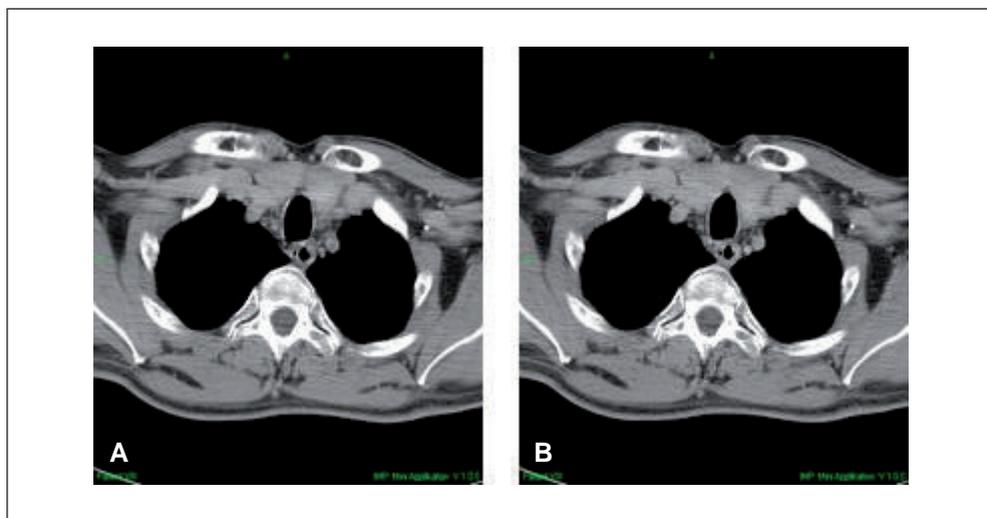


Abb. 2 Schwächungswertabhängige Röhrenstrommodulation. (A) Konventioneller Scan: 327 mAs, (B) Online-Strommodulation: 166 mAs. Trotz einer deutlichen mAs-Reduktion von 49 % im gezeigten Fall ist die Bildqualität bei schwächungswertabhängiger Röhrenstrommodulation sogar leicht verbessert. Der mittlere Wert der mAs-Reduktion für die gesamte Studie lag bei 53 % (KALENDER et al. 1999).

Tab. 1 Innovative Entwicklungen der CT-Technologie für höhere Dosiseffizienz

Themen	Jahr der Einführung	Dosisreduktionspotenzial
Röhrenstrommodulation	1999	10–60 %
Optimierung der Röntgenspektren	2009	10–50 %
Röntgenstrahlkollimierung	2009	5–30 %
Iterative Bildrekonstruktion	2010	10–60 %
Effizientere, rauscharme Detektoren	2010	10–40 %

Die Hersteller bieten zwischenzeitlich eine größere Auswahl von Spektren an, im besten Fall 50 kV bis 150 kV in 10-kV-Schritten, und unterstützen damit diese Konzepte.

2.3 Dosis-effiziente Bildrekonstruktion

Seit ca. 2010 wurden Ansätze zur iterativen Bildrekonstruktion, die aus der Emissionstomographie in der Nuklearmedizin bekannt sind, von den Herstellern aufgegriffen und mit großem Erfolg auf die CT angepasst. Dabei kommen sowohl statistische Ansätze, basierend auf Abschätzungen der Strahlungsintensität für jede Projektion, und modellbasierte Ansätze zum Einsatz (BEISTER et al. 2012). Die aufwändigeren modellbasierten Verfahren ziehen dabei auch Geräteparameter, wie Geometrie, Fokus- und Detektorelementgröße, in Betracht und erlauben neben einer Reduktion des Rauschens auch eine Verbesserung der Bildqualität bezüglich Auflösung und Artefaktverhalten. In einer Fülle von wissenschaftlichen Arbeiten wurde ein Dosisreduktionspotenzial von bis zu 80 % aufgezeigt (siehe Tab. 1; z. B. von SCHUBAECK et al. 2013).

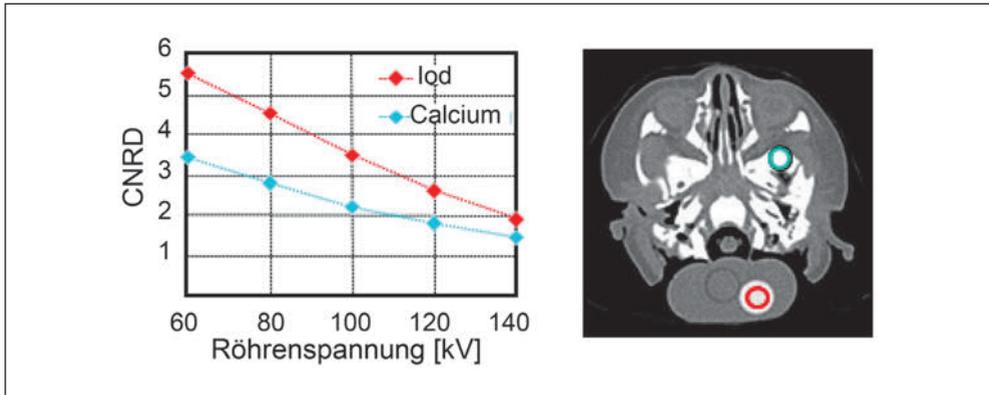


Abb. 3 Optimierung des Röntgenspektrums im pädiatrischen CT (Körpermessung, Messwerte von Leichen). Die Wahl des Röntgenspektrums kann erheblich zur Dosisreduktion beitragen. Bei 80 kV statt der bis dahin üblichen 120 kV resultierte eine Dosisreduktion von fast 70 %. Der Einsatz von 70 kV, die heute zur Verfügung stehen, macht eine weitere Reduktion möglich (KALENDER et al. 2009).

Tab. 2 Optimierung des Röntgenspektrums (KALENDER et al. 2009)

Kontrast bedingt durch	Iod	Calcium
Optimale Röhrenspannung	< 80 kV	< 80 kV
Dosisumstellung bei konstantem CNR 120 kV > 80 kV	– 67 %	– 62 %

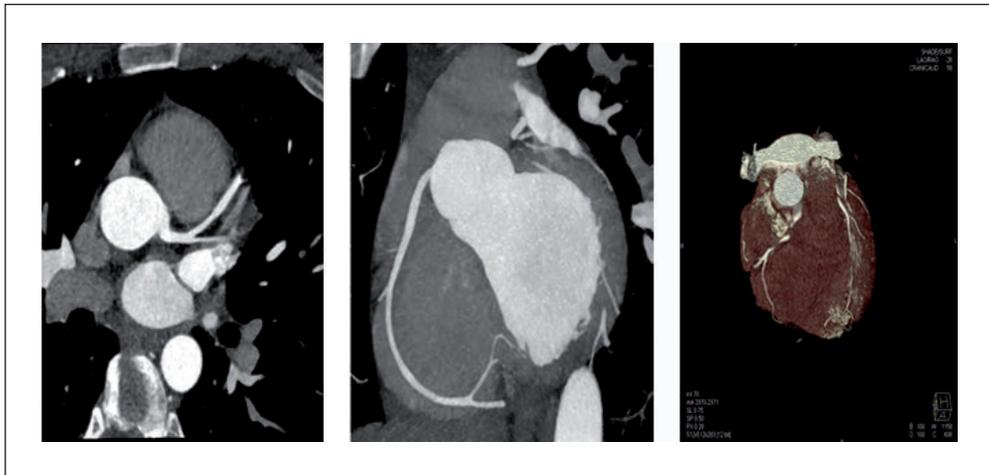


Abb. 4 Dosisreduktion in der modernen Computertomographie mit intelligenten Methoden und innovativer Technologie. Die Kombination der einzelnen Schritte zur Dosisreduktion mit modernen CT-Geräten erlaubt es bei vielen Anwendungen, hohe Bildqualität auch im Sub-mSv-Bereich zu erzielen. Im Vordergrund stehen dabei pädiatrische und Herzuntersuchungen, die mit Kontrastmitteln und niedrigen kV-Werten durchgeführt werden. 0,3 s Abtastzeit, 70 cm/s Tischgeschwindigkeit, 70 kV, TCM/AEC, dynamische Kollimierung, iterative Bildrekonstruktion und dosiseffizienter „rauscharmer“ Detektor bei einer effektiven Dosis von 0,22 mSv. (Quelle: Prof. Stefan SCHÖNBERG, Mannheim)

2.4 Weitere Entwicklungen

Es gibt weitere Möglichkeiten effizienterer Strahlennutzung, z. B. dynamische Strahlkollimierung, neue Detektormaterialien und -technologien, die bereits umgesetzt wurden. All diese Konzepte ermöglichen es inzwischen, mit erheblich reduzierter Dosis zu arbeiten. Dies bedeutet aber auch, dass die Signale im Detektor ebenfalls reduziert sind und Detektorelektronik und -rauschen deutlich reduziert werden müssen. Auch dies ist bei neueren Geräten bereits umgesetzt und führt zu effizienter, dosisarmer Bildgebung.

In der Summe hat sich damit die Möglichkeit ergeben, CT-Untersuchungen in vielen Fällen mit einer effektiven Dosis von weniger als 1 mSv durchzuführen. Der Begriff „Sub-mSv CT“ ist inzwischen auch in der Literatur eingeführt (KALENDER 2011, 2014). Ein besonderes Beispiel stellt dabei die CT-Koronarangiographie dar, die vor ca. 10 Jahren noch mit hoher Dosis assoziiert wurde. Heute wird sie mit Einsatz von niedrigen Spannungswerten und iterativen Bildrekonstruktionsverfahren mit sehr niedriger Dosis durchgeführt (siehe Abb. 4), von einigen Gruppen sogar mit Dosiswerten unter 0,1 mSv (SCHUBAECK et al. 2013).

Es bestehen berechnete Erwartungen, dass die mittleren Dosiswerte pro Untersuchung von heute weniger als 5 mSv weiter sinken werden, sobald die Umstellung auf die dargestellten modernen Technologien in der Breite vollzogen ist.

Literatur

- BEISTER, M., KOLDITZ, D., and KALENDER, W. A.: Iterative reconstruction methods in X-ray CT. *Physica Medica* 28, 94–108 (2012)
- BFS (Bundesamt für Strahlenschutz): Parlamentsbericht 2013
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-201004291811>
- EC (European Commission): Radiation Protection Report No. 154: European Guidance in Estimating Population Doses from Medical x-Ray Procedures. (2008)
- KALENDER, W. A.: Computed Tomography. Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications. 3rd ed. Erlangen: Publicis 2011
- KALENDER, W. A.: Topical Review: Dose in x-ray computed tomography. *Phys. Med. Biol.* 59, R129–R150 (2014)
- KALENDER, W. A., WOLF, H., and SUESS, C.: Dose reduction in CT by anatomically adapted tube current modulation: II. Phantom measurements. *Med. Phys.* 26/11, 2248–2253 (1999)
- KALENDER, W. A., DEAK, P., KELLERMEIER, M., VAN STRATEN, M., and VÖLLMAR, S. V.: Application- and patient size-dependent optimization of x-ray spectra for CT. *Med. Phys.* 36/3, 993–1007 (2009)
- SCHUBAECK, A., ACHENBACH, S., LAYRITZ, C., EISENTOFF, J., HECKER, F., PFLIEDERER, T., GAUSS, S., RIXE, J., KALENDER, W., DANIEL, W. G., LELL, M., and ROPERS, D.: Image quality of ultra-low radiation exposure coronary CT angiography with an effective dose <0.1 mSv using high-pitch spiral acquisition and raw data-based iterative reconstruction. *Eur. Radiol.* 23, 597–606 (2013)
- UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation): 2010 Report. Summary of Low-Dose Radiation Effects on Health. New York: United Nations Publications 2011

Prof. Dr. habil. Dr. med. h. c. mult. Willi KALENDER, Ph. D.
Institut für Medizinische Physik
Chairman
Universität Erlangen
Henkestraße 91
91052 Erlangen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 9131 8522310
Fax: +49 9131 8522824
E-Mail: willi.kalender@imp.uni-erlangen.de

Photoakustik: Höre das Licht

Vasilis NTZIACHRISTOS (München)

Mit 2 Abbildungen

Zusammenfassung

Optoakustik bzw. Photoakustik ist ein neues bildgebendes Verfahren, welches im Gegensatz zu anderen optischen bildgebenden Verfahren nicht durch die Streuung von Photonen in biologischem Gewebe limitiert wird. Dadurch wird eine hochauflösende, optische Bildgebung selbst tiefliegender Gewebe möglich.

Neuartige Lasertechnologie, verbesserte Detektions- und Inversionsstrategien haben zur signifikanten Leistungssteigerung optoakustischer Verfahren geführt. Die neueste Generation optoakustischer Systeme prozessiert die aufgezeichneten Daten in Echtzeit, kann mehrere Wellenlängen gleichzeitig abbilden (multispektral) und das Gewebe ferner zwei- oder dreidimensional darstellen. Dadurch können mehrere Kontrastmittel bzw. photoabsorbierende Entitäten gleichzeitig visualisiert werden. Im Nachfolgenden werden das Funktionsprinzip, kürzlich erzielte Erfolge und Charakteristika der Technologie vorgestellt. Außerdem wird auf die praktische Anwendung in bestehenden und neu aufkommenden klinischen Arbeitsgebieten eingegangen.

Abstract

Optoacoustic imaging, or photoacoustic imaging, is insensitive to photon scattering within biological tissue and, unlike conventional optical imaging methods, makes high-resolution optical visualization deep within tissue possible.

Recent advances in laser technology, detection strategies and inversion techniques have led to significant improvements in the capabilities of optoacoustic systems. A key empowering feature is the development of video-rate multispectral imaging in two and three dimensions, which offers fast, spectral differentiation of distinct photoabsorbing moieties. We review recent advances and capabilities in the technology and its corresponding emerging biological and clinical applications.

1. Optoakustik: historische Einordnung

Entgegen seiner für die optische und mehrdimensionale Bildgebung attraktiven Eigenschaften hatte die Photo- bzw. Optoakustik eine vergleichsweise langsame Entwicklung. Bereits in den 1970er Jahren versuchten einige Wissenschaftler in ersten Anwendungen den Einsatz von Optoakustik in der Absorptionsspektroskopie und zur Abbildung tiefer liegender Strukturen, u. a. auch in tierischen Gewebeproben. Trotz erster guter Resultate war eine weitere Verbesserung der Bildqualität durch die verfügbaren Laser limitiert. Es dauerte noch bis Mitte der 1990er Jahre, bis erstmals hoch-energetische, gepulste Laser entwickelt waren. Diese Entwicklung brachte das volle Potenzial der Methode zum Vorschein und verdeutlichte, dass Photoakustik sich mittelfristig als neue Methode in der medizinischen Bildgebung etablieren könnte. In den Folgejahren wurden erstmals strukturelle, funktionelle und molekulare Parameter mit photoakustischen Systemen dargestellt.

Das volle Potenzial des Verfahrens für die biomedizinische Bildgebung wurde einer breiteren Leserschaft erstmals durch die sequentielle Abbildung eines Gewebes bei mehreren

Wellenlängen verdeutlicht. Die Prozessierung der aufgenommenen Datensätze mit speziellen Algorithmen ermöglicht außerdem erstmals die selektive Darstellung individueller Absorber. Voraussetzung für diese Bildgebung waren spezifische und nicht überlappende Absorptionsmaxima. Spektrale Bildgebung (Examination eines Gewebes mit Licht unterschiedlicher Wellenlänge) erlaubt die simultane Untersuchung physiologischer und molekularer Parameter durch den Empfang von Signalen endogener und exogener Absorber (Abb. 1). Im Weiteren wird dieses Vorgehen als „Multispektrale Optoakustische Tomographie“ (MSOT) bezeichnet, ein Verfahren, welches inzwischen in diversen Bereichen der biomedizinischen Bildgebung Anwendung findet (z. B. in den Neurowissenschaften, der Krebsdiagnostik und bei der Untersuchung kardiovaskulärer Erkrankungen). Zeitgleich wurden erstmals handgehaltene Systeme nach dem Design von Ultraschallsensorköpfen entwickelt. Mit diesen mobilen Geräten sind weitere klinische Anwendungsgebiete, wie Untersuchungen der Haut, der Brust und der Blutgefäße in der Haut, greifbar geworden (TARRUTIS und NTZIACHRISTOS 2015).

Aktuell bestehen die größten Limitationen optoakustischer Systeme hinsichtlich der Leistungsfähigkeit der Technologiekomponenten (Ultraschalldetektoren, Wellenlängen- und Pulsraten der Laser) und bei den Algorithmen zur Signalentmischung. Eine weitere große Herausforderung bleibt ferner die Steigerung der Darstellungsqualität in Echtzeit. Da die zugrundeliegende Physik keine Barriere darstellt, sind die beschriebenen Probleme lediglich temporär, und Performance, Anwendungsgebiete und Potenzial der optoakustischen Bildgebung sind noch lange nicht ausgeschöpft. Im Weiteren sollen Fortschritte hinsichtlich der zugrundeliegenden Technologie und zukünftige Anwendungsgebiete beschrieben werden.

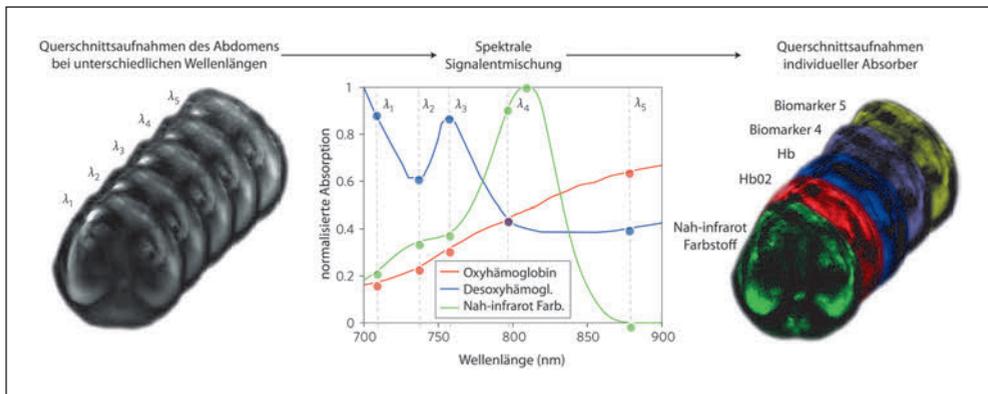


Abb. 1 Multispektrale Optoakustische Tomographie (MSOT). Dargestellt ist die Querschnittsaufnahme durch den Körper (Abdomen) einer Maus bei mehreren Wellenlängen. Durch die Verwendung mathematischer Algorithmen kann das Signal spezifischer Absorber individuell dargestellt werden. Ferner können neben eingesetzten Kontrastmitteln außerdem endogene Absorber wie oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin detektiert werden.

2. Dimensionen der optoakustischen Bildgebung

Optoakustik basiert auf dem physikalischen Phänomen des photoakustischen Effekts, welcher die Umwandlung von Lichtenergie in Schall beschreibt. Durch Absorption von Photonen durch einen Festkörper oder ein Gewebe kommt es zur lokalen Umwandlung der Lichtenergie

in Wärmeenergie, welche in einer lokalen, temporären Erwärmung von ca. $1 \times 10^{-3} \text{ }^\circ\text{K}$ resultiert. Durch die Volumenausdehnung des Absorbers in Folge der Erwärmung entsteht eine Schallwelle, welche sich dreidimensional im Medium ausbreitet. Da die Schallgeschwindigkeit in Gewebe bekannt ist, kann der Ursprung des Signals mit strukturiert um die Probe angeordneten Ultraschalldetektoren geortet werden. Da das eingestrahelte Laserlicht gepulst ist, können die aufgenommenen Schallwellen einem bestimmten Laserpuls zugeordnet werden. Durch mathematische Operationen können die Schallsignale anschließend in ein anatomisches Bild umgewandelt werden (HERZOG et al. 2012).

Seit den Anfängen der optoakustischen Bildgebung wurde eine Vielzahl verschiedener geometrischer und technischer Anordnungen getestet. Bemerkenswert ist dabei die Geschwindigkeit des technologischen Fortschritts in Bezug auf die zugrundeliegenden technologischen Komponenten, wodurch immer wieder neue Anordnungen der Systemkomponenten möglich werden. Unter einer „Dimension“ sind im Folgenden die drei Raumkoordinaten (x , y , z) zu verstehen. Durch entsprechende Anordnung der Ultraschalldetektoren (z. B. ringförmig um die Probe) sind tomographische Aufnahmen problemlos möglich. Weitere Dimensionen sind die Zeit, die Möglichkeit, mehrere Wellenlängen zu verwenden, und die Option zur spezifischen Darstellung lediglich der Signale eines bestimmten Ultraschallfrequenzbereichs. Niedrigere Frequenzen werden im Gewebe weniger stark absorbiert und eignen sich daher besonders zur Darstellung tiefer liegender Gewebsschichten. Die höheren Frequenzbereiche sind ideal für hochauflösende Darstellungen der weniger tief im Gewebe liegenden Mikrovaskulatur in der Haut.

2.1 Volumetrische Bildgebung

Grundsätzlich ist Optoakustik eine dreidimensionale Methodologie. Durch Untersuchung einer Probe unter Verwendung von mindestens zwei Ultraschallsensoren können Signale differenziert in zwei Dimensionen aufgenommen werden. Eine Raumkoordinate erhält man durch die beiden Ultraschallsensoren (x), und eine weitere erhält man durch die Verzögerung des Ultraschallsignals (z): je tiefer ein Absorber im Gewebe liegt, umso verzögerter kommt das Signal am Detektor an. Durch Bewegung des Sensorkopfes in einer weiteren Dimension (y) werden die Aufnahmen dann tomographisch. Die Verwendung eines Sensorkopfes, der händisch oder mechanisch (im Rahmen präklinischer Forschung) über die Probe geführt wird, bietet dabei den großen Vorteil, dass weniger Detektorelemente benötigt werden. Alternativ können tomographische Aufnahmen durch sphärisch angeordnete Detektoren erzeugt werden.

Abbildung 2 fasst die drei gängigsten Geometrien im Rahmen klinischer Anwendungsgebiete zusammen. Abbildung 2A zeigt beispielsweise einen handgehaltenen optoakustischen Sensorkopf, welcher einem medizinischen Ultraschallsensor sehr ähnlich ist. Er enthält mehrere linear angeordnete Ultraschalldetektoren in Kombination mit einem optischen Faserbündel, das an einen gepulsten Laser angeschlossen ist. Akustische Linsen bzw. bogenförmig geformte Detektorelemente ermöglichen die Fokussierung zur Aufnahme von Querschnitten.

2.2 Das optische Spektrum

Eine der faszinierendsten Eigenschaften der optoakustischen Bildgebung ist sicherlich die Möglichkeit, diverse photoabsorbierende Materialien aufgrund ihres einzigartigen Absorptionsspektrums spezifisch zu detektieren (STRITZKER et al. 2013). Die Untersuchung einer Probe bei

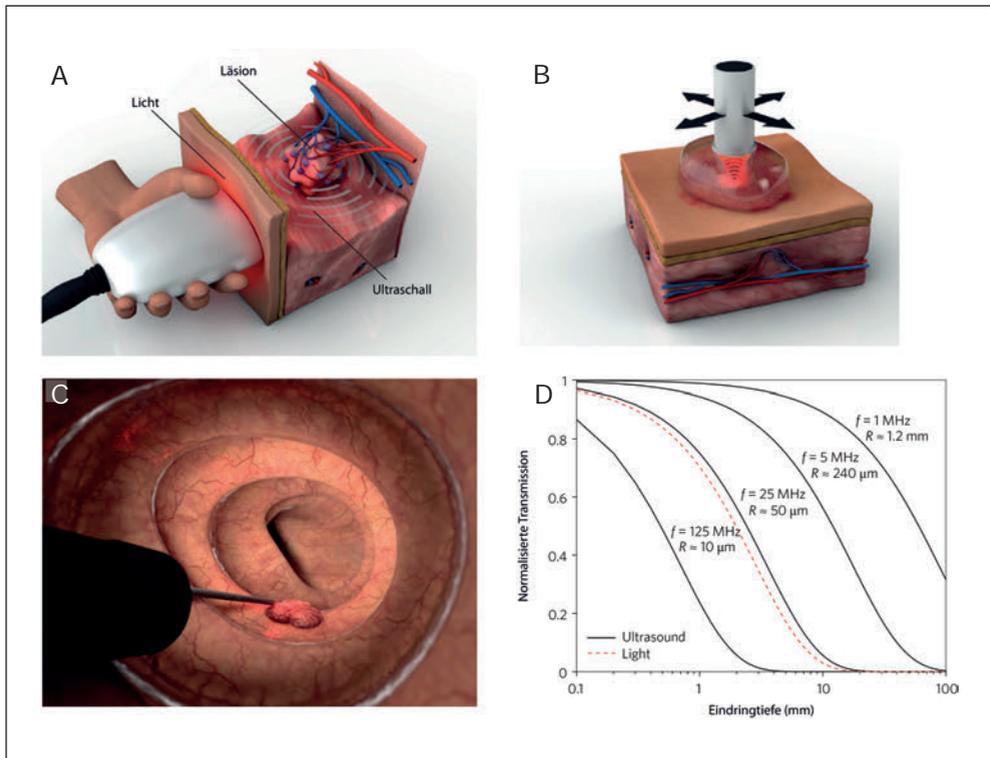


Abb. 2 Multispektrale Optoakustische Tomographie (MSOT) in verschiedenen Geometrien. (A) Die Grafik zeigt schematisch den Einsatz eines handgehaltenen, nicht-invasiven optoakustischen Sensorkopfes zur Detektion einer Läsion. (B) Dargestellt ist ein Raster-scan-optoakustisches Mikroskop zur Aufnahme hochauflösender Bilder der Haut. (C) Optoakustische Bildgebung im Darm durch Kombination des Systems mit einem gängigen optischen Endoskop. (D) Die Abbildung zeigt die Transmission von Ultraschallwellen in Gewebe in Abhängigkeit der Frequenz (f) und den einhergehenden Verlust der Auflösung (R) mit zunehmender Gewebstiefe. Niedrigere Frequenzen werden weniger stark absorbiert, aber die Bilder haben niedrigere Auflösungen als bei hohen Frequenzen.

mehreren Wellenlängen dauert unter Verwendung moderner Laser unwesentlich länger als bei einer einzigen Wellenlänge, bietet aber den bemerkenswerten Vorteil, dass nach Prozessierung der Daten mehrere Aufnahmen entstanden sind, wobei jede Aufnahme die spezifische Verteilung eines bestimmten Absorbers in der Probe darstellt (siehe Abb. 1). Nach diesem Funktionsprinzip wurden in einer einzigen Probenaufnahme beispielsweise oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin, Melanin und spezifische Nanopartikel nachgewiesen (NTZIACHRISTOS und RAZANSKY 2010). Die zur Anwendung kommenden Algorithmen werden zur Steigerung der Geschwindigkeit stetig weiter optimiert, und es ist denkbar, dass künftig gar einzelne Metabolite, ein entsprechendes Spektrum vorausgesetzt, nachgewiesen werden können.

Basierend auf dem technologischen Fortschritt der letzten Jahrzehnte hat die multispektrale Optoakustik große Schritte hinsichtlich ihrer Einführung und Verwendung in den präklinischen bzw. klinischen Bereich gemacht. Trotz Einführung immer weiterer Dimensionen ist die Datenprozessierung mit modernen Computern schnell genug, um mehrere Dimensionen für individuelle Absorber in Echtzeit darzustellen. Die neueste MSOT-Generation ist in der

Lage, 50 zweidimensionale Bilder pro Sekunde aufzunehmen, wobei für jede Bildrate eine individuelle Wellenlänge festgelegt werden kann (Abb. 2B).

Hinsichtlich der handgehaltenen Geometrien muss die Information aus mehreren Bildraten individueller Wellenlängen zu einem Gesamtbild kombiniert werden, um daraus die Information über die Verteilung eines spezifischen Biomarkers zu erhalten. In diesem Zusammenhang sind hohe Aufnahmegeschwindigkeiten besonders wichtig, da sowohl der optoakustische Sensorkopf wie auch der zu untersuchende Patient (durch Atmung und Puls) frei beweglich sind. Hohe Aufnahmegeschwindigkeiten garantieren letztendlich eine gute Auflösung und minimieren Artefakte durch die Detektion eines Absorbers an unterschiedlichen Orten bei verschiedenen Wellenlängen. Systeme mit hohen Aufnahmegeschwindigkeiten sind daher essentiell (TARRUTIS und NTZIACHRISTOS 2015).

Die aktuellste Software nutzt dabei Algorithmen zur Bildanalyse, welche mittels der gesteigerten Bildraten eine Reduktion der Bewegungsartefakte ermöglicht. Zur weiteren Steigerung der Bildqualität wird bei der neuesten Generation von Algorithmen zur spektralen Signalentmischung auch die unterschiedliche Bewegungsgeschwindigkeit von Licht in Gewebe (variiert in Abhängigkeit der Wellenlänge) berücksichtigt. Da dieses Problem lediglich die Optoakustik betrifft, ist hier noch einige Pionierarbeit zu leisten. Hinsichtlich der spektralen Signalentmischung haben sich bisher vor allem auf statistischen Methoden basierende Algorithmen bewährt. Dies ist vor allem auf eine verlässlichere Signaldetektion in verschiedenartigen Geweben mit unterschiedlich starker Lichtabsorption zurückzuführen.

Die Fähigkeit zur Darstellung mehrerer Absorptionsspektren hebt MSOT entschieden von der Bildgebung mittels Ultraschall ab. Dieser Umstand macht Optoakustik zu einer hochauflösenden molekularen Bildgebungsplattform. Mit MSOT lassen sich anatomische Strukturen, endogene Entitäten und exogene Kontrastmittel aufgrund ihrer einzigartigen Absorptionsspektren spezifisch darstellen. Diese Kriterien machen MSOT zu einer einzigartigen und sehr bedeutsamen molekularen Bildgebungsmethode, deren vollständiges Potenzial selbst nach zwei Jahrzehnten intensiver Entwicklung noch lange nicht absehbar ist.

3. Ausblick

Die optische Bildgebung in Form von Mikroskopie, Endoskopie oder die Betrachtung mit dem bloßen Auge wird trotz des enormen Zuwachses im Bereich der Radiologie weiterhin die weitverbreitetste Form der Bildgebung im biologischen und klinischen Bereich bleiben. Trotz ihrer weiten Verbreitung sieht man sich seit Jahrzehnten mit denselben Problemen konfrontiert. Die Bildgebung ist nicht quantitativ, und die Eindringtiefe des Lichts ist aufgrund der starken Streuung von Photonen im Gewebe sehr stark limitiert.

Die neueste Generation der optoakustischen Bildgebung kann weitestgehend als ein Weg (1.) zur Verbesserung der optischen Methoden im oberflächennahen Bereich gesehen werden, wobei die spezifische und molekulare Darstellung von Hämoglobin, Lipiden, Melanin und Kontrastmitteln möglich ist, und (2.) zur Schließung einer bestehenden Lücke bei den etablierten radiologischen Methoden beitragen, indem molekulare Spezifität bei hoher Auflösung in Echtzeit gewährleistet wird.

Einige optoakustische Bildgebungssysteme erinnern stark an klinische Ultraschallgeräte, und ihre Erprobung in klinischen Studien läuft bereits. Andere Geometrien, wie Rasterscan-optoakustische Systeme oder Brust-Scanner, werden ebenfalls in naher Zukunft klinisch er-

probt werden. Bei der klinischen Zulassung haben optoakustische Systeme den großen Vorteil, dass keine speziellen Kontrastmittel benötigt werden, weil sich mit endogenem Kontrast bereits eine Vielzahl anatomischer und physiologischer Parameter bestimmen lassen. Ferner lassen sich mehrere bereits klinisch zugelassene Kontrastmittel, wie z. B. Indocyaningrün, mit MSOT einsetzen. Konkrete Anwendungen sind die Untersuchung des lymphatischen Systems, die Identifizierung des tumordrainierenden Lymphknotens oder Untersuchungen der Durchblutung des Gewebes.

Literatur

- HERZOG, E., TARUTTIS, A., BEZIERE, N., LUTICH, A. A., RAZANSKY, D., and NTZIACHRISTOS, V.: Optical imaging of cancer heterogeneity with multispectral optoacoustic tomography. *Radiology* 263, 461–468 (2012)
- NTZIACHRISTOS, V.: Going deeper than microscopy: the optical imaging frontier in biology. *Nature Methods* 7, 603–614 (2010)
- NTZIACHRISTOS, V., and RAZANSKY, D.: Molecular imaging by means of multispectral optoacoustic tomography (MSOT). *Chem. Rev.* 110, 2783–2794 (2010)
- STRITZKER, J., KIRSCHER, L., SCADENG, M., DELIOLANIS, N. C., MORSCHER, S., SYMVOULIDIS, P., SCHAEFER, K., ZHANG, Q., BUCKEL, L., HESS, M., DONAT, U., BRADLEY, W. G., NTZIACHRISTOS, V., and SZALAY, A. A.: Vaccinia virus-mediated melanin production allows MR and optoacoustic deep tissue imaging and laser-induced therapy of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 3316–3320 (2013)
- TARRUTIS, A., and NTZIACHRISTOS, V.: Advances in real-time multispectral optoacoustic imaging and its applications. *Nature Photonics* 9, 219–227 (2015)

Prof. Dr. Vasilis NTZIACHRISTOS
Lehrstuhl für Biologische Bildgebung
Technische Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 89 31873852
Fax: +49 89 31873008
E-Mail: V.Ntziachristos@TUM.de

Bildgebende Diagnostik

Innovationen in der Magnetresonanz (MR)- Bildgebung

Axel HAASE (München)

Zusammenfassung

Magnetresonanz (MR)-Bildgebung ist eine wichtige und erfolgreiche Methode der klinischen Diagnostik. Die Entwicklung der Technik ist jedoch noch nicht abgeschlossen. Besondere Forschungsaktivitäten gibt es derzeit bei der Erhöhung der Signalstärke einer MR-Untersuchung, der Quantifizierung von MR-Messparametern, der Messzeiten und der Verbesserung des Patientenkomforts hinsichtlich der erheblichen Lautstärke von MRI-Untersuchungen. Dafür sind innovative Lösungen vorgeschlagen worden, die derzeit für klinische Anwendungen vorbereitet werden. Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Natur- und Ingenieurwissenschaften, Informatik und Mathematik sowie Medizin ist dringend notwendig und wird derzeit stark intensiviert.

Abstract

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is an important and successful method in medical diagnostics. The scientific development of this technology is not completed. Research activities are concentrated at the moment on the improvement of the signal strength in MR measurements, on quantitative MRI, on the reduction of MRI measurement times and on patient comfort regarding the dramatic noise in MRI investigations. Several new ideas were described during the last months and years, and they are now investigated for clinical applications. In this respect it is of prime importance to improve the interdisciplinary interaction of many disciplines, i.e. sciences, engineering, informatics and mathematics and of course medicine.

1. Einleitung

MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) ist heute eines der wichtigsten bildgebenden Verfahren der Medizin. Statistiken zeigen, dass weltweit mehr als 100 Millionen Patienten pro Jahr untersucht werden. Seit der ersten Beschreibung bildgebender MR durch LAUTERBUR (1973) sowie MANSFIELD und GRANNELL (1973) hat die Methode eine schnelle Entwicklung erfahren, die auch derzeit noch nicht abgeschlossen ist. Der nachfolgende Bericht geht auf einige Innovationen ein, die aus der Forschung heraus bereits jetzt zu neuen Produkten und Anwendungen geführt haben.

Das zugrunde liegende Verfahren der NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) beobachtet die Resonanz von Kernspins (meist ^1H) in der Kombination eines homogenen, statischen Magnetfelds mit einem magnetischen Hochfrequenzfeld im Radiowellenbereich. Hinzu kommt für die Bildgebung mit NMR die Anwendung von Magnetfeldgradienten, die meist sehr schnell (innerhalb weniger als 1 ms) geschaltet werden. Die genannten Magnetfelder zeigen für den Patienten keine Nebenwirkungen. Die MRI-Methode unterscheidet sich damit

deutlich von Röntgen- oder radioaktiver Strahlung. Damit sind aber für MRI Nachteile und Vorteile verbunden. MRI verwendet extrem niedrige Energien, etwa um Faktor 10^{-5} weniger verglichen mit der thermischen Energie. Die geringe Energie bedingt aber, dass im NMR-Resonanzfall nur sehr wenige Atomkerne zum Signal beitragen: etwa 1 pro 10^6 Atomkerne. So kann also bereits ein Photon bei Röntgen- oder Gammastrahlung detektiert werden, während man für NMR 10^6 Atomkerne benötigt. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf die Anwendbarkeit der MRI. Nahezu alle Innovationen in der MRI befassen sich mehr oder weniger stark mit diesem physikalischen Problem.

MRI zeigt im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren einen hohen Kontrast, der auch noch nahezu beliebig – auch ohne den Einsatz von Kontrastmitteln – verändert werden kann. Ursache hierfür sind NMR-Relaxationszeiten (T_1 , T_2) des ^1H -Resonanzsignals von Wassermolekülen, die in verschiedenen biologischen Geweben unterschiedlich sind. Dies wurde durch umfangreiche Experimente von DAMADIAN (1970) beobachtet. Auch jede Art der Bewegung von Wassermolekülen, seien sie kohärent (Organbewegung, Blutfluss usw.) oder inkohärent (Diffusion), beeinflusst das Signal und damit auch den Bildkontrast in definierter Weise. Mit der kontrollierten Veränderung des Bildkontrasts und der Bestimmung der zugrunde liegenden physikalischen Parameter (Relaxationszeiten, Diffusionskonstanten usw.) befassen sich weitere Innovationen.

Für die Durchführung von MRI-Untersuchungen müssen, wie bereits beschrieben, Magnetfeldgradienten eingesetzt werden. Diese werden erzeugt durch Spulen, die im Hauptmagnetfeld fest eingebaut sind. Auf die Spulen wirkt die Lorentzkraft, wenn sie schnell (innerhalb weniger als 1 ms) einen Stromimpuls aufnehmen, der für den Aufbau des Gradientenfelds nötig ist. Jeder Stromimpuls bewirkt einen mechanischen Stress in der Spule, verbunden mit einem „Klick“-Geräusch. Bei MRI-Messungen werden bis zu 1000 Stromimpulse pro Sekunde angewendet, was eine erhebliche Schallbelastung auslöst, die bis jenseits gesundheitsgefährdender Niveaus gehen kann. Patienten müssen deshalb Gehörschutz im MRI-System tragen. Auch für dieses Problem werden derzeit innovative Lösungsansätze entwickelt.

2. Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses

Das Signal/Rausch-Verhältnis (SNR) einer MR-Messung hängt von vielen physikalischen und technischen Größen ab. Durch Veränderung dieser Größen lässt sich das SNR stark beeinflussen. Für das SNR gilt:

$$\text{SNR} \sim \frac{N \cdot V \cdot P \cdot B_1 \cdot B_0^{3/2} \cdot \sqrt{n}}{\sqrt{T_{\text{coil}}}} \quad [1]$$

mit: N = Dichte der Kernspins, V = Volumen, P = Polarisierung, B_1 = Magnetfeldstärke der MR-Spule, B_0 = Magnetfeldstärke des MR-Geräts, n = Zahl der Mittelungen des MR-Signal, T_{coil} = Temperatur der MR-Spule

Besonders interessant ist die Steigerung des SNR mit erhöhter Magnetfeldstärke B_0 . In den letzten Jahren ist die Zahl von klinischen MRI-Systemen mit Feldstärken von 3 T im Vergleich zu 1,5 T stark angestiegen. Der Trend setzt sich fort. Auch die Bedeutung von 7T-Systemen nimmt zu. Wenngleich die aus den theoretischen Grundlagen vorausgesagte Steigerung des SNR mit wachsender Feldstärke nicht immer vollständig nachweisbar ist, kann dennoch ein

SNR-Gewinn beobachtet werden. In der Regel ist damit in höheren Magnetfeldstärken die Bildqualität besser, und die Ortsauflösung kann deutlich verbessert werden. Zusätzlich ist es möglich, die Messzeit zu reduzieren, da die Zahl der Mittelungen (n) verkleinert werden kann.

Der Trend zu höheren Feldstärken ist damit klar begründet. Dennoch müssen auch ökonomische Aspekte berücksichtigt werden, da deutlich höhere Kosten für Investitionen und den laufenden Betrieb von Hochfeld-MRI-Anlagen anfallen.

Ein gesteigertes SNR ist auch mit einer höheren B_1 -Magnetfeldstärke der MR-Sende-/Empfangsspule zu erzielen. Besonders zielführend sind hierbei lokale MR-Empfangsspulen (Oberflächenspulen oder „Phased-Arrays“), die direkt im Nahfeldbereich der Spulen einen erheblichen Signalgewinn haben. *Phased-Array*-Empfangsspulen sind heute „Stand der Technik“ und bieten auch derzeit noch weitere Optimierungsmöglichkeiten, die Signalgewinne liefern, die weit über der SNR-Zunahme allein durch eine höhere B_0 -Feldstärke liegen. Ökonomisch ist eine bessere MR-Spulenteknik zur Steigerung des SNR eindeutig günstiger zu beurteilen als höhere Magnetfeldstärken, da Investition und Betrieb von MR-Spulen nur einen kleinen Bruchteil der Kosten für Magneten ausmachen.

Eine wichtige physikalische Größe in Gleichung [1] ist die Polarisation P . Sie gibt an, wie viele Kernspins zum nutzbaren MR-Signal beitragen. Bei einer MR-Messung (z. B. des ^1H -Kernspins) sind das etwa 1 von 10^6 Atomkernen. Mit der Methode der MR-Hyperpolarisation kann dieser Wert erheblich, um 10^4 bis 10^5 , gesteigert werden. Zur Hyperpolarisation gibt es einige Methoden, die jeweils spezielle Geräte nutzen und kleine Substanzmengen von wenigen Millilitern hyperpolarisieren. Die Substanz muss dann in den Körper injiziert werden und kann dort MR-messtechnisch beobachtet werden. Die erhöhte Polarisation klingt exponentiell mit der T_1 -Relaxationszeit ab. Besonders vorteilhaft für hyperpolarisierte MR sind ^{13}C -markierte Substanzen, da deren T_1 -Relaxationszeit im Bereich von 30 s liegt, so dass das nutzbare Zeitfenster durchaus 2 bis 3 min beträgt. Erste *In-vivo*-MR-Experimente wurden von GOLMAN et al. (2003) beschrieben. Im Gegensatz zum ^{13}C -Signal ist die T_1 -Zeit von ^1H -Signalen bei nur wenigen Sekunden, so dass hyperpolarisierte ^1H -MR außerhalb der technischen Möglichkeiten liegt. Mit hyperpolarisierter ^{13}C -MR lassen sich aber schnelle dynamische Stoffwechseluntersuchungen im Gewebe durchführen, da nicht nur die Ausgangssubstanz, sondern auch weitere Folgeprodukte im Stoffwechsel identifizierbar sind. Das Ziel der klinischen MR, in einem „one-stop-shop“ gleichzeitig die Anatomie, die Funktion und den Stoffwechsel von inneren Organen zu untersuchen, ist mit der hyperpolarisierten MR erstmals erreichbar. „Normale“ thermisch polarisierte MR-Signale für Stoffwechseluntersuchungen (z. B. ^{31}P -MR zum Energiestoffwechsel usw.) sind seit mehr als 40 Jahren bekannt, zeigen durchaus sinnvolle Ergebnisse, haben aber nie für klinische Anwendungen das experimentelle Stadium verlassen. Das ist für die „hyperpolarisierte“ MR anders. Die ökonomischen Fragen sind aber noch nicht gelöst. Die Investitionskosten für einen Hyperpolariser und die laufenden Betriebskosten liegen im Bereich einer klinischen MR-Anlage, natürlich neben den Kosten, die für das nötige MR-System noch anfallen. Hyperpolarisierte MR ist damit derzeit ein hochinteressantes Gebiet für tierexperimentelle Grundlagen- und klinische Forschung.

3. MR-Bildkontrast und Quantifizierung von MR-Relaxationszeiten

Der MR-Bildkontrast kann durch die geeignete Wahl von MR-Sequenzen (Spinecho, Gradientenecho, Hybridmethoden usw.) und experimentelle Parameter (Repetitions-, Spinecho-

zeiten usw.) in definierter Weise eingestellt werden. Im Ergebnis erhält man Spindichte-, T_1 -, T_2 -, Diffusions-, Blutfluss-gewichtete usw. Kontraste. Dies reicht in der Regel aus, um bildgebende MR-Diagnostik durchzuführen. Dennoch muss man wissen, dass das Bildsignal eine komplizierte Funktion verschiedener physikalischer, physiologischer und technischer Größen ist, so dass der MR-Bildkontrast keine eindeutige diagnostische Aussage zulässt und gerade im Vergleich von Geräten verschiedener Hersteller nicht immer reproduzierbar ist (ganz im Gegensatz zu Röntgentechniken). Wünschenswert wäre die Quantifizierung von Relaxationszeiten und anderer physikalischer oder physiologischer Größen, so dass klinische Diagnostik aufgrund „quantitativer MR“ eine wesentlich sicherere wissenschaftliche Basis hätte. Die Quantifizierung von Relaxationszeiten im MR-Bild erscheint allerdings im klinischen Alltag kaum machbar. Hierzu müssten Bildserien mit vielen experimentellen Parametern (verschiedene Repetitionszeiten, Echozeiten usw.) aufgenommen werden, und dies führt zu extrem langen Untersuchungszeiten.

MA und Kollegen (2013) haben eine neue MRI-Technik eingeführt, das MR-Fingerprinting, die heute von vielen Arbeitsgruppen weltweit erforscht und weiterentwickelt wird. Hierbei wird eine MRI-Sequenz gewählt (es kann prinzipiell jede Sequenz herangezogen werden), und bei der Datenaufnahme werden die Aufnahmeparameter (z. B. Repetitionszeiten, Echozeiten usw.) zufällig in weiten Bereichen verändert. Abhängig hiervon variiert das Bildsignal. Der Signalverlauf wird dann mit theoretisch berechneten Signalen verglichen, die aufgrund von verschiedenen Relaxationszeiten und Messparametern gewonnen wurden. Sollte der gemessene Signalverlauf mit einem berechneten Verlauf wie in einem Fingerabdruck übereinstimmen, kann man dann die quantitativen Relaxationszeiten ermitteln. Nötig ist, dass man für jede MRI-Sequenz und verschiedene Kombinationen von MR-Relaxationszeiten theoretisch mögliche Signalverläufe (mehrere 10000) berechnet. Das MR-Fingerprinting befindet sich noch in der Entwicklungsphase. Zielstellung ist vor allem eine Verkürzung der Berechnungszeiten. Dennoch wird diese Methode ein hohes Anwendungspotenzial haben. So könnte im klinischen Einsatz zukünftig die Auswahl von MRI-Sequenzen und Messparametern entfallen und die Untersuchungszeit vollständig mit MR-Aufnahmen ohne Wartezeit genutzt werden, bis genügend Daten vorhanden sind, um MR-Parametermaps und daraus ermittelte optimierte MR-Kontraste zu berechnen.

4. Reduzierung der Lautstärke von MRI-Untersuchungen

MRI-Messungen sind mit einer schnellen Folge von Schaltungen von Magnetfeldgradienten verbunden. So können durchaus pro Sekunde 1000 und mehr Schaltereignisse vorkommen, und jede Schaltung ist mit einem Knall verbunden. Im Ergebnis sind Schalldruckpegel von mehr als 100 dB zu verzeichnen, bis hin zu gehörschädigenden Pegeln. Bisher war die Verpflichtung zum Tragen von Gehörschutz die einzige Schutzmaßnahme für Patienten. Physikalisch lassen sich allerdings die Knallgeräusche auch reduzieren, in dem jedes Schaltereignis geringfügig verlängert oder auf Schaltungen von Magnetfeldgradienten in hohem Maße verzichtet wird.

GE Healthcare hat mit der Entwicklung von „Silent MRI“ eine MRI-Sequenz vorgeschlagen, die nur geringe Intensitäten von Gradientenschaltungen nutzt und deren Zahl auch noch reduziert. Die *Silent*-MRI-Sequenz ist dadurch kaum noch hörbar und könnte beispielsweise sehr gut für funktionelle MRI-Aufnahmen herangezogen werden. Erste kli-

nische Anwendungen wurden von ALIBEK et al. (2014) gezeigt. Der Bildkontrast ist im Vergleich zu anderen Sequenzen verändert, kann aber durch zusätzliche messtechnische Maßnahmen korrigiert werden.

Siemens Healthcare wählt den anderen Ansatz (siehe oben) und verlängert den zeitlichen Verlauf jedes Schaltereignisses, ohne zu deutlich schlechteren Bildqualitäten zu kommen. Diese Methode wird „quiet suite“ genannt.

Beide Methoden sind in der Erprobungsphase, und es könnte durchaus sein, dass in neuen Generationen von MRI-Systemen der Lärm in klinischen MRI-Untersuchungen verschwunden oder zumindest deutlich reduziert ist. Solche „beruhigten“ MRI-Methoden haben zudem andere (reduzierte) technische Anforderungen an die Gradientensysteme, die durchaus hohe Kosten im gesamten MRI-System darstellen. Inwieweit hierbei Einsparungspotenziale gegeben sind, wird die weitere Entwicklung zeigen.

5. Forschungs- und Entwicklungsbedarf

In den vergangenen 40 Jahren, seit der Entdeckung der MRI-Methode, stand die Entwicklung der Gerätekomponenten und MRI-Sequenzen im Vordergrund. So wurden vor allem durch die Gerätehersteller höhere Magnetfelder, stabile Gradientenfelder, MR-Sende- und -Empfangsspulen und stabile Elektronikkomponenten gebaut. Eine Reihe namhafter Hersteller aus Deutschland hat hierbei eine führende Rolle.

MRI-Sequenzen sind ganz wesentlich von Arbeitsgruppen in Forschungseinrichtungen und Universitäten weltweit erstmals beschrieben worden. Das Gleiche gilt für nahezu alle „schnellen MRI“-Methoden. Auch hierbei haben Gruppen aus Forschungseinrichtungen in Deutschland erhebliche Verdienste. Diese gute Position ist in naher Zukunft gefährdet. So ist zu beobachten, dass die Zahl von Arbeitsgruppen mit MRI-Ausrichtung an naturwissenschaftlichen und ingenieurwissenschaftlichen Einrichtungen in Deutschland abnimmt. In diesen Instituten können ohne den Druck durch die tägliche klinische Anwendung an experimentellen MRI-Anlagen neue Methoden erprobt werden. Die Entwicklung von Methoden wird oft kritisch – weil zu wenig wissenschaftlich in den Grundlagen – gesehen. Dennoch, ohne die Erforschung von MRI-Methoden wäre der schnelle Fortschritt der klinischen MRI undenkbar gewesen.

Ein erheblicher Forschungs- und Entwicklungsbedarf bei der MRI liegt im Bereich „Modelling and Computing“ in Kooperation mit der MR-Messtechnik. Hierbei wäre eine enge Kooperation von Mathematik und Informatik mit Medizin und Messgerätetechnik wünschenswert. Wie bereits anhand des MR-Fingerprintings ausgeführt, kann die MR-Gerätetechnik eine stetig steigende Menge an Messdaten liefern. Zur Auswertung braucht es mathematische Modelle und schnelle Prozessierungsverfahren, um die in den Daten vorhandenen Messgrößen und Bilder für die klinische Anwendung verfügbar zu machen. Weitere Einsatzbereiche für Auswerteverfahren sind schnelle MRI-Methoden. Diese sind prinzipiell in den Jahren 1975 bis 1985 beschrieben worden (z. B. Echo-Planar-Bildgebung, *Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement* [RARE] und *Fast-Low-Angle Shot* [FLASH], HAASE et al. 1986). Varianten und Hybride der bereits bekannten schnellen Techniken sind in der Folgezeit entstanden. Der entscheidende innovative Ansatz kam wiederum durch die Bildauswertung. So detektieren schnelle MRI-Methoden typischerweise nicht-komplette Bilddatensätze. Diese können mit Techniken wie u. a. „Compressed Sensing“ zu qualitativ hochwertigen Bildern re-

konstruiert werden, wie LUSTIG et al. (2007) demonstriert haben. Es wäre zu wünschen, dass die Zusammenarbeit von Mathematik, Informatik mit medizinischer Messtechnik deutlich intensiviert wird – in Bezug auf die Forschung, aber auch zur Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses im MRI-methodischen Bereich.

Literatur

- ALIBEK, S., VOGEL, M., SUN, W., WINKLER, D., BAKER, C. A., BURKE, M., and GLOGER, H.: Acoustic noise reduction in MRI using silent scan: an initial experience. *Diagn. Interv. Radiol.* 20, 360–363 (2014)
- DAMADIAN, R.: Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171, 1151–1153 (1971)
- GOLMAN, K., ARDENKJAER-LARSEN, J. A., PETERSSON, J. S., MANSON, S., and LEUNBACH, I.: Molecular imaging with endogenous substances. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 10435–10439 (2003)
- HAASE, A., FRAHN, J., MATTHAEI, D., HAENICKE, W., and MERBOLD, K. D.: FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip angle pulses. *J. Magn. Reson.* 67, 258–266 (1986)
- LAUTERBUR, P. C.: Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242, 190–191 (1973)
- LUSTIG, M., DONOHO, D., and PAULY, J. M.: Sparse MRI: the application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn. Reson. Med.* 58, 1182–1195 (2007)
- MA, D., GULANI, V., SEIBERLICH, N., LIU, K., SUNSHINE, J. L., DUERK, J. L., and GRISWOLD, M. A.: MR fingerprinting. *Nature* 495, 187–192 (2013)
- MANSFIELD, P., and GRANNELL, P. K.: NMR “diffraction” in solids. *J. Phys. C* 6, L422 (1973)

Prof. Dr. Axel HAASE
Zentralinstitut für Medizintechnik (IMETUM)
Technische Universität München
Boltzmannstraße 11
85748 Garching
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 89 28910822
Fax: +49 89 28910800
E-Mail: axel.haase@tum.de

Ganzkörperdiagnostik – Kohortenstudien in der Strahlenforschung

Norbert HOSTEN (Greifswald)

Mit 2 Abbildungen

Zusammenfassung

Ganzkörper-Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren werden in Kohortenstudien den größten Einfluss auf die Weiterentwicklung der Radiologie im Hinblick auf einen Beitrag zur Patientenversorgung haben. Während der Grund für die Aufnahme der Bildgebung in große Kohortenstudien wie SHIP oder die Nationale Kohorte immer die Evidenzgenerierung für die Bildgebung mithilfe epidemiologisch abgesicherter Verläufe ist, wird nachfolgend eine andere Ansicht vertreten. Die methodisch korrekte Generierung von Normalwerten für bildgebende Verfahren, Umwandlung bildgebender Befunde in quantitative Biomarker sowie die Generierung von MR-Phänotypen als Brückenbildner zwischen Genotypen und durch sie begünstigte Erkrankungen in der personalisierten Medizin sind zusätzliche Aspekte. Möglicherweise geht von ihnen ein größerer Einfluss auf die Patientenversorgung aus. Big-Data-Ansätze sind auf jeden Fall zu entwickeln, wenn Bildgebung in Kohortenstudien Evidenz gewinnen soll.

Abstract

Whole-body imaging will possibly have its greatest future impact if employed in cohort studies. While whole-body imaging is incorporated into cohort studies to generate evidence for findings made in these studies by collecting follow-up data on diseases, the paper stresses the importance of another path. Normal ranges for imaging studies may be generated in methodologically correct ways; imaging finding may be converted into quantitative biomarkers; MR phenotypes may facilitate studying genotypes and the diseases they may bring about for patients in personalized medicine approaches. The last point may well be the most important effect of imaging in cohorts. Anyway, Big Data approaches will be necessary if evidence for imaging is to be generated in cohort studies.

1. Entwicklungen auf dem Weg zu Kohortenstudien mit der Magnetresonanztomographie

Forschung in der bildgebenden Diagnostik bedeutete in den letzten Jahrzehnten meist Evaluation neuer bildgebender Verfahren. Der Grund für dieses eingeschränkte Spektrum an wissenschaftlichen Betätigungsfeldern in der Radiologie ist die schnelle Innovationsfolge bei den radiologischen Verfahren. Dabei ist die schnelle Innovationsfolge oft nicht einmal durch speziell für die Radiologie entwickelte Neuerungen bedingt. Entwicklungen auf anderen Feldern der Wissenschaft oder der angewandten Wissenschaft (auch Konsumenten-Elektronik) sind vielmehr für die bildgebende Diagnostik nutzbar zu machen. Beispielsweise wurden die mathematischen Lösungen für die Matrizenrechnung 1917 von RADON erstmals beschrieben (RADON 1917). Ihre Anwendung für die Bildrekonstruktion als Grundlage der Computertomographie machte jedoch hohe Rechenkapazitäten erforderlich, die erst Ende der 1960er Jahre mit der Entwicklung leistungsfähiger Computer zur

Verfügung standen. Folgerichtig konnte HOUNSFIELD die Computertomographie erst um 1970 herum beschreiben (HOUNSFIELD 1995). – Digitale Detektoren für die konventionelle Röntgendiagnostik wären allein für den Einsatz in der medizinischen Bildgebung kaum entwickelt worden. Nach der Ersetzung der analogen Fotografie durch die digitale Fotografie war es aber nur folgerichtig, nach Detektoren mit einer Größe von 24×36 mm solche mit einer Größe von 50×60 cm für die radiologische Diagnostik zu bauen. Die digitale Aufnahmetechnik in der konventionellen Röntgendiagnostik hat sich entsprechend bis etwa 2010 durchgesetzt.

Die rasche Abfolge so unterschiedlicher neu entwickelter Bildgebungsverfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) (LAUTERBUR 1982) und digitaler Röntgendiagnostik (ab 2000) machte jeweils eine Bewertung dieser Verfahren erforderlich. Da immer nur sehr kurze Zeitspannen zur Verfügung standen, bewegten sich viele Evaluationen an der Oberfläche und berührten kaum den Einfluss auf das Überleben der mit diesen Methoden untersuchten Patienten.

Mit dem Aufkommen großer epidemiologischer Kohortenstudien eröffnete sich nun grundsätzlich auch ein breiterer Ansatz zur Evaluation von bildgebenden Verfahren. Röntgen und CT waren die ersten Modalitäten, die eingesetzt wurden. Der Anwendung stand allerdings deren ionisierende Strahlung im Wege, die eine Untersuchung gesunder Probanden nicht erlaubte.

In die großen epidemiologischen Kohortenstudien, von denen die Framingham-Studie heute immer noch die bekannteste sein dürfte (DAWBER und KANNEL 1958), haben bildgebende Verfahren, die ja in diesem Rahmen Untersuchungen von gesunden Probanden leisten müssen, daher erst mit der Einführung und Etablierung der MRT Eingang gefunden. Die Frage, ob man alle Probanden einer epidemiologischen Kohorte auch mit der MRT untersucht, hängt heute in erster Linie von der Finanzierung solcher Studien ab.

MR-Untersuchungen gesunder Probanden scheinen aus folgenden Gründen eine über die Ermittlung technischer Kenndaten und Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnungen hinausgehende Grundlage für die Evaluation neuer bildgebender Verfahren: Die Probandenzahlen bewegen sich im fünfstelligen Bereich; die epidemiologischen Erfahrungen in der Qualitätssicherung solcher Studien können eingebracht werden; es sind Verlaufsuntersuchungen mit bildgebenden Verfahren derselben Probanden noch nach Jahren denkbar; da epidemiologisch die gesundheitliche Entwicklung der Probanden möglicherweise über Jahrzehnte verfolgt wird, stehen Goldstandards zur Verfügung, auf die Strahlenforschung sonst nicht zugreifen kann. Die radiologische Forschung in Deutschland hat sich daher leicht für die MR-Bildgebung im Rahmen von Kohortenstudien begeistern lassen. Im Ausland ist dies bei der Rotterdam-Kohorte geschehen (HOFMAN et al. 2007). In Deutschland war die *Study of Health in Pomerania* (SHIP-Studie) die erste Studie, bei der MR-Bildgebung bei einer großen Anzahl von Probanden eingesetzt wurde (VÖLZKE et al. 2011). Bis heute wurden in der SHIP-Studie mehrere tausend Probanden mit einem sehr aufwendigen und auch kontrastmittelgestützten Programm untersucht. Im Jahr 2015 hat die Nationale Kohorte an bisher vier Zentren mit Probandenuntersuchungen begonnen (BAMBERG et al. 2015). Angestrebt sind Untersuchungen von 30 000 gesunden Probanden mit der Ganzkörper-MRT.

Eine Übersicht über die Kohortenstudien, die Bildgebung einsetzen, findet sich unter www.populationimaging.com.

2. Möglichkeiten und Probleme von Kohortenstudien unter Beteiligung der MRT

Von epidemiologischer Seite werden Kohortenstudien durchaus kritisch gesehen. Seltene Erkrankungen beispielsweise finden sich auch in sehr großen Kohorten oft nur wenige Male. Dies würde dann auch der Evaluation des Nutzens von Bildgebung Grenzen setzen. Unabhängig von der Evaluierung von Volkskrankheiten, bei denen ausreichende Zahlen erreicht werden, ermöglichen Kohortenstudien für die bildgebende Diagnostik jedoch auch andere wissenschaftliche Ansätze. Beispiele werden im Nachfolgenden dargestellt. Jede Gruppe möglicher Untersuchungen stellt ein eigenes Forschungsfeld dar.

2.1 Normalbereich

In der radiologischen Diagnostik ist die Abgrenzung normaler von pathologischen Befunden nicht immer offensichtlich, für den Patienten aber entscheidend. Nicht umsonst heißt eines der ersten radiologischen Lehrbücher überhaupt „Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbild des Skeletts“ (KÖHLER 1910). Die oben erwähnte schnelle Abfolge von Innovationen in der Radiologie hat nun dazu geführt, dass der Definition von Normalbereichen oft Grenzen gesetzt sind. Als Beispiel kann die Kontrastmittelanreicherung der normalen Brustdrüse genannt werden. Dieser Parameter hat für die Abgrenzung des Brustkrebses von normalem Brustdrüsengewebe sehr große Bedeutung. Die üblichen Kollektive, an denen die normale Anreicherung der weiblichen Brust bestimmt wurde, bestehen in der Literatur aber gerade nicht notwendig nur aus gesunden Frauen. So mussten beispielsweise auch bei Frauen mit auffälligen Palpationsbefunden Messungen der Brust durchgeführt werden, um die normale, zyklusabhängige Anreicherung zu bestimmen (RIEBER et al. 1999). Methodisch valide Untersuchungen der Kontrastmittelanreicherung des Brustgewebes in Abhängigkeit vom Zyklus wurden erst 2012, 25 Jahre nach dem ersten Einsatz der Mamma-MRT durchgeführt und veröffentlicht (HEGENSCHEID et al. 2012, 2013a). Diese Untersuchungen wurden an der SHIP-Kohorte durchgeführt und konnten auf große Zahlen von Probandinnen ohne auffälligen Befund zurückgreifen. Andere Normalbereiche betreffen die Größe von Organen (FRANK et al. 2011), den Fett- und Eisengehalt von Organen (NIEMANN et al. 2014, KÜHN et al. 2012, 2015) und die Größe bzw. Signalintensität von Substrukturen wie dem Hippocampus (STEIN et al. 2012, HIBAR et al. 2015).

2.2 Biomarker

Der Erarbeitung von Normalbereichen einzelner Elemente der bildgebenden Darstellung des menschlichen Körpers ist noch aus einem anderen Grunde große Bedeutung beizumessen. Die zunehmende Automatisierung der Auswertung bildgebender Verfahren wird die Bedeutung der Bildgebung als Quelle verschiedenster Biomarker in Zukunft noch steigern (MENSEL et al. 2015, KÜHN et al. 2014). Wird bei einem MRT des Abdomens beispielsweise die Leber mit abgebildet, so können entsprechende Algorithmen verschiedenste quantitative Daten generieren: Größe der Leber, relative Größe von linker zu rechter Leber, Fettgehalt der Leber in Prozent, möglicherweise Form der Außenkontur der Leber usw. Diese Parameter können zukünftig in ähnlicher Weise in der Diagnostik oder in der Verlaufsbeurteilung von Erkrankungen eingesetzt werden, wie heute die alkalische Phosphatase oder die Gamma-GT. Hier werden auch zuverlässige Normalbereiche sehr große Bedeutung haben.

2.3 Zufallsbefunde

In Kohortenstudien wurden Zufallsbefunde in der Regel als Probleme betrachtet (ILLES et al. 2002, WOLF et al. 2008, HEINEMANN et al. 2007). Zufallsbefunde sind nicht auf bildgebende Verfahren beschränkt. Auch vor der Einführung der Bildgebung in Kohortenstudien waren Zufallsbefunde in genetischen Untersuchungen oft Anlass zu schwerwiegenden ethischen Überlegungen. Wie sollte man etwa verfahren, wenn genetische Familienanalysen zeigten, dass das Kind einer Tochter innerhalb einer Familie nur vom Vater stammen konnte (HELM et al. 2014)? Oder falls laborchemische Untersuchungen durchgeführt wurden: Wie sollte man beispielsweise mit einem vermeintlich gesunden Probanden umgehen, der als Busfahrer oder Verkehrspilot diente, sich aber als alkoholkrank erwies (HOFFMANN 2013)? Diese ethischen Fragen waren noch relativ einfach zu betrachten, weil sie strafrechtlich relevant waren oder weil eine Gefährdung Unbeteiligter zu vermeiden war. Wie verfährt man aber mit Hinweisen auf Erkrankungen, die bei vermeintlich gesunden Teilnehmern an Kohortenstudien gefunden wurden? Diese Diskussion wird vorwiegend anhand nur einer Erkrankung, der Chorea Huntington geführt (MEINCKE et al. 2003). Bei der Chorea Huntington ist eine frühe Diagnose, nicht aber eine Therapie möglich. Der mitgeteilte genetische Befund hilft dem betroffenen Patienten selbst nicht, birgt vielmehr eine große psychologische Belastung („Ich werde vor dem 40. Lebensjahr sterben!“). Die Diskussion dieses Beispiels muss also zu einem Ansatz mit Nicht-Intervention bzw. Nicht-Mitteilen führen. Im Falle der bildgebenden Diagnostik liegen die Verhältnisse komplizierter. Einerseits sind die Kriterien vieler Tumorerkrankungen seit langem bekannt. Kann man beispielsweise einen Probanden, bei dem eine MRT im Rahmen einer Kohortenstudie einen Nierenbefund zeigt, der mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit einem bösartigen Hypernephrom entspricht, einfach ohne Behandlung verfolgen? – Am anderen Ende der Skala werden bei MRT-Untersuchungen in Kohortenstudien auch Befunde erhoben, die meist gutartig sind, deren Abklärung aber risikobehaftet ist. Die Debatte zum Mammographiescreening, also zur Brustkrebsvorsorge, ist bekannt. Hier wird immer wieder der Vorwurf erhoben, dass die Untersuchung gesunde Frauen krank machte (THIER 1977, GÖTZSCHE 2012). Dieser Vorwurf träfe auch die Kohortenstudien. – Man geht heute daher bei Kohortenstudien meist so vor, dass Befunde, bei denen die Evidenz für „normal“ oder „krank“ überwältigend ist, entsprechend behandelt werden. Mit Zufallsbefunden wird also unterschiedlich umgegangen, je nachdem wie valide ihre Einschätzung aufgrund der vorhandenen Literatur angesehen werden kann.

Für die bildgebende Diagnostik ist ein Überblick über zu erwartende Zufallsbefunde bei MRT-Untersuchungen einzelner Körperregionen von sehr großer Bedeutung (GRABE et al. 2014). Daher hat die SHIP-Studie sehr umfangreiche und umfassende wissenschaftliche Erkenntnisse zu Zufallsbefunden publiziert (HEGENSCHEID et al. 2013b, PULS und HOSTEN 2014). Darüber hinaus ist vom *Zufallsbefund* der *unerwartete Befund* zu unterscheiden, bei dem zum Wohle des Patienten eine Einschätzung erforderlich ist („Certainly, physicians providing clinical care may discover unexpected abnormalities that are unrelated to patients' complaints.“; MILLER et al. 2008).

2.4 MR-Phänotyp

Ein weiterer Forschungsbereich, der bisher kaum bearbeitet wurde, ist die Beschreibung von MR-Phänotypen. Arbeiten wurden zu unterschiedlichen MR-Phänotypen bei Diabetes publiziert (MACHANN et al. 2013). Aussichtsreich scheinen aber auch eher anatomisch basierte

Phänotypen: Die verschiedenen Typen der Aortenbogenabgänge im Bereich der hirnversorgenden Arterien bzw. der unpaaren Baucharterien können beispielsweise als MR-Phänotypen angesehen werden. Die MR-Phänotypisierung kann aus folgendem Grund weit über die Klassifikationen hinausgehen, die z. B. von Pathologen in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts erarbeitet wurden (SCHILD 2003): Ältere, bestehende Klassifikationen sind nicht notwendigerweise mit bestimmten Genotypen verknüpft. Die Klassifikation der Aortenabgänge wurde beispielsweise nach dem Erscheinungsbild eingeteilt, das sich dem Pathologen im vorigen Jahrhundert nach Aufschneiden des Aortenbogens von der „Innenbahn“ aus bot. Eine MR-Phänotypisierung sollte anstreben, nur Erscheinungsbilder zu unterscheiden, die genetisch durch eine Mutation bedingt sind. So können beim Circulus willisii etwa die embryonale und die Erwachsenenvariante (MENSHAWI et al. 2015) unterschieden werden (Abb. 1), deren zugrundeliegende Mutationen beschrieben sind. Im Sinne der personalisierten Medizin bedingen der embryonale und der Erwachsenentyp bei Gefäßverschlüssen ganz unterschiedliche Infarktgrößen (MANNINEN et al. 2009, CHUANG et al. 2008, RICCI et al. 2012) – der Verschluss bestimmter Gefäße kann große oder kleine Schlaganfallvolumina nach sich ziehen. In eine Risikobetrachtung möglicher Therapien wäre also einzubeziehen, welche Variante des Circulus willisii bei einem individuellen Patienten vorliegt.

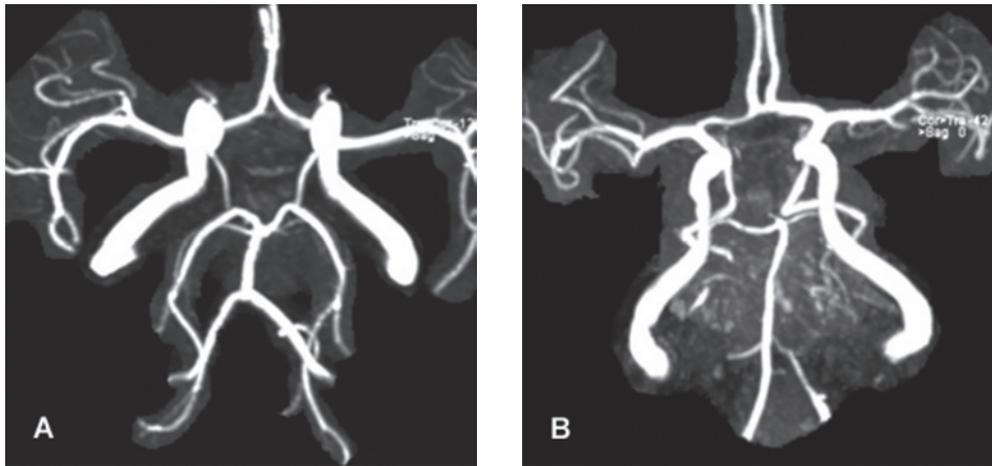


Abb. 1 Erwachsenen- (A) und embryonaler Typ (B) des Circulus willisii. Die Rekonstruktionen der MR-Angiographien zweier gesunder Teilnehmer der *Study of Health in Pomerania* (SHIP) zeigen den Abgang der Arteriae cerebri posteriores aus der Arteria basilaris (Erwachsenentyp, A) bzw. aus der Arteria carotis interna (fetaler Typ, B). Die separate Versorgung der occipitalen Hirnteile aus den Arteriae vertebrales über die Arteria basilaris stellt einen Schutzmechanismus dar, der beim Vorliegen des fetalen Typs fehlt. Bei einem Arteria-carotis-Verschluss haben Patienten mit fetalem Versorgungstyp tendenziell andere und größere Infarktierungen als solche mit Erwachsenentyp (YANG et al. 2013).

Nun ist bei den Kosten für die Durchführung und vor allem für die Befundung von MR-Ganzkörperuntersuchungen wahrscheinlich nicht daran zu denken, eine größere Anzahl von MR-Phänotypen für eine größere Anzahl von Menschen tatsächlich durchzuführen. Genetische Tests auf einzelne Varianten sind dagegen automatisierbar und in Zukunft wahrscheinlich zu sehr geringen Kosten durchzuführen. Die MR-Ganzkörperuntersuchung ist hier also eine

Brückentechnologie: Sie liegt näher an den Erkrankungen (Abb. 2), d. h., der Zusammenhang zwischen Erkrankung und MR-Phänotyp ist oft einsehbar und kann in einem zweiten Schritt durch die genetische Analyse abgeklärt werden.

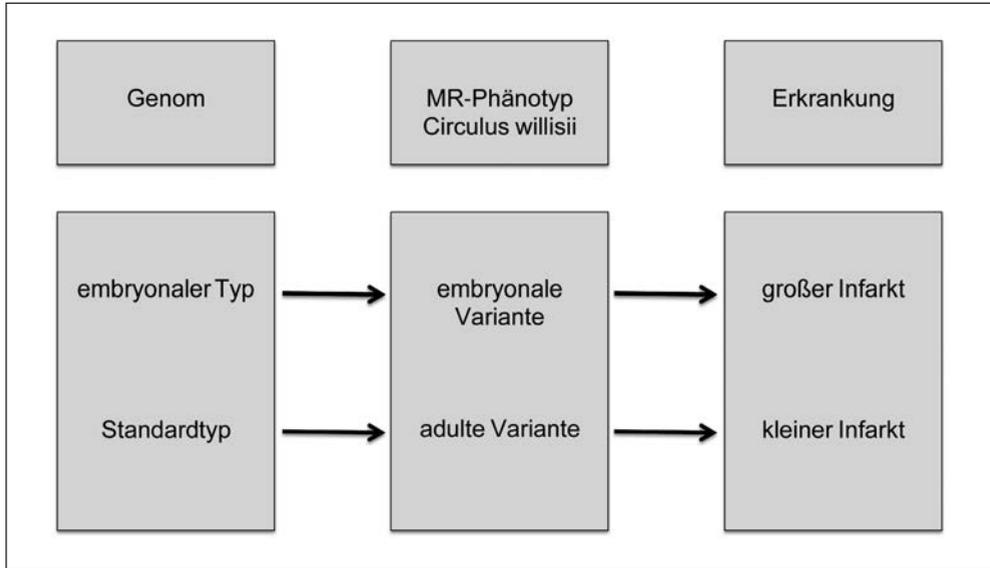


Abb. 2 Zusammenhang von Genotyp, MR-Phänotyp und Erkrankung. Ob bei einem Individuum ein fetaler oder ein Erwachsenentyp der cerebralen Blutversorgung vorliegt, ist nach heutiger Erkenntnis zumindest indirekt genetisch mitbestimmt. Die zerebrale Blutversorgung in der Embryonalphase folgt der Hirnentwicklung und wird schließlich fixiert. Interindividuell kann es zu Unterschieden in der zeitlichen Abfolge der Entwicklung einzelner Hirnregionen kommen, die dann zu Gefäßvarianten führen (KAMEDA 2009).

Für die individuelle Risikoabschätzung kann dann, um im Beispiel zu bleiben, in der Personalisierten Medizin ein Labortest durchgeführt werden, der die genetische Konstellation nachweist oder ausschließt.

2.5 Epidemiologische Verlaufsdaten zur Beurteilung von MR-Befunden

Radiologische Befunde sind oft suggestiv im Hinblick auf bestimmte Outcomes. In der Computertomographie des Herzens nachgewiesene Calcium-Scores sind beispielsweise intuitiv als Risikofaktor für nachfolgende ischämische Myokarderkrankungen „akzeptabel“ (RODRIGUEZ et al. 2015). Evidenz gibt es dafür nicht. Studien wie die Nationale Kohorte werden teilweise jahrzehntelange Verlaufsbeobachtungen von Probanden liefern. Die Bildgebung in Form der Magnetresonanztomographie wurde in Kohortenstudien in der Vorstellung eingeführt, dass Bildbefunde mit nicht gesicherter Evidenz durch den Verlauf in ihrer Bedeutung gesichert werden können. Dies erscheint plausibel, zumindest für häufigere Erkrankungen. Für seltenere Erkrankungen liefern aber möglicherweise, wie eingangs erwähnt, nicht einmal die 30000 Probanden der Nationalen Kohorte, die ein MRT erhalten sollen, genügende Fallzahlen.

2.6 Hypothesengenerierung mit Kohortenstudien

Die allgemein akzeptierte wissenschaftliche Methode in der Medizin ist die prospektive, doppelblinde Studie zur Widerlegung oder Annahme von Hypothesen. In anderen gesellschaftlichen Bereichen haben sich aber inzwischen ganz andere Verfahren zur Wahrheitsfindung durchgesetzt, die u. a. aus der Teilchenphysik kommen (JARKE 2014). So beschreibt der Physiker Michael FEINDT, der mit seinen am CERN entwickelten Methoden ein erfolgreiches Unternehmen zur Big-Data-Analyse aufgebaut hat, „dass unsere Kunden die Werte heben können, welche durch die Digitalisierung von Geschäftsprozessen in den letzten Jahrzehnten entstanden sind“.

Das von FEINDT aufgebaute (deutsche) Unternehmen Blue Yonder beschäftigt inzwischen 100 promovierte Wissenschaftler. In der Radiologie sind insbesondere mit dem Pionierprojekt der Greifswalder SHIP-Studie, aber auch mit der Nationalen Kohorte Datenmengen entstanden, die ebenfalls als Big Data gelten dürfen und entsprechend aufzuarbeiten wären (BINDER und BLETNER 2015, HOSTEN 2014). Es fehlen allerdings, um bei den Worten von Michael FEINDT zu bleiben, „die Ressourcen, um zum Wohle der Patienten die Werte zu heben, welche durch die Digitalisierung“ medizinischer Prozesse in den letzten Jahrzehnten entstanden sind.

3. Ausblick

Kohortenstudien bieten für die bildgebende Diagnostik einen Fächer an Möglichkeiten der wissenschaftlichen Absicherung. Während zu Zufallsbefunden bereits umfangreiche Forschungsergebnisse veröffentlicht wurden, bleibt abzuwarten, inwieweit die anderen unter 2.1 bis 2.6 genannten Wege Erkenntnisse liefern können. Auch ob die eigentlich initial vor allem angestrebte Korrelation mit Befunden des epidemiologischen Teils der Nationalen Kohorte beispielsweise zur Evidenzsteigerung beitragen kann, ist noch unklar. Von großer Bedeutung ist auf jeden Fall, dass rein hypothesengetriebene Forschung kaum Evidenz liefern wird. Big-Data-Ansätze müssen hier zur Hypothesengenerierung vorgeschaltet werden.

Literatur

- BAMBERG, F., KAUCZOR, H. U., WECKBACH, S., SCHLETT, C. L., FORSTING, M., LADD, S. C., GREISER, K. H., WEBER, M. A., SCHULZ-MENGER, J., NIENDORF, T., PISCHON, T., CASPERS, S., AMUNTS, K., BERGER, K., BÜLOW, R., HOSTEN, N., HEGENSCHIED, K., KRÖNCKE, T., LINSEISEN, J., GÜNTHER, M., HIRSCH, J. G., KÖHN, A., HENDEL, T., WICHMANN, H. E., SCHMIDT, B., JÖCKEL, K. H., HOFFMANN, W., KAAKS, R., REISER, M. F., and VÖLZKE, H.: *German National Cohort MRI Study Investigators: Whole-body MR imaging in the German National Cohort: Rationale, design, and technical background. Radiology 277, 206–220 (2015)*
- BINDER, H., and BLETNER, M.: Big Data in medical science – a biostatistical view. *Dt. Ärztebl. Int. 112, 137–142 (2015)*
- CHUANG, Y. M., LIU, C. Y., PAN, P. J., and LIN, C. P.: Posterior communicating artery hypoplasia as a risk factor for acute ischemic stroke in the absence of carotid artery occlusion. *J. Clin. Neurosci. 15, 1376–1381 (2008)*
- DAWBER, T. R., and KANNEL, W. B.: An epidemiologic study of heart disease: the Framingham study. *Nutr. Rev. 16, 1–4 (1958)*
- FRANK, M., SCHORGE, V., HEGENSCHIED, K., ANGERMAIER, A., EKKERNKAMP, A., HOSTEN, N., PULS, R., and LANGNER, S.: Sturdivan’s formula revisited: MRI assessment of anterior chest wall thickness for injury risk prediction of blunt ballistic impact trauma. *Forensic Sci. Int. 212, 110–114 (2011)*
- GÖTZSCHE, P. C.: Mammography screening: Truth, lies, and controversy. *Lancet 380, 218 (2012)*

- GRABE, H., ASSEL, H. J., BAHLIS, T., DÖRR, M., ENDLICH, K., ENDLICH, N., ERDMANN, P., EWERT, R., FELIX, S. B., FIENE, B., FISCHER, T., FLESSA, S., FRIEDRICH, N., GADEBUSCH-BONDIO, M., SALAZAR, M. G., HAMMER, E., HARRING, R., HAVEMANN, C., HECKER, M., HOFFMANN, W., HOLTFRETER, B., KACPROWSKI, T., KLEIN, K., KOCHER, T., KOCK, H., KRAFZYK, J., KUHN, J., LANGANKE, M., LENDECKEL, U., LERCH, M. M., LIEB, W., LORBEER, R., MAYERLE, J., MEISSNER, K., ZU SCHWABEDISSEN, H. M., NAUCK, M., OTT, K., RATHMANN, W., RETTIG, R., RICHARDT, C., SALJÉ, K., SCHMINKE, U., SCHULZ, A., SCHWAB, M., SIEGMUND, W., STRACKE, S., SUHRE, K., UEFFING, M., UNGERER, S., VÖLKER, U., VÖLZKE, H., WALLASCHOFSKI, H., WERNER, V., ZYGMUNT, M. T., and KROEMER, H. K.: Cohort profile: Greifswald approach to individualized medicine (GANI_MED). *J. Transl. Med.* 12, 144 (2014)
- HEGENSCHEID, K., SCHMIDT, C. O., SEIPEL, R., LAQUA, R., OHLINGER, R., HOSTEN, N., and PULS, R.: Contrast enhancement kinetics of normal breast parenchyma in dynamic MR mammography: Effects of menopausal status, oral contraceptives, and postmenopausal hormone therapy. *Eur. Radiol.* 22, 2633–2640 (2012)
- HEGENSCHEID, K., SCHMIDT, C. O., SEIPEL, R., LAQUA, R., OHLINGER, R., KÜHN, J. P., HOSTEN, N., and PULS, R.: Normal breast parenchyma: Contrast enhancement kinetics at dynamic MR mammography – Influence of anthropometric measures and menopausal status. *Radiology* 266, 72–80 (2013a)
- HEGENSCHEID, K., SEIPEL, R., SCHMIDT, C. O., VÖLZKE, H., KÜHN, J. P., BIFFAR, R., KROEMER, H. K., HOSTEN, N., and PULS, R.: Potentially relevant incidental findings on research whole-body MRI in the general adult population: Frequencies and management. *Eur. Radiol.* 23, 816–826 (2013b)
- HEINEMANN, L. T., HOPPE, C., LISTL, S., und SPICKHOFF, A.: Zufallsbefunde bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung. *Dt. Ärztebl.* 104, 1982–1987 (2007)
- HELM, B. M., LANGLEY, K., SPANGLER, B., and VERGANO, S.: Three clinical experiences with SNP array results consistent with parental incest: a narrative with lessons learned. *J. Genet. Couns.* 23, 489–495 (2014)
- HIBAR, D. P., STEIN, J. L., RENTERIA, M. E., ARIAS-VASQUEZ, A., DESRIVIÈRES, S., JAHANSHAD, N., TORO, R., et al.: Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature* 520, 224–229 (2015)
- HOFFMANN, M.: Two basic ethical problems of incidental findings in population-based, non-intervening magnetic resonance imaging (MRI) research. *J. Eval. Clin. Pract.* 19, 427–432 (2013)
- HOFMAN, A., BRETELER, M. M. B., VAN DUIN, C. M., KRESTIN, G. P., POLS, H. A., STRICKER, B. H. C., TIEMEIER, H., UITTERLINDEN, A. G., VINGERLING, J. R., and WITTEMAN, J. C. M.: The Rotterdam Study: Objectives and design update. *Eur. J. Epidemiol.* 22, 819–829 (2007)
- HOSTEN, N.: Von der Evidenz zur Schwarmintelligenz. Thesenpapier DRG (2014)
- HOUNSFIELD, G. N.: Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. 1973. *Br. J. Radiol.* 68, H166–172 (1995)
- ILLES, J., DESMOND, J. E., HUANG, L. F., RAFFIN, T. A., and ATLAS, S. W.: Ethical and practical considerations in managing incidental findings in functional magnetic resonance imaging. *Brain and Cognition* 50, 358–365 (2002)
- JARKE, M.: Interview mit Michael Feindt zum Thema „Präskriptive Big-Data-Analyse“. *Wirtschaftsinformatik* 56, 329–331 (2014)
- KAMEDA, Y.: Hoxa3 and signaling molecules involved in aortic arch patterning and remodeling. *Cell Tissue Res* 336, 165–178 (2009)
- KÖHLER, A.: Lexikon der Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbilde. Hamburg: Lucas Gräfe und Sillem (Edmund Sillem) 1910
- KÜHN, J. P., BERTHOLD, F., MAYERLE, J., VÖLZKE, H., REEDER, S. B., RATHMANN, W., LERCH, M. M., HOSTEN, N., HEGENSCHEID, K., and MEFFERT, P. J.: Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: Clinical relevance. *Radiology* 276, 129–136 (2015)
- KÜHN, J. P., HERNANDO, D., MENSEL, B., KRÜGER, P. C., ITTERMANN, T., MAYERLE, J., HOSTEN, N., and REEDER, S. B.: Quantitative chemical shift-encoded MRI is an accurate method to quantify hepatic steatosis. *J. Magn. Reson. Imaging* 39, 1494–1501 (2014)
- KÜHN, J. P., HERNANDO, D., MUÑOZ DEL RIO, A., EVERT, M., KANNENGIESSER, S., VÖLZKE, H., MENSEL, B., PULS, R., HOSTEN, N., and REEDER, S. B.: Effect of multipeak spectral modeling of fat for liver iron and fat quantification: Correlation of biopsy with MR imaging results. *Radiology* 265, 133–142 (2012)
- LAUTERBUR, P. C.: NMR Zeugmatographic Imaging in Medicine. *J. Med. Syst.* 6, 591–597 (1982)
- MACHANN, J., STEFAN, N., SCHABEL, C., SCHLEICHER, E., FRITSCHKE, A., WÜRSLIN, C., HÄRING, H. U., CLAUSSEN, C. D., and SCHICK, F.: Fraction of unsaturated fatty acids in visceral adipose tissue (VAT) is lower in subjects with high total VAT volume – a combined 1 H MRS and volumetric MRI study in male subjects. *NMR Biomed.* 26, 232–236 (2013)
- MANNINEN, H., MÄKINEN, K., VANNINEN, R., RONKAINEN, A., and TULLA, H.: How often does an incomplete circle of Willis predispose to cerebral ischemia during closure of carotid artery? Postmortem and clinical imaging studies. *Acta Neurochir.* 151, 1099–1105 (2009)

- MEINCKE, U., KOSINSKI, C., ZERRES, K., and MAIO, G.: Psychiatrische und ethische Aspekte genetischer Diagnostik am Beispiel der Chorea Huntington. *Nervenarzt* 74, 413–419 (2003)
- MENSEL, B., HESSELBARTH, L., WENZEL, M., KÜHN, J. P., DÖRR, M., VÖLZKE, H., LIEB, W., HEGENSCHIED, K., and LORBEER, R.: Thoracic and abdominal aortic diameters in a general population: MRI-based reference values and association with age and cardiovascular risk factors. *Eur. Radiol.* [Epub ahead of print] (2015)
- MENSHAWI, K., MOHR, J. P., and GUTIERREZ, J.: A functional perspective on the embryology and anatomy of the cerebral blood supply. *J. Stroke* 17, 144–158 (2015)
- MILLER, F. G., MELLO, M. M., and JOFFE, S.: Incidental findings in human subjects research: What do investigators owe research participants? *J. Law Med. Ethics* 36, 271–279 (2008)
- NIEMANN, U., VÖLZKE, H., KÜHN, J. P., and SPILIOPOULOU, M.: Learning and inspecting classification rules from longitudinal epidemiological data to identify predictive features on hepatic steatosis. *Expert Systems with Applications* 41, 5405–5415 (2014)
- PULS, R., and HOSTEN, N. (Eds.): *Whole-Body MRI Screening*. Berlin, Heidelberg: Springer 2014
- RADON, J. H.: Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Ber. Sächs. Akad. Wiss.* 69, 262–277 (1917)
- RICCI, M., CORNACCHIOLA, V., PIGLIAUTILE, M., ERCOLANI, S., and MECOCCHI, P.: Fetal variant of circle of the Willis and bilateral symmetrical parietal stroke. *Neurol. Sci.* 33, 309–311 (2012)
- RIEBER, A., NÜSLE, K., MERKLE, E., KREIENBERG, R., TOMCZAK, R., and BRAMBS, H. J.: MR mammography: Influence of menstrual cycle on the dynamic contrast enhancement of fibrocystic disease. *Eur. Radiol.* 9, 1107–1112 (1999)
- RODRIGUEZ, K., KWAN, A. C., LAI, S., LIMA, J. A. C., VIGNEAULT, D., SANDFORT, V., PATTANAYAK, P., et al.: Coronary plaque burden at coronary CT angiography in asymptomatic men and women. *Radiology* 277, 73–80 (2015)
- SCHILD, H. H. (Ed.): *Angiographie*. Bd. 2. In: MÖDDER, U. (Ed.): *Referenzreihe Radiologie*. Stuttgart: Georg Thieme 2003
- STEIN, J. L., MEDLAND, S. E., ARIAS VASQUEZ, A., HIBAR, D. P., SENSTAD, R. E., WINKLER, A. M., TORO, R., et al.: Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nature Genet.* 44, 552–561 (2012)
- THIER, S. O.: Breast cancer screening: a view from outside the controversy. *New Engl. J. Med.* 297, 1063–1065 (1977)
- VÖLZKE, H., ALTE, D., SCHMIDT, C. O., RADKE, D., LORBEER, R., FRIEDRICH, N., AUMANN, N., LAU, K., PIONTEK, M., BORN, G., HAVEMANN, C., ITTERMANN, T., SCHIPF, S., HARING, R., BAUMEISTER, S. E., WALLASCHOFSKI, H., NAUCK, M., FRICK, S., ARNOLD, A., JÜNGER, M., MAYERLE, J., KRAFT, M., LERCH, M. M., DÖRR, M., REFFELMANN, T., EMPEN, K., FELIX, S. B., OBST, A., KOCH, B., GLÄSER, S., EWERT, R., FIETZE, I., PENZEL, T., DÖREN, M., RATHMANN, W., HAERTING, J., HANNEMANN, M., RÖPCKE, J., SCHMINKE, U., JÜRGENS, C., TOST, F., RETTIG, R., KORS, J. A., UNGERER, S., HEGENSCHIED, K., KÜHN, J. P., KÜHN, J., HOSTEN, N., PULS, R., HENKE, J., GLOGER, O., TEUMER, A., HOMUTH, G., VÖLKER, U., SCHWAHN, C., HOLTFRETER, B., POLZER, I., KOHLMANN, T., GRABE, H. J., ROSSKOPF, D., KROEMER, H. K., KOCHER, T., BIFFAR, R., JOHN, U., and HOFFMANN, W.: Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int. J. Epidemiol.* 40, 294–307 (2011)
- WOLF, S. M., PARADISE, J., and CAGA-ANAN, C.: The law of incidental findings in human subjects research: establishing researchers' duties. *J. Law Med. Ethics* 36, 361–383 (2008)
- YANG, K., BANERJEE, S., and PROWELLER, A.: Regulation of pre-natal circle of Willis assembly by vascular smooth muscle notch signaling. *Dev. Biol.* 381, 107–120 (2013)

Prof. Dr. med. Norbert HOSTEN
Direktor des Instituts für Diagnostische Radiologie
und Neuroradiologie
Universitätsmedizin Greifswald der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald KÖR
Ferdinand-Sauerbruch-Straße
17487 Greifswald
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 3834 867096
Fax: +49 3834 867097
E-Mail: hosten@uni-greifswald.de

Wahrnehmen und Steuern

Sensorsysteme in Biologie und Technik

Vorträge anlässlich der Jahresversammlung
vom 19. bis 21. September 2014 in Rostock

Nova Acta Leopoldina N. F. Bd. 122, Nr. 410
Herausgegeben von Jörg HACKER (Halle/Saale), Rudolf F. GUTHOFF (Rostock),
Gottfried SCHMALZ (Regensburg) und Eberhart ZRENNER (Tübingen)
(2015, 283 Seiten, 131 Abbildungen, 3 Tabellen, 29,95 Euro,
ISBN: 978-3-8047-3447-0)

Mensch und Tier sind für ihr Überleben in der Auseinandersetzung mit der sie umgebenden Umwelt auf die Wahrnehmung optischer, akustischer, olfaktorischer, gustatorischer und haptischer Eindrücke angewiesen. Mit ihren sensorischen Systemen können sie die vielfältigen chemischen und physikalischen Reize aufnehmen, die der Organismus verarbeitet und die schließlich das Verhalten und die Gefühlswelt beeinflussen. Für die Problematik der Sensorik und des Wahrnehmens des Menschen spielt die Begrenzung durch entsprechende Einschränkungen eine besondere Rolle. Diese kann durch die wissenschaftlichen und technischen Möglichkeiten über künstliche Sensorsysteme immer besser kompensiert werden. Schließlich kann sich wahrnehmendes Steuern vom Menschen gänzlich lösen und z. B. Robotern zugewiesen werden. Die Verbindung der Sinn- und Wahrnehmungsproblematik mit ästhetischen Fragestellungen und künstlerischen Herangehensweisen liefert ein weiteres interessantes Diskussionsfeld. Der Band behandelt auch die Themen „Biologische Kommunikation“, „Hören und Sehen“, „Sprache, Denken und Lernen“, „Medizintechnik, angewandte Biomechanik und Robotik“ sowie „Gesellschaft“.

Positronenemissionstomographie und Magnetresonanztomographie in der Neuroonkologie

Karl-Josef LANGEN (Jülich/Aachen)¹

Mit 1 Abbildung

Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das Verfahren der Wahl zur Diagnostik von Hirntumoren, erlaubt jedoch in vielen Situationen nur eine eingeschränkte Differenzierung des Tumorgewebes von unspezifischen Gewebsveränderungen. Die Positronenemissionstomographie (PET) mit radioaktiv markierten Aminosäuren kann in diesen Fällen wichtige Zusatzinformationen liefern. In den letzten Jahren hat die PET mit der Aminosäure *O*-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) zunehmende Anwendung in der neuroonkologischen Diagnostik gefunden. Die FET-PET bietet eine spezifischere Darstellung der Lokalisation und Ausdehnung des soliden Tumorgewebes von zerebralen Gliomen als die MRT, was bei der Planung einer Biopsie, eines neurochirurgischen Eingriffs und einer Bestrahlung sehr hilfreich sein kann. Des Weiteren können Tumorrezidive von posttherapeutischen Veränderungen, wie der Pseudoproggression und Radionekrose, mit hoher Spezifität differenziert und das Ansprechen auf eine Therapie frühzeitig beurteilt werden. Mit der Einführung der Hybrid-PET/MRT kann die FET-PET und die MRT in einer Untersuchung durchgeführt werden. Die Kombination der FET-PET mit der funktionellen MRT wie der perfusionsgewichteten Bildgebung (PWI) oder der MR-spektroskopischen Bildgebung (MRSI) verspricht weitere Fortschritte in der diagnostischen Genauigkeit bei Hirntumoren.

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is the investigation of choice for diagnosing cerebral tumours, but its capacity to differentiate tumour tissue from non-specific tissue changes is limited. Positron emission tomography (PET) using radiolabelled amino acid has shown great potential for a more accurate diagnosis of cerebral gliomas. In recent years, PET with the amino acid *O*-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-Tyrosine (FET) has found increasing application in neurooncology. The use of FET-PET allows better delineation of tumour margins and improves targeting of biopsy and radiotherapy, and planning surgery. In addition, amino acid imaging appears useful in distinguishing tumour recurrence from non-specific post-therapeutic changes in the tissue, such as pseudoproggression and radionecrosis, and monitoring metabolic response during treatment. With the introduction of hybrid-PET/MRI, FET-PET and MRI can be performed in one examination. The combination of FET-PET with functional MR-imaging such as perfusion-weighted imaging (PWI) or MR-spectroscopic imaging (MRSI) is rather promising to further improve diagnostic accuracy of brain tumours.

¹ Institut für Neurowissenschaften und Medizin 4, Physik der Medizinischen Bildgebung, Forschungszentrum Jülich und Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum der RWTH Aachen.

1. Einleitung

Zerebrale Gliome treten mit einer Inzidenz von 5–6 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner/Jahr auf und sind damit nach den Meningeomen die häufigsten hirneigenen Tumoren. Die konventionelle Therapie von zerebralen Gliomen besteht in der chirurgischen Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie. Die Behandlungserfolge sind, gemessen an Überlebenszeit und Lebensqualität, jedoch auch heute noch unbefriedigend. Für die Diagnostik von Hirntumoren ist heute die Magnetresonanztomographie (MRT) das Verfahren der ersten Wahl. Die Differenzierung des Tumors vom umgebenden Ödem ist bei zerebralen Gliomen jedoch nicht zuverlässig, insbesondere bei Tumoren, die sich gegen das normale Hirngewebe schlecht abgrenzen und keine Störung der Blut-Hirn-Schranke aufweisen. Posttherapeutisch kann es durch radiogene Veränderungen zu einer pathologischen Kontrastmittelaufnahme kommen, die keine Unterscheidung von einem Tumorrezidiv zulässt.

Der in der Tumordiagnostik am häufigsten verwendete PET-Tracer ist [^{18}F]-Fluordesoxyglukose (FDG). Aufgrund des hohen Glukosestoffwechsels im normalen Hirngewebe ist eine Differenzierung von Tumor und intaktem Hirngewebe mit der FDG-PET allerdings schwierig. Die Aufnahme von Aminosäuren im normalen Hirngewebe ist hingegen relativ gering, so dass zerebrale Gliome mit radioaktiv markierten Aminosäuren besser abgegrenzt werden können. Das hohe Potenzial der Aminosäure-PET zur Beurteilung der Tumorausdehnung von zerebralen Gliomen wurde bereits vor über 30 Jahren für [^{11}C -methyl]-L-Methionin (MET) beschrieben. Die Anwendung von MET ist wegen der kurzen Halbwertszeit von ^{11}C (20 min) jedoch auf wenige Zentren mit eigenem Zyklotron beschränkt. Als entscheidender Fortschritt der letzten Jahre ist die Entwicklung ^{18}F -markierter Aminosäuren anzusehen, die von Abteilungen mit Zyklotrons zu mehreren PET-Zentren transportiert werden können und einen breiten Einsatz der Aminosäure-PET in der klinischen Diagnostik ermöglichen. Ein sehr gut validierter Aminosäuretracer ist *O*-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET), welcher 2014 in der Schweiz erstmalig für die PET Diagnostik von Hirntumoren zugelassen wurde (SWISSMEDIC 2014). Ein weiterer wichtiger Fortschritt der letzten Jahre ist die Einführung von Hybrid-PET/MRT-Geräten, die es erlauben, PET und MRT simultan durchzuführen. In diesem Artikel soll eine kurze Übersicht über die aktuellen Erfahrungen mit der FET-PET und die Perspektiven der kombinierten PET/MRT gegeben werden.

2. Bestimmung der Tumorausdehnung und Biopsieführung

Ein sehr wichtiger Aspekt bei der Diagnostik von zerebralen Gliomen ist die Erfassung der Tumorausdehnung und der Tumoreale mit der höchsten Proliferationsrate. Die Gewinnung repräsentativer Gewebeproben ist für die Beurteilung des Tumortyps, die Prognose und die weitere Therapieplanung von entscheidender Bedeutung. In mehreren Studien konnte anhand von Probebiopsien bzw. anhand des Operationsbefundes nachgewiesen werden, dass PET-Untersuchungen mit radioaktiv markierten Aminosäuren die Ausdehnung von zerebralen Gliomen genauer erfassen können als die MRT oder die Computertomographie (CT) (GALLDIKS und LANGEN 2015).

In einer biopsiekontrollierten Studie konnte bei tumorverdächtigen Arealen in der FET-PET in 94 % der Fälle Tumorgewebe nachgewiesen werden, während in auffälligen Hirnarealen in der MRT nur in 53 % der Fälle Tumorgewebe vorlag (PAULEIT et al. 2005). Die

verbesserte Bildgebung von zerebralen Gliomen mit der FET-PET wurde auch bei der Bestrahlungsplanung eingesetzt (GROSU und WEBER 2010). Eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapieplanung konnte bisher noch nicht sicher nachgewiesen werden (PIROTH et al. 2012). Lokalrezidive treten nach einer FET-PET-basierten Bestrahlung überwiegend im Zentrum des Planungszielvolumens auf, d. h., durch die derzeit üblichen Strahlendosen ist eine lokale Tumorkontrolle schwierig.

3. Differenzierung des Tumorgrades und Prognostik

Die meisten Studien mit der FET-PET berichten, dass sich die Traceranreicherung in Gliomen verschiedener WHO-Grade² überlappt und der Tumorgrad nicht verlässlich vorhergesagt werden kann (RAPP et al. 2013). Wichtige Zusatzinformationen scheint jedoch die dynamische FET-PET zu liefern, da sich deutliche Unterschiede in den Zeitaktivitätskurven der Traceraufnahme in Abhängigkeit vom Tumorgrad nachweisen lassen (WECKESSER et al. 2005). Mit der kinetischen Analyse konnte in einigen Studien eine Differenzierung zwischen niedriggradigen (WHO II) und hochgradigen Gliomen (WHO III – IV) mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90 % erreicht werden (PÖPPERL et al. 2007).

Eine klinisch relevante Rolle der FET-PET zeichnet sich auch bei der Beurteilung der Prognose von Patienten mit niedriggradigen Gliomen ab. Während einige dieser Patienten ohne Therapie einen stabilen Verlauf mit exzellenter Lebensqualität über viele Jahre aufweisen können, zeigen andere einen raschen Tumorprogress und eine schlechte Prognose.

In einer prospektiven Studie erwiesen sich die FET-Anreicherung und das Muster einer diffusen bzw. umschriebenen Tumordarstellung in der MRT als signifikante Parameter zur Vorhersage der Prognose von Patienten mit niedriggradigen Gliomen (FLOETH et al. 2007).

4. Rezidivdiagnostik

Ein weiteres Problem für die MRT-Diagnostik stellt die Unterscheidung eines Tumorrezidivs von unspezifischen posttherapeutischen Veränderungen dar. Manchmal ist das Tumorrezidiv nur schwer abgrenzbar (siehe Abb. 1). Reaktive Veränderungen nach Radio- und Chemotherapie können zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Kontrastmittelanreicherung in der MRT führen, die ein Tumorrezidiv vortäuschen können. Radionekrosen treten in der Regel nach 8 Monaten oder später auf, jedoch kann nach der Standardradiochemotherapie mit Temozolomid in vielen Fällen bereits nach 2–3 Monaten eine unspezifische Kontrastmittelanreicherung in der MRT beobachtet werden. Diese sogenannte „Pseudoprogression“ hat eine Häufigkeit von bis zu 40 % und kann zu unnötigen invasiven Maßnahmen führen.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die FET-PET ein Tumorrezidiv von einer Pseudoprogression oder Radionekrose mit einer Sensitivität und Spezifität von mehr als 90 % differenzieren kann, während die Spezifität der MRT mit 50 % gering ist (GALLDIKS et al. 2015). Mit Hilfe der FET-Kinetik konnte eine gute Differenzierung zwischen einem Rezidiv eines hochgradigen Glioms und unspezifischen Veränderungen erreicht werden, jedoch ließ sich

2 WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems – Klassifikation der Hirntumoren der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*).

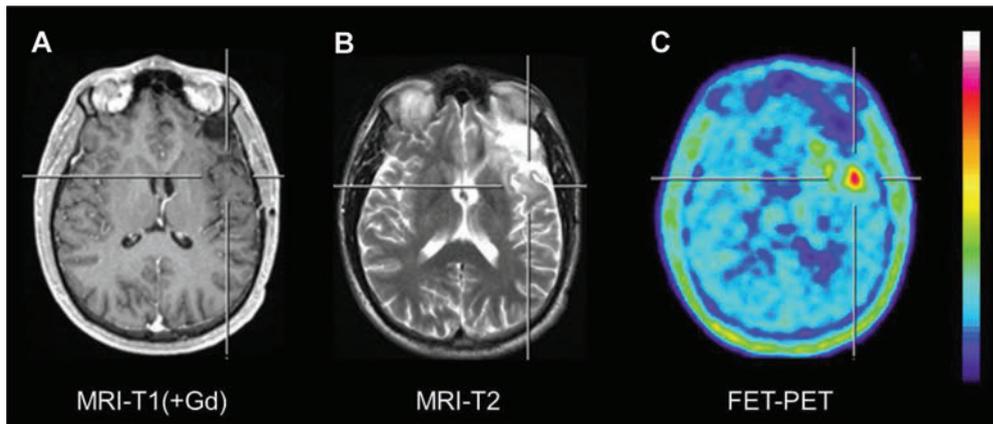


Abb. 1 Anaplastisches Oligoastrozytom WHO-Grad III, Zustand nach Operation und Chemotherapie mit 10 Zyklen Temodal. In der FET-PET (C) zeigt sich ein fokales Tumorrezidiv im linken Temporalpol, welches in der T1-gewichteten MRT nach Kontrastmittelgabe (A) und im T2-gewichteten MRT (B) nicht abgrenzbar ist.

ein Rezidiv eines niedriggradigen Glioms nicht sicher von unspezifischen Veränderungen unterscheiden (PÖPPERL et al. 2006).

5. Therapiekontrolle

Eine weitere Option für die Anwendung der FET-PET stellt das „Therapiemonitoring“ dar. Die Beurteilung des Ansprechens eines Tumors auf eine Therapie mittels MRT oder CT basiert auf der Beobachtung von Größenveränderungen oder Veränderungen in der Kontrastmittelanreicherung. Diese Parameter erlauben oft keine sicheren Rückschlüsse auf das Ansprechen eines Tumors. Die derzeit verfügbaren Daten belegen, dass eine Reduzierung der FET-Aufnahme in einem Gliom für ein Ansprechen auf die Behandlung spricht. Ein effizientes Therapiemonitoring mit der FET-PET konnte sowohl bei der Standardradiochemotherapie des Glioblastoms mit Temozolomid als auch bei der antiangiogenetischen Therapie mit Bevacizumab oder experimentellen Ansätzen wie der Radioimmuntherapie beobachtet werden (HUTTERER et al. 2011, PIROTH et al. 2011).

6. Hybrid-PET/MR-Bildgebung

Die Einführung der Hybrid-PET/MRT ermöglicht es, die FET-PET simultan mit der MRT in einem Untersuchungsgang durchzuführen. Die kürzere Gesamtuntersuchungszeit reduziert die Belastung des Patienten und ermöglicht eine exakte Überlagerung der PET- und MRT-Daten.

Neben der morphologisch orientierten Bildgebung kommen heute zunehmend funktionelle MR-Verfahren zum Einsatz, welche sich mit den Informationen aus der FET-PET ergänzen. Dazu gehört insbesondere die Erfassung des regionalen Blutvolumens mit der perfusionsgewichteten MR-Bildgebung (PWI) und die Protonen-MR-Spektroskopie (MRS) sowie

die Lokalisation funktionell wichtiger Areale mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (*Functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI). Die verschiedenen Verfahren sollten nicht mehr als konkurrierende Verfahren betrachtet werden, sondern in einem integrativen multimodalen Ansatz genutzt werden, um die diagnostische Aussagekraft zu steigern.

7. Schlussfolgerungen

Die diagnostische Leistungsfähigkeit der FET-PET bei zerebralen Gliomen als ergänzende Untersuchung zur MRT ist sehr gut dokumentiert. Die logistischen Voraussetzungen für eine flächendeckende Versorgung von Hirntumorpatienten mit der FET-PET sind gegeben. Im Jahr 2014 erfolgte bereits eine arzneimittelrechtliche Zulassung in der Schweiz, die hoffentlich von weiteren Ländern übernommen wird. Eine vielversprechende Perspektive für die weitere Verbesserung der neuroonkologischen Diagnostik liegt in der multimodalen Kombination der FET-PET mit modernen Verfahren der MR-Bildgebung.

Literatur

- FLOETH, F. W., PAULEIT, D., SABEL, M., STOFFELS, G., REIFENBERGER, G., RIEMENSCHNEIDER, M. J., JANSEN, P., COENEN, H. H., STEIGER, H. J., and LANGEN, K. J.: Prognostic value of *O*-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J. Nucl. Med.* 48, 519–527 (2007)
- GALLDIKS, N., DUNKL, V., STOFFELS, G., HUTTERER, M., RAPP, M., SABEL, M., REIFENBERGER, G., KEBIR, S., DORN, F., BLAU, T., HERRLINGER, U., HAU, P., RUGE, M. I., KOCHER, M., GOLDBRUNNER, R., FINK, G. R., DRZYZGA, A., SCHMIDT, M., and LANGEN, K. J.: Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using *O*-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 685–695 (2015)
- GALLDIKS, N., and LANGEN, K. J.: Applications of PET imaging of neurological tumors with radiolabeled amino acids. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 59, 70–82 (2015)
- GROSU, A. L., and WEBER, W. A.: PET for radiation treatment planning of brain tumours. *Radiother. Oncol.* 96, 325–327 (2010)
- HUTTERER, M., NOWOSIELSKI, M., PUTZER, D., WAITZ, D., TINKHAUSER, G., KOSTRON, H., MUIGG, A., VIRGOLINI, I. J., STAFFEN, W., TRINKA, E., GOTWALD, T., JACOBS, A. H., and STOCKHAMMER, G.: *O*-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma. *J. Nucl. Med.* 52, 856–864 (2011)
- PAULEIT, D., FLOETH, F., HAMACHER, K., RIEMENSCHNEIDER, M. J., REIFENBERGER, G., MULLER, H.-W., ZILLES, K., COENEN, H. H., and LANGEN, K.-J.: *O*-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 128, 678–687 (2005)
- PIROTH, M. D., PINKAWA, M., HOLY, R., KLOTZ, J., NUSSEN, S., STOFFELS, G., COENEN, H. H., KAISER, H. J., LANGEN, K. J., and EBLE, M. J.: Prognostic value of early [¹⁸F]Fluoroethyltyrosine positron emission tomography after radiochemotherapy in glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 80, 176–184 (2011)
- PIROTH, M. D., PINKAWA, M., HOLY, R., KLOTZ, J., SCHAAR, S., STOFFELS, G., GALLDIKS, N., COENEN, H. H., KAISER, H. J., LANGEN, K. J., and EBLE, M. J.: Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas. Results of a prospective phase II study. *Strahlenther. Onkol.* 188, 334–339 (2012)
- PÖPPERL, G., KRETH, F. W., HERMS, J., KOCH, W., MEHRKENS, J. H., GILDEHAUS, F. J., KRETZSCHMAR, H. A., TONN, J. C., and TATSCH, K.: Analysis of ¹⁸F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J. Nucl. Med.* 47, 393–403 (2006)
- PÖPPERL, G., KRETH, F. W., MEHRKENS, J. H., HERMS, J., SEELOS, K., KOCH, W., GILDEHAUS, F. J., KRETZSCHMAR, H. A., TONN, J. C., and TATSCH, K.: FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34, 1933–1942 (2007)

- RAPP, M., HEINZEL, A., GALLDIKS, N., STOFFELS, G., FELSBERG, J., EWELT, C., SABEL, M., STEIGER, H. J., REIFENBERGER, G., BEEZ, T., COENEN, H. H., FLOETH, F. W., and LANGEN, K. J.: Diagnostic performance of ^{18}F -FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J. Nucl. Med.* 54, 229–235 (2013)
- SWISSMEDIC: Swiss agency for therapeutic products. *J. Swissmedic* 13, 651 (2014)
- WECKESSER, M., LANGEN, K. J., RICKERT, C. H., KLOSKA, S., STRAETER, R., HAMACHER, K., KURLEMANN, G., WASSMANN, H., COENEN, H. H., and SCHÖBER, O.: *O*-(2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 32, 422–429 (2005)

Prof. Dr. med. Karl-Josef LANGEN
Institut für Neurowissenschaften und Medizin
Forschungszentrum Jülich
Leo-Brandt-Straße
52425 Jülich
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 2461 615900
Fax: +49 2461 618261
E-Mail: k.j.langen@fz-juelich.de

Mammadiagnostik

Christiane Katharina KUHLE (Aachen)

Mit 8 Abbildungen

Zusammenfassung

Die Mammadiagnostik, d. h. die Diagnostik und Früherkennung von bösartigen Veränderungen der weiblichen Brustdrüse, ist eine Erfolgsgeschichte der modernen Radiologie, deren wesentliche Errungenschaften und Impulse von der Deutschen Radiologie gekommen sind. Die Digitale Mammographie sowie ihre direkte technische Weiterentwicklung, die Digitale Brust-Tomosynthese (DBT), die Sonographie mit ihren verschiedenen Spezialverfahren, wie Dopplersonographie und Scherwellenelastographie, sowie die multiparametrische Magnetresonanztomographie (MRT) werden für die Diagnostik wie auch zur bildgeführten Biopsie suspekter Befunde eingesetzt. Das verbesserte Verständnis der molekulargenetischen und -genomischen Grundlagen des Mammakarzinoms und ihrer Implikationen für die resultierende Tumorbilologie hat dazu geführt, dass das Mammakarzinom heute als eine heterogene Gruppe prognostisch sehr unterschiedlich einzustufender Erkrankungen begriffen wird. Aus dieser Erkenntnis resultiert ein hoher Bedarf an Methoden der risikoadaptierten Früherkennung, der Prädiktion und Prognostizierung, d. h. Behandlungsstratifizierung („tailored therapy“). Das hat Auswirkungen auf das klinische Einsatzspektrum wie auch auf wissenschaftlichen Fragestellungen auf dem Sektor der Mammadiagnostik. Während früher Mammadiagnostik im Wesentlichen zur Abklärung von auffälligen klinischen (Tast-)Befunden eingesetzt wurde, wird sie heute zunehmend zur Früherkennung sowie zur Behandlungsplanung (zur Planung des operativen Vorgehens, zur Erfolgskontrolle einer neoadjuvanten Systemtherapie wie auch zur Risikostratifizierung) eingesetzt. Zur systematischen (populationsbasierten) Früherkennung wurde in Deutschland nach dem Vorbild anderer europäischer Länder im Jahr 2007 das sogenannte Mammographie-Screening-Programm etabliert. Die Früherkennung mittels Mammographie kann erwiensenermaßen dazu beitragen, die Sterblichkeit an Brustkrebs zu reduzieren. Nachteilig sind die für die mammographische Früherkennung verfahrensinhärente „Überdiagnose“, d. h. die Diagnostizierung von Krebserkrankungen, die prognostisch nicht relevant sind, deren Erkennung und Behandlung für die betroffene Frau also keine Vorteile, sondern lediglich Nachteile bedeutet, und umgekehrt die „Unterdiagnose“, d. h. die unzureichende Treffsicherheit für prognostisch tatsächlich bedeutsame Brustkrebskrankungen. Aus Sicht der wissenschaftlichen Mammadiagnostik besteht ein wesentlicher struktureller Kritikpunkt darin, dass das deutsche Mammographie-Screening-Programm sowohl die Früherkennung als auch die nachfolgende Abklärungsdiagnostik aus den Brustzentren und Universitäten ausgegliedert und in niedergelassene radiologische Praxen verlegt hat. In diesem entscheidenden Punkt weicht das deutsche Programm von seinen europäischen und außereuropäischen Vorbildern ab und erzeugt die international außergewöhnliche Situation, dass die deutschen Hochschulen und universitären Radiologischen Fachabteilungen vom Zugang zur Brustkrebsdiagnostik abgeschnitten sind. Dieser Umstand beeinträchtigt nicht nur die Fort- und Weiterbildung, sondern insbesondere auch die wissenschaftliche Arbeit erheblich. Behindert wird nicht nur die wissenschaftliche Weiterentwicklung der Mammadiagnostik *per se*. Vielmehr nimmt das Mammakarzinom insofern eine Sonderstellung ein, als es eine humane Krebserkrankung darstellt, die dank der Verfügbarkeit bildgebungsgestützter Biopsieverfahren die einzigartige Möglichkeit eröffnet, sämtliche Befunde der Bildgebung gezielt mit den Befunden der modernen Molekularpathologie zu korrelieren und damit zu validieren. Das Mammakarzinom ist damit eines der ganz wenigen – wenn nicht das einzige – humane Tumormodell, anhand dessen eine systematische Weiterentwicklung von modernen Verfahren der funktionellen onkologischen Bildgebung insgesamt erfolgen kann. Schwierigkeiten für Deutschland als Wissenschaftsstandort allgemein bestehen zudem aufgrund der unzureichenden investiven bzw. personellen Finanzierung der Hochschulen wie auch der fehlenden Forschungsförderung für größer angelegte diagnostische Studien. Alle diese Effekte erzeugen einen substantiellen Wettbewerbsnachteil für die Radiologische Wissenschaft in Deutschland grundsätzlich und bedrohen den Fortbestand einer international sichtbaren deutschen Mammadiagnostik im Besonderen.

Abstract

Breast imaging is a subspecialty of radiology that involves the detection and classification of breast diseases. German research and medical technology has always played a major role in advancing the field of breast imaging. Current clinical breast imaging techniques include radiographic methods (digital mammography and digital breast tomosynthesis), breast ultrasound, including Doppler Ultrasound and elastography, and multiparametric contrast enhanced breast MRI. These imaging methods are also used to guide minimally-invasive needle biopsy. Advances in the understanding of the molecular and genomic alterations in breast cancer, and of their respective implications on tumour biology, led to the fact that breast cancer is now considered an entire group of heterogeneous diseases with quite variable natural course and prognosis. This, in turn, leads to a greatly increased demand for methods that improve risk-adapted screening, disease prediction, prognostication, and response assessment. Whereas the major clinical application of breast imaging has been the diagnostic assessment of women with clinical abnormalities such as palpable lumps, the spectrum of current clinical applications has changed over the past decades to screening (early diagnosis of breast cancer in asymptomatic women) as well as treatment planning. The latter includes the planning of breast cancer surgery, as well as monitoring of response of a cancer to neoadjuvant systemic treatment, and, increasingly, risk stratification of patients for improved tailoring of treatment. Mammographic screening has an established impact on breast cancer mortality. Accordingly, in 2007, the German Mammography Screening Program was established to offer population-wide, quality-assured screening services. Mammographic screening is, however, under debate because of its technology-inherent bias to preferably detect slowly-growing, self-limiting breast cancer – i.e. cancers that would not progress to a lethal disease even if left untreated (“overdiagnosis”), and because of its insufficient sensitivity for prognostically important cancers (“underdiagnosis”). From the perspective of breast imaging research, the German screening program has several implications. In the German program, not only the actual screening, but also the diagnostic assessment of screen-detected findings was moved to private practice. This leads to the internationally exceptional situation that German academic institutions and university departments are not involved, and have thus no or limited access to screening or to patients in a (screen-detected) diagnostic situation. This has significant impact on student and radiology resident education, as well as on fellowship training in the sector of breast imaging, and even more on imaging research. Of note, the implications are not limited to research in breast imaging. Rather, breast cancer serves as one of the very few suitable human *in-vivo* models for cancer in general. Due to the high incidence of breast cancer, and due to the fact that image-guided needle biopsy enables one to directly correlate and validate imaging findings with findings of modern molecular pathology, breast cancer imaging is needed for the systematic development and exploration of innovative imaging methods in oncology as a whole. Further research impediments in Germany are the limited financial support of academic institutions with regards to purchase of contemporary equipment as well as with regards to adequate staffing, and the lack of research funding dedicated to or at least accepting large-scale diagnostic imaging trials.

1. Einleitung

Noch vor 20 Jahren war Brustkrebs eine Erkrankung, die vielfach mit langem Leiden und dem Verlust von Weiblichkeit assoziiert war – und oft genug zum Tod geführt hat. Auch wenn sich die Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten maßgeblich verbessert haben: Brustkrebs ist unverändert die mit Abstand häufigste Krebserkrankung und unverändert die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Fast jedem ist eine an Brustkrebs Erkrankte im Freundes- oder gar Familienkreis bekannt; Erfahrungen mit den tatsächlichen oder auch nur mutmaßlichen Behandlungsfolgen und mit dem oftmals fatalen Ausgang dieser Erkrankung sind tief im kollektiven Bewusstsein verankert. Dies mag erklären, warum die Diagnostik wie auch die Behandlung von Brustkrebs mit hohem öffentlichen Interesse verfolgt, manchmal sogar von öffentlicher Seite maßgeblich mit beeinflusst wird. Letzteres zeigt sich zum Beispiel bei der frühen Zulassung von Trastuzumab zur Behandlung des Mammakarzinoms oder bei der aktuellen „Breast Density Legislation“ in den USA (RHODES et al. 2015).

In den vergangenen Jahren hat sich die Behandlung des Mammakarzinoms erheblich gewandelt. Das verbesserte Verständnis der molekulargenetischen und -genomischen Grundlagen des Mammakarzinoms hat dazu geführt, dass das Mammakarzinom heute als eine hetero-

gene Gruppe biologisch bzw. prognostisch sehr unterschiedlich einzustufender Erkrankungen begriffen wird (BERTOS und PARK 2011, BRENTON et al. 2005). Aus dieser Erkenntnis resultiert ein hoher Bedarf an Methoden der risikoadaptierten Früherkennung, der Prädiktion und Prognostizierung, d.h. zur Behandlungsstratifizierung. Während früher allein morphologische Kriterien sowie die Stadieneinteilung nach TNM¹ zur Behandlungsplanung genutzt wurden, fließen heute zusätzlich genomische bzw. proteomische Informationen ein, die über eine Charakterisierung der Tumorbiologie eine Anpassung der Behandlung an das individuelle Rezidivrisiko bzw. die Prognose ermöglichen oder aber durch Ermittlung von bestimmten Zelleigenschaften eine zielgerichtete Therapie gestatten. Minimalinvasive Verfahren werden unter Steuerung durch bildgebende Verfahren eingesetzt, um gezielt Gewebe aus den Tumoren zu entnehmen. Auch die Methoden zur Früherkennung von Brustkrebs entwickeln sich weg von pauschalen Angeboten („dieselbe Maßnahme für alle“) hin zu differenzierten Vorgehensweisen, die an das individuelle, mittels anamnestischer, serologischer und genomischer Marker bestimmte Erkrankungsrisiko angepasst werden.

In einem aktuellen Übersichtsartikel der Autorin (KUHL 2015) wurde das Selbstverständnis der modernen Mammadiagnostik wie folgt zusammengefasst:

„Compared with other fields of medicine, there is hardly an area that has seen such fast development as the world of breast cancer. Indeed, the way we treat breast cancer has changed fundamentally over the past decades. Breast imaging has always been an integral part of this change, and undergoes constant adjustment to new ways of thinking. This relates not only to the technical tools we use for diagnosing breast cancer, but also to the way diagnostic information is used to guide treatment. There is a constant change of concepts for and attitudes towards breast cancer, and a constant flux of new ideas, of new treatment approaches, and of new insights into the molecular and biological behavior of this disease. Clinical breast radiologists, and even more so clinician scientists interested in breast imaging, need to keep abreast with this rapidly changing world. Diagnostic or treatment approaches that are considered useful today may be abandoned tomorrow. Approaches that seem irrelevant or far too extravagant today may prove clinically useful and adequate next year. Radiologists must constantly question what they do, and align their clinical aims and research objectives with the changing needs of contemporary breast oncology.“

2. Aktueller Sachstand: Klinische Anwendung der Mammadiagnostik in Deutschland

Basis der Brustkrebsdiagnostik ist die Mammographie, heutzutage praktisch ausschließlich als Digitale Mammographie. Ihre technische Weiterentwicklung, die Digitale Brust-Tomosynthese (DBT oder „3D-Mammographie“), greift alte Prinzipien der konventionellen Verwischungstomographie auf; sie erzeugt zwar keine wirklichen Schnittbilder, hilft aber, die technischen bzw. bildgebungsphysikalischen Limitationen der Mammographie (siehe unten) bis zu einem gewissen Grad auszugleichen und kann heute bereits als Standard der radiographischen Mammadiagnostik gelten (FRIEDEWALD et al. 2014). Zweites Standbein ist die Mammasonographie mit ihren diversen Ausprägungsformen wie Dopplersonographie, kontrastverstärkte Sonographie und Scherwellenelastographie. Dritte Modalität ist die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) (KUHL 2007).

Während die Mammadiagnostik früher im Wesentlichen für die sogenannte „Abklärungsdiagnostik“ von klinisch auffälligen Untersuchungsbefunden eingesetzt wurde – so z. B. bei

¹ TNM – Klassifikation maligner Tumoren nach den Kriterien T – Tumor (Ausdehnung, Verhalten), N – Lymphknoten (Befall), M – Metastasen.

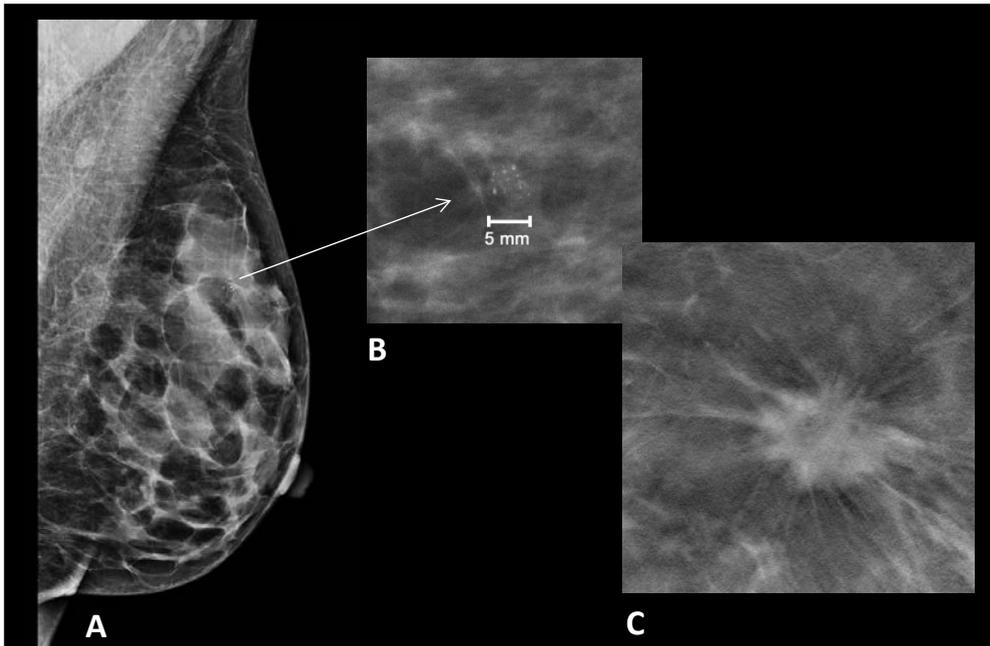


Abb. 1 Brustkrebs in der Digitalen Mammographie. (A) MLO-Aufnahme mit Nachweis von gruppiertem Mikrokalk; (B) Vergrößerungsaufnahme der Mikrokalkgruppe (DCIS). (C) Mammographie einer anderen Patientin mit invasivem Mammakarzinom, das als spikulierte Raumforderung gegenüber dem umgebenden Fettgewebe sichtbar wird.

Frauen mit tastbaren Knoten oder Mamillensekretion – hat sich das Anwendungsspektrum in den letzten Dekaden deutlich erweitert und verlagert.

Grundsätzliche Anwendungsbereiche der radiologischen Mammadiagnostik sind heute – neben der Abklärungsdiagnostik – die Früherkennung von Brustkrebs, die gezielte histologische Sicherung von nicht-tastbaren Screening-Befunden, die Planung der Lokaltherapie (OP, Radiatio) bzw. die Erfolgskontrolle einer primär systemischen Therapie („response assessment“).

2.1 Früherkennung

2.1.1 Das Mammographie-Screening-Programm

Eine Hauptaufgabe der Mammadiagnostik ist die Früherkennung von (noch) nicht tastbarem Brustkrebs. Ziel der Früherkennung ist die Vorverlegung der Diagnose auf einen Zeitpunkt, an dem noch keine systemische Streuung (Metastasierung) eingetreten ist. Die sehr enge Korrelation zwischen dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose und der Prognose einer Patientin mit Brustkrebs ist wiederholt auch durch neueste umfangreiche Studien belegt worden. Weniger unstrittig ist allerdings die Frage, was der bestmögliche Weg zur Früherkennung ist. In Deutschland wurde im Jahr 2007 das sogenannte „Mammographie-Screening“ etabliert, d. h. die systematische, populationsbezogene Reihenuntersuchung von Frauen. Als Vorbild dienten die in den skandinavischen Ländern, in England und in den Niederlanden

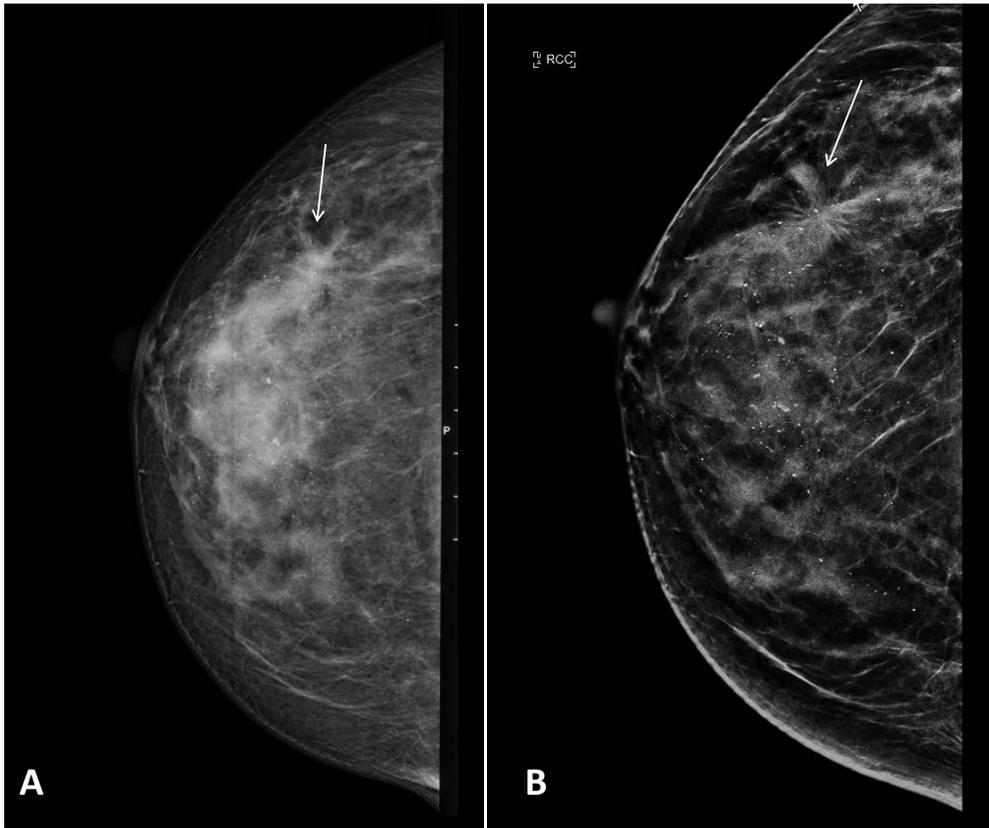


Abb. 2 Vergleich digitale Mammographie (A) und Digitale Brust-Tomosynthese (B). Patientin mit sternförmiger Läsion, in diesem Fall durch gutartige Veränderungen (radiäre Narbe).

bereits seit den 1970er Jahren etablierten Früherkennungsprogramme. Ein über das Einwohnermeldeamt organisiertes Einladungswesen soll dafür sorgen, dass alle Frauen – unabhängig von Bildungsniveau bzw. Aufgeschlossenheit gegenüber Fragen der persönlichen Gesundheitsfürsorge – einer Früherkennungsmammographie zugeführt werden. Begleitet von umfangreichen Qualitätssicherungsmaßnahmen steht damit in Deutschland heute flächendeckend eine mammographische Früherkennung mit hoher Prozess- und Ergebnisqualität zur Verfügung (BOCK et al. 2014).

2.1.2 Strukturelle Folgen des deutschen Mammographie-Screening-Programms

Ein bedeutsamer Webfehler des in Deutschland etablierten Systems ist allerdings, dass es – dem Grundsatz der Trennung von ambulantem und stationärem Sektor und dem Prinzip der dezentralen, heimatnahen Primärversorgung folgend – mit wenigen Ausnahmen ausschließlich in der Niederlassung, d. h. in radiologischen Praxen, verankert ist. Sogar die den 94 einzelnen Screening-Einheiten übergeordneten fünf sogenannten Referenzzentren sind bis auf eine Ausnahme im niedergelassenen Bereich angesiedelt. Hiermit weicht das deutsche Programm wesentlich von seinen Vorbildern ab. Hintergrund ist, dass in den genannten EU-

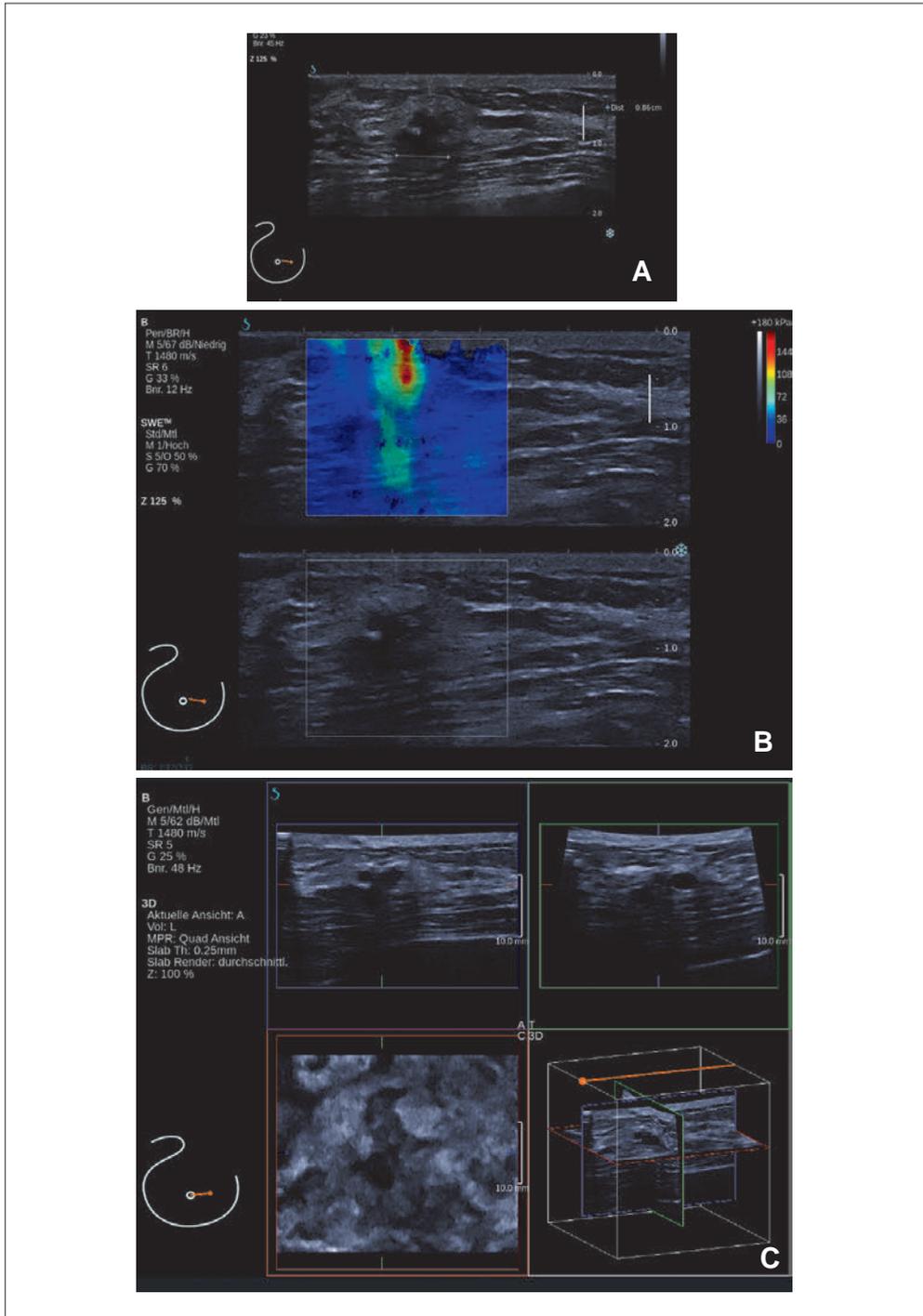


Abb. 3 Moderner Ultraschall der Brust: (A) 2D-Sonographie. (B) 3D-Sonographie. (C) Scherwellenelastographie.

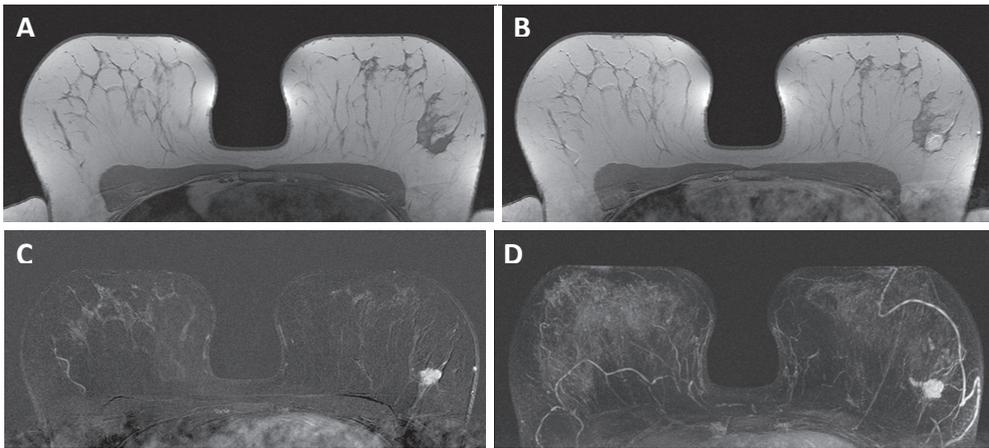


Abb. 4 Kontrastverstärkte MRT der Brust. (A) T1-gewichtete Gradientenechosequenz vor Kontrastmittelgabe; (B) Dieselbe Aufnahme nach KM-Injektion. (C) Subtraktionsaufnahme zur selektiven Visualisierung anreichernder Veränderungen. (D) Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP), d.h. eine zusammenfassende Darstellung sämtlicher Schichtaufnahmen einer Untersuchung, zur Visualisierung des gesamten Brustvolumens. Es zeigt sich ein invasives Mammakarzinom links außen mit nach medial ziehender intraduktaler Komponente.

Ländern die für Deutschland typische periphere fachärztliche Versorgungsstruktur nicht existiert. Das deutsche Mammographie-Screening-Programm musste daher an die in Deutschland vorhandene duale Versorgungsstruktur angepasst werden; die Organisation des Programms lag folgerichtig ausschließlich in den Händen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Kostenträger, erfolgte also ohne Beteiligung der Fachgesellschaften oder der Universitäten. Dies hat relevante Folgen für die Aus- und Weiterbildung wie auch für Deutschland als Wissenschaftsstandort (siehe unten) (REISER 2007).

Das Problem wird nochmals größer dadurch, dass im deutschen Mammographie-Screening-Programm nicht nur das eigentliche Screening, also die Früherkennungsmammographie, sondern auch die nachfolgende Abklärungsdiagnostik in die peripheren Screening-Einheiten verlegt worden ist. Gemäß EU-Leitlinien soll die Abklärungsdiagnostik von im Screening erhobenen Befunden, insbesondere die Biopsie, mit gutem Grund eigentlich in interdisziplinär arbeitenden Brustzentren erfolgen. Das deutsche Mammographie-Screening-Programm – obwohl ansonsten mit großer Sorgfalt EU-Leitlinien-konform konzipiert – bricht in diesem sehr wesentlichen Punkt mit diesen Vorgaben. Die Etablierung des Mammographie-Screenings verlagerte also für Deutschland die gesamte Mammadiagnostik – sowohl die Früherkennung wie auch die Abklärungsdiagnostik – aus den Brustzentren (und damit auch den Universitäten bzw. der akademischen Medizin) in die Screening-Praxen.

Die Abkopplung des Früherkennungsprogramms von den Universitäten mag auch dazu beigetragen haben, dass das Programm keine innovativen Konzepte zu risikoadaptierten Vorgehensweisen verfolgt. Vielmehr kopiert das deutsche Programm die Vorgehensweisen der Programme, die vor mehreren Dekaden in anderen europäischen Ländern implementiert worden waren. Die Möglichkeit, zwischenzeitlich u. a. von der deutschen Hochschulmedizin erarbeitete Ansätze zur Risikostratifizierung und zu entsprechend risikoadaptierten Vorgehensweisen aufzugreifen und prospektiv versorgungswissenschaftlich zu begleiten, wurde leider nicht ergriffen.

Im Gegensatz zu den immer differenzierteren Vorgehensweisen bei der Behandlung des Mammakarzinoms steht damit im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms für alle Frauen nur ein und dieselbe Früherkennungsmaßnahme zur Verfügung, nämlich die Mammographie in zwei Ebenen alle zwei Jahre für die Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren – unabhängig vom individuellen Risikoprofil, und unabhängig von der vorhersehbar unzureichenden mammographischen Treffsicherheit in Abhängigkeit von der Textur der Brust (siehe unten).

2.1.3 Inhaltliche Diskussionspunkte

Die Wirksamkeit der Mammographie zur Früherkennung ist darüber hinaus grundsätzlich umstritten. Die Früherkennungsmammographie wurde in den 1960er und 1970er Jahren mittels sehr groß angelegter prospektiver randomisierter Studien überprüft. Diejenigen Studien, die nach heutigen Standards tatsächlich korrekt durchgeführt worden sind, d. h. keine relevanten Randomisierungsfehler aufwiesen, lassen auch tatsächlich erkennen, dass die Teilnahme an einer mammographischen Früherkennung mit einer relevanten Reduktion der Brustkrebssterblichkeit um etwa 22 %, nach aktuelleren Daten möglicherweise sogar darüber, assoziiert ist. Dieser Erfolg ist umso beachtlicher, als die technische Abbildungsqualität der damaligen, konventionellen Röntgenmammographien mit der diagnostischen Leistungsfähigkeit heutiger digitaler Mammographien kaum vergleichbar ist und sich zwischenzeitlich auch die radiologische Befundungsqualität verbessert haben dürfte.

Erkenntnisse aus jüngerer Zeit belegen jedoch, dass (a.) viele der mittels Früherkennungsmammographie diagnostizierten Brustkrebsherde *de facto* nicht tödlich verlaufen bzw. asymptomatisch verlaufen würden, d. h. also nicht diagnostiziert werden müssten oder gar *sollten* („Überdiagnose“), und dass (b.) mittels Früherkennungsmammographie bei weitem nicht alle tatsächlich lebensbedrohlich verlaufenden Brustkrebserkrankungen früh genug gefunden werden („Unterdiagnose“).

Überdiagnose ist definiert als die (richtig-positive) Diagnostizierung von Karzinomen und Brustkrebsvorstufen, die sich auch ohne Diagnose – und mithin auch ohne Behandlung – nie zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung weiterentwickeln würden. Die Diagnostizierung und Behandlung solcher Karzinome ist für die betroffenen Frauen mithin nur von Nachteil, da sie als „Krebspatientinnen“ stigmatisiert werden und sich (*ex-post* unnötigen) Behandlungen unterziehen, die erhebliche Nebenwirkungen haben bzw. die Lebensqualität erheblich einschränken können, ohne dass die betroffenen Frauen davon einen relevanten (Überlebens-) Vorteil erwarten können (ETZIONI et al. 2014, PACI et al. 2014, PULITI et al. 2012).

Hauptursache der Überdiagnose ist die Tatsache, dass mittels Mammographie im wesentlichen regressive Veränderungen erfasst werden, die dann entstehen, wenn das Wachstum eines Mammakarzinoms durch unzureichende Blutversorgung bzw. insuffiziente Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr gebremst oder auch aufgrund intrinsischer Faktoren selbst limitiert wird. Die mit Tumorphoxie induzierten pathophysiologischen Vorgänge wie Desmoplasie, Nekrose und Verkalkungen erzeugen die mammographisch fassbaren Befunde wie z. B. Architekturstörungen, Spikulierungen und Mikrokalk. Überdiagnose ist also eine verfahrensinhärente, nicht vermeidbare Begleiterscheinung der mammographischen Früherkennung, die sich aus dem Detektionsprinzip der Mammographie bzw. der radiographischen Brustkrebsdiagnostik ergibt. Überdiagnose ist dabei lediglich eine Extremform des lange bekannten sogenannten „length time bias“, einer schon früh beschriebenen Beobachtung, der zufolge mittels Mammographie diagnostizierte Mammakarzinome eine bessere Prognose aufweisen als Karzino-

me gleicher Größe, die mammographisch okkult waren und z. B. als Tastbefund zur Diagnose kamen („Intervallkarzinome“) (HABBEMA et al. 1983, SHWARTZ 1980).

Weiteres, eigentlich wesentliches Problem der mammographischen Früherkennung ist die „Unterdiagnose“, d. h. die unzureichende Leistungsfähigkeit der Mammographie beim Nachweis rasch wachsender, biologisch relevanter Karzinome. Eine relevante Unterdiagnose ist schon dadurch belegt, dass – trotz jahrzehntelangem Mammographie-Screening in vielen Ländern Europas und in den USA – Brustkrebs unverändert zu den Hauptkrebstodesursachen bei Frauen zählt, kurzum: Dass trotz Mammographie-Screening das Problem der Brustkrebssterblichkeit unverändert besteht. Auch die mit bis zu 50 % unverändert hohe Rate an Intervallkarzinomen (das ist der Anteil der Karzinome, die nicht mittels Mammographie diagnostiziert wurden, obwohl eine Frau am Mammographie-Screening teilgenommen hat) bezeugt diesen Sachverhalt.

Zwei Faktoren begünstigen bzw. verursachen Unterdiagnose: Zum einen finden sich die für die mammographische Detektion wesentlichen regressiven pathophysiologischen Vorgänge bei biologisch aggressiven Karzinomen seltener. Zum anderen weist der normale Drüsenkörper selbst in etwa dieselbe Röntgenabsorption („Dichte“) auf wie rasch wachsende Karzinome, so dass sie in der Mammographie nicht erkennbar sind, sofern sie von Drüsengewebe umgeben sind. Viele rasch wachsende Mammakarzinome, die die oben genannten regressiven Vorgänge gerade *nicht* auslösen, weil eben *keine* Hypoxie ihr Wachstum bremst bzw. Fibrosierungen erzeugt, sind daher radiographisch okkult. Je mehr Drüsengewebe in der Brust vorhanden ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein solches Karzinom durch Drüsengewebe verdeckt wird. Bei dichter Brust ist die Empfindlichkeit der Mammographie daher niedrig und beträgt zwischen 30 % und 40 %. Die Menge an Drüsengewebe wird daher bislang in jedem Mammographie-Befund auf der ACR-Skala von 1 bis 4 kategorisiert (Ausnahme: die im Mammographie-Screening-Programm akquirierten Mammographien; siehe unten), um auf diese Weise allen Beteiligten eine Einstufung der Verlässlichkeit der Mammographie zu erlauben. Dichtes Drüsengewebe ist dabei keine seltene Situation; etwa die Hälfte aller Frauen in der screeningrelevanten Altersgruppe zeigt eine „dichte“ Brust (ACR3–4) und kann daher von der Mammographie keine hohe Empfindlichkeit im Nachweis von Brustkrebs erwarten.

Das Problem der unzureichenden Leistungsfähigkeit der Mammographie bei Frauen mit dichter Brust wird nochmals bedeutsamer durch die Tatsache, dass die Dichte des Drüsengewebes selbst kürzlich als unabhängiger Risikofaktor ermittelt wurde. Frauen, bei denen die Involution (d. h. die Rückentwicklung des Drüsenkörpers) mit der Menopause nicht eintritt, die noch nach der Menopause relevante Volumina ihres Drüsengewebes behalten, tragen ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko (BOYD et al. 2007). Der höhere Bedarf an empfindlicher Früherkennung trifft bei diesen Frauen demnach auf eine deutlich reduzierte Leistungsfähigkeit der konventionellen (mammographischen) Diagnostik.

Leider wird im Mammographie-Screening-Programm weder den Frauen noch den die Frauen betreuenden Gynäkologen mitgeteilt, wie dicht die Brust bei der individuellen Frau tatsächlich ist, d. h. welche Leistungsfähigkeit im individuellen Fall von der Mammographie überhaupt erwartet werden kann. Auch hier weicht das Screening-Programm von den bisherigen Vorgehensweisen ab. In den USA ist es zwischenzeitlich in den meisten Staaten gesetzlich vorgeschrieben, Frauen, die an der mammographischen Früherkennung teilnehmen, in für sie verständlicher Form über die Limitationen der mammographischen Früherkennung und die daraus resultierenden Implikationen zu informieren („Breast density legislation“) (RHODES et al. 2015).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Mammographie grundsätzlich eine gewisse Früherkennung des Mammakarzinoms gestattet und ihr Einsatz im Allgemeinen zu einer Reduktion der Brustkrebssterblichkeit führt. Gleichzeitig aber ist festzustellen, dass die Leistungsfähigkeit der Mammographie je nach Zusammensetzung der Brust stark variiert und ihr Sensitivitätsprofil dem tatsächlichen Bedarf zuwiderläuft: Die Mammographie ist besonders treffsicher im Nachweis besonders langsam wachsender Karzinome und besonders unsicher im Nachweis besonders rasch wachsender Karzinome, so dass sie sowohl Über- als auch Unterdiagnose erzeugt.

Mithin wird nach wie vor nach verbesserten Früherkennungsmethoden gesucht. Diese sollten sowohl eine wünschenswert *niedrige* Empfindlichkeit für prognostisch *irrelevante* Karzinome als auch eine maximal *hohe* Empfindlichkeit für prognostisch *relevante* Karzinome bieten.

2.2 Behandlungsplanung, Response Assessment

Hand in Hand mit den Fortschritten bei der zellulären und genomischen Charakterisierung des Mammakarzinoms werden ständig neue Methoden der zielgerichteten Therapie, insbesondere der Antikörpertherapie, entwickelt. Diese „targeted therapies“ sind teils so effektiv, dass sie den Stellenwert der verschiedenen Behandlungsstrategien des Mammakarzinoms nachhaltig verändern (NORUM et al. 2014).

Die chirurgische Resektion wurde bislang immer als Grundlage der Behandlung des Mammakarzinoms, die Systemtherapie demgegenüber als „adjuvant“ begriffen. In den letzten Jahren nimmt jedoch die relative Bedeutung der operativen Therapie des lokalen Mammakarzinoms ab. Während früher die gesamte Brust sowie Anteile der Thoraxwand entfernt wurden (URBAN und BAKER 1952), ließ man sich später auf eine „weite lokale Exzision“, nochmals später auf eine umschriebene Entfernung eines Tumorknotens, zunächst mit breitem Sicherheitssaum, ein. Auch dieser Sicherheitssaum wurde kürzlich aufgegeben, so dass aktuell nur noch gefordert wird, dass der Tumor nicht randbildend liegt („no tumor on ink“). Für die Axilla gilt dasselbe: Während früher die Entfernung sämtlicher axillärer Lymphknoten als obligat angesehen wurde, beschränkte man sich später zunächst auf die lokale Resektion des Wächterlymphknotens; nach aktuellsten Studien (ACOSOG-Z0011) ist selbst dann keine axilläre Dissektion mehr geboten, wenn der Wächterlymphknoten positiv ausfällt, d. h. sich eine metastatische Besiedelung zeigt (GIULIANO et al. 2011).

Ursache für den Rückgang des Stellenwertes der chirurgischen Behandlung ist die steigende Effektivität und damit der steigende relative Stellenwert der Systemtherapie (Chemotherapie, Antikörpertherapie). Heute wird diese zunehmend primär, also noch vor der Operation, als sogenannte „neoadjuvante“ Therapie eingesetzt. Während dieses Konzept früher allein bei lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen zur Wiederherstellung der Operabilität zur Anwendung kam, wird es heutzutage auch bei gut operablen Mammakarzinomen eingesetzt.

Hintergrund ist, dass die Kontrolle etwaiger auch mikroskopisch kleiner systemischer Manifestationen, die man im Rahmen der üblichen Staging-Untersuchungen zum Diagnosezeitpunkt möglicherweise nicht erkennen kann, prognostisch wesentlich ist. Diese sogenannte „systemische Kontrolle“ ist grundsätzlich prognostisch bedeutsamer als die „lokale Kontrolle“, d. h. die Behandlung des Mammakarzinoms in der Brust. Wird das Mammakarzinom primär entfernt, so ist es nicht möglich festzustellen, ob im individuellen Fall eine verabreichte Systemtherapie überhaupt weiterhilft. Belässt man das Karzinom dagegen in der Brust

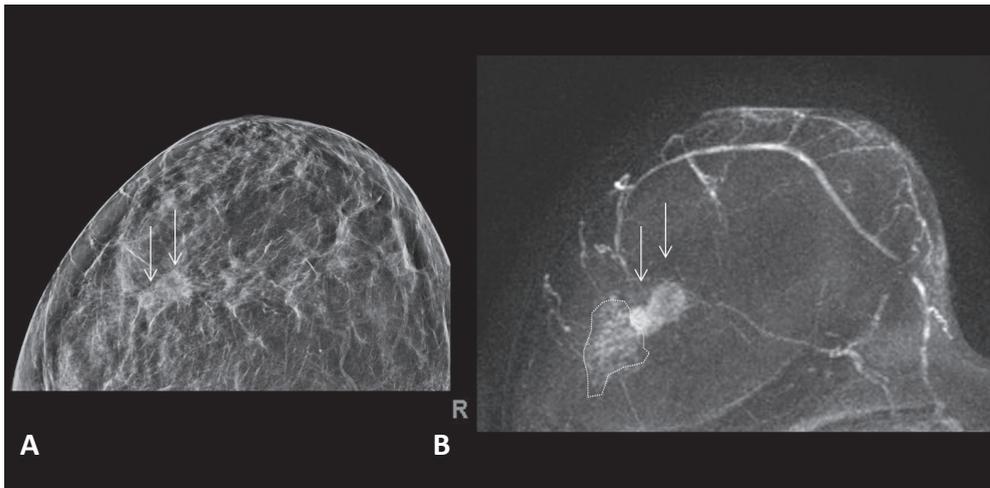


Abb. 5 Behandlungsplanung (Operationsplanung) eines Mammakarzinoms mittels Tomosynthese versus MRT. (A) Tomosynthese, zeigt zwei benachbart liegende invasive Mammakarzinome. (B) Die MRT (MIP-Bild) zeigt eine zusätzliche DCIS-Komponente.

und behandelt die Patientin systemisch gezielt auf das per Biopsie ermittelte Onkobiogramm, so kann anhand des lokalen Behandlungserfolges abgeschätzt werden, wie gut auch etwaige systemische Manifestationen beherrscht werden können.

Aus dem Grad der lokalen *Response* können darüber hinaus wesentliche prognostische Informationen gezogen werden, die für die weitere Risikokategorisierung und damit die Behandlungsstratifizierung einer Patientin hilfreich sind. Patientinnen, die nach neoadjuvanter Systemtherapie eine pCR (*pathological complete response*, das bedeutet eine komplette Regredienz ihres Mammakarzinoms bei der histologischen Begutachtung) erreichen, können eine signifikant bessere Prognose erwarten als Frauen, bei denen sich histologisch nach einer solchen Induktionstherapie noch vitale Tumoranteile zeigen (WANG-LOPEZ et al. 2015).

Die Aufgabe der Bildgebung zur Behandlungsplanung liegt also (a.) in der minimal-invasiven Biopsie, um darüber nicht nur den Malignitätsbeweis zu führen, sondern auch, um eine weiterführende prognostische Klassifikation von Mammakarzinomen zu ermöglichen, und (b.) die frühe Diagnose eines Ansprechens auf die Systemtherapie in der neoadjuvanten Situation. Hierzu werden zunehmend nicht nur strukturelle Untersuchungsverfahren (DBT, Sonographie) eingesetzt, sondern „funktionell-onkologische“ Verfahren wie die dynamische kontrastverstärkte oder diffusionsgewichtete MRT. Letztere gestatten eine deutliche Vorverlegung der Beurteilung des Ansprechens eines Tumors, bevor eine Größenänderung fassbar wird.

2.3 Minimal-invasive Biopsie und bildgeführte Therapie des Mammakarzinoms

Wie oben dargelegt, ist für jede Behandlungsplanung – egal ob konventionell-operativ oder neoadjuvant – die bildgeführte, minimal-invasive Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose bzw. zur weiterführenden tumorbiologischen Typisierung eines Karzinoms not-

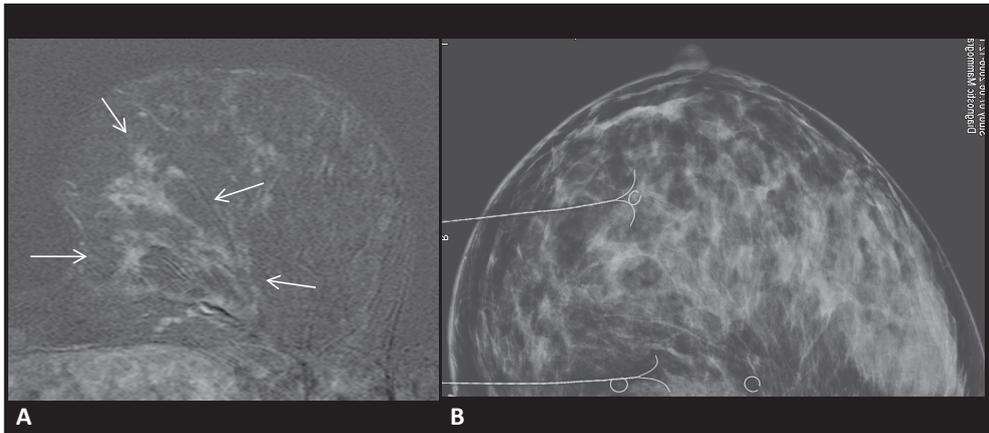


Abb. 6 Behandlungsplanung (Operationsplanung): Der Fall eines nur MR-tomographisch sichtbaren *High-grade*-DCIS im unteren inneren Quadranten der linken Brust. (A) MRT. (B) Mammographie-Aufnahme nach MR-geführter perkutaner Einbringung von Markierungsclips, die den Befund dreidimensional einrahmen, sowie nach perkutaner Lokalisation der Clips mit Markierungsdrähten.

wendig. Diese Biopsie ist unter mammographischer, sonographischer, wie auch MR-tomographischer Führung möglich. Die hierfür eingesetzten Biopsie-Systeme wurden in den vergangenen Jahren so weiterentwickelt, dass nicht nur einzelne Stanzzyylinder entnommen, sondern letztlich beliebig große Gewebemengen minimalinvasiv asserviert werden können.

Die bildgeführte Therapie des Mammakarzinoms erfolgt, indem vor der Operation die eigentliche Ausdehnung des in aller Regel nicht-tastbaren Karzinoms für den Operateur durch den Radiologen markiert wird. Damit wird die Festlegung der Resektionsgrenzen intraoperativ verbessert bzw. in vielen Fällen überhaupt erst ermöglicht.

Mit dem sukzessiv abnehmenden Stellenwert der chirurgischen Therapie und der zunehmenden Bedeutung der Systemtherapie ist es abzusehen, dass letztere in absehbarer Zeit als die wesentliche Hauptbehandlungsform anzusehen sein wird – während die lokale Resektion als im eigentlichen Sinne „adjuvant“ gelten wird. Dies aber wird es unseres Erachtens zukünftig gestatten, die Verfahren der radiologisch-interventionellen Tumorthherapie auch für die gezielte, bildgebungsgesteuerte, minimalinvasive Therapie (Resektion) des Mammakarzinoms einzusetzen (REA et al. 2013, SCHRADING und KUHLE 2016).

3. Forschungsrichtungen

3.1 Neue Konzepte zur Früherkennung

Für die beiden häufigsten Krebserkrankungen – das Mamma- wie auch das Prostatakarzinom – gelten sehr ähnliche Herausforderungen. Hier wie dort wird zunehmend besser verstanden, dass es sich jeweils um eine Gruppe von Erkrankungen handelt, die eine sehr unterschiedliche biologische Aggressivität, damit sehr unterschiedliche Prognosen und entsprechend variable Behandlungserfordernisse aufweisen. Hier wie dort ist das Bestreben, durch verbesserte molekulare Diagnostik solche Krebserkrankungen zu identifizieren, die ein eher abwartendes

Verhalten zulassen, um eine „Überdiagnose“ bzw. Übertherapie von biologisch nicht relevanten bzw. signifikanten Krebserkrankungen zu vermeiden.

Wesentlicher Treiber für die MRT zur Brustkrebsfrüherkennung ist das bei weitem günstigere Sensitivitätsprofil der MRT gegenüber der Mammographie oder Sonographie. Während die mammographische Detektion von Brustkrebs – wie oben beschrieben – auf regressiven Veränderungen fußt, basiert die Brustkrebsdiagnostik in der MRT auf pathophysiologischen Vorgängen, die für die Karzinogenese, für die maligne Proliferation wie auch für den Vorgang der Metastasierung unerlässlich sind. Hierzu gehören die Angiogenese (Bildung von zusätzlichen Blutgefäßen mit erhöhter Permeabilität) wie auch die Produktion von Proteasen (eiweiß- und gewebspaltende Enzyme). Beide Vorgänge führen zu einer frühen und starken Anreicherung eines intravenös verabreichten Kontrastmittels; dies, zusammen mit dem methoden-inhärent exzellenten Weichteilkontrast der Magnetresonanztomographie, bedingt die exzellente Erkennbarkeit eines Karzinoms oder seiner Vorstufen in der MRT. Man kann konstatieren: Je besser ein Karzinom im Hinblick auf seine proteomische Ausstattung aufgestellt ist, um die für ein rasches Wachstum notwendigen lokalen Rahmenbedingungen zu optimieren, und die eigene Proliferationsrate zu steigern, kurzum: je höher die biologische Aggressivität und prognostische Bedeutung eines Mammakarzinoms ist, desto sicherer wird es MR-tomographisch zu diagnostizieren sein. Die überragend hohe diagnostische Treffsicherheit der MRT ist darüber hinaus von der Dichte des Drüsengewebes und von anderen, für die Mammographie relevanten Einflussfaktoren unabhängig. Mithin entspricht die MRT eher den Ansprüchen, die an das Sensitivitätsprofil moderner Früherkennungsmethoden gestellt werden; sie wäre mithin mutmaßlich gut geeignet, die mit der Mammographie assoziierte Unter- wie auch Überdiagnose zu vermeiden (KUHL 2008, 2009).

Bereits Ende der 1990er Jahre hat unsere Gruppe die überragende Empfindlichkeit der MRT genutzt, um die Früherkennung von Brustkrebs zu verbessern. Zu dieser Zeit galt die Brust-MRT zur Früherkennung nicht nur als „nicht indiziert“, sondern als „kontra-indiziert“, d. h. das Verfahren galt als für die Früherkennung ungeeignet, so dass davon aktiv abgeraten worden war. Mit unserer im Jahr 2000 veröffentlichten Studie (KUHL et al. 2000) konnten wir international erste Daten vorlegen, die belegten, dass die MRT die Detektion des Mammakarzinoms insbesondere bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko erheblich verbessert: Im Vergleich zur Mammographie bietet sie eine fast verdreifachte, im Vergleich zum kombinierten Einsatz von Mammographie und Sonographie immer noch verdoppelte Empfindlichkeit. Diese Ergebnisse wurden international von vielen Arbeitsgruppen aufgegriffen und reproduziert (u. a. KRIEGE et al. 2004, WARNER et al. 2004, LEACH et al. 2005, MORRIS et al. 2003, RIEDL et al. 2015, SARDANELLI et al. 2011). Wir konnten darüber hinaus zeigen, dass der Genotyp (d. h. die einem Mammakarzinom zugrundeliegende Keimbahnmutation) charakteristische Auswirkungen auf den „imaging phenotype“ von familiären Mammakarzinomen zeigt (SCHRADING und KUHL 2008).

Im Jahr 2005 legten wir im *Journal of Clinical Oncology* aktualisierte Daten nach (KUHL et al. 2005); eine der international größten Studien zum Einsatz der MRT zur Früherkennung, die unsere initialen Studienergebnisse untermauerte; in der Folge wurde die MRT zur empfohlenen Methode der Früherkennung bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko – zunächst allerdings nur als zusätzliches Verfahren, d. h. zusätzlich zur Mammographie.

Im Jahr 2007 konnten wir durch eine im Fachblatt *Lancet* publizierte Studie belegen, dass die überragende Empfindlichkeit der MRT auch für die Diagnostik der Brustkrebsvorstufen (Ductales carcinoma in situ; DCIS) besteht (KUHL et al. 2007). Bis dahin galt die Mammogra-

phie als einziges Verfahren, das eine DCIS-Diagnostik über den Nachweis von sogenanntem Mikrokalk gestattete; ein Umstand, der den Anspruch der Mammographie als unverzichtbaren Bestandteil der Früherkennung bis dahin untermauert hatte. Mit unserer Publikation konnten wir belegen, dass die MRT der Mammographie auch auf diesem Sektor deutlich überlegen ist, insbesondere weil sie die Detektion gerade von biologisch relevanten, sogenannten *High-grade-DCIS* erheblich verbessert, während sie für manche (ca. 15%) der mammographisch per Mikrokalk nachweisbaren sogenannten *Low-grade-DCIS* – d. h. biologisch wenig oder nicht relevante DCIS – relativ „blind“ ist. In einem begleitenden Editorial formulierte C. BOETES: „MRI should no longer be regarded as an adjunct to mammography but as a distinct method to detect breast cancer in its earliest stage.“

Im Jahr 2010 stellten wir im *Journal of Clinical Oncology* die Ergebnisse der EVA-Studie vor – einer prospektiven multizentrischen Studie an Frauen mit mäßig bis stark erhöhtem Brustkrebsrisiko, die zum Ziel hatte, den Beitrag der verschiedenen bildgebenden Verfahren (Mammographie, Sonographie und MRT) zur Früherkennung zu ermitteln (KUHLE et al. 2010). Wir konnten zeigen, dass bei Frauen, die sich einer jährlichen MRT unterziehen, die Früherkennung durch Kombination mit anderen Untersuchungsmethoden (konkret durch eine jährliche Mammographie oder gar halbjährliche Sonographie oder auch die klinische Untersuchung) nicht signifikant verbessert wird. Die wenigen, in unserem Kollektiv mammographisch zusätzlich diagnostizierten Malignome entsprachen *Low-grade-DCIS*. Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die MRT als alleiniges Untersuchungsverfahren zur Früherkennung geeignet ist.

Wesentlicher Grund, warum die MRT dennoch nicht breiter zur Früherkennung eingesetzt wird, sind die hohen Kosten, die mit einer MR-Untersuchung assoziiert sind, und die aus den hohen Kosten resultierende limitierte Verfügbarkeit der Methode. Die MRT ist eine der leistungsfähigsten Untersuchungsmethoden der modernen klinischen Medizin; sie wird traditionell als „third line imaging method“, also als Spezialuntersuchung für besondere diagnostische Problemfälle eingesetzt. Für solche Anwendungen werden ausgedehnte Protokolle akquiriert, anhand derer eine bestmögliche Gewebecharakterisierung erreicht wird. Für die

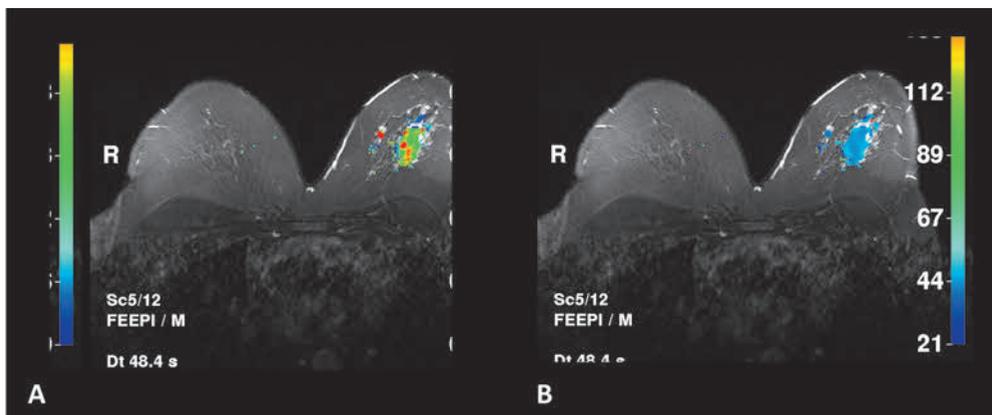


Abb. 7 Behandlungsplanung (Kontrolle des Ansprechens einer neoadjuvanten Chemotherapie). Patientin mit invasivem Mammakarzinom. (A) Baseline vor Chemotherapie; (B) Kontrolle nach einem Zyklus Chemotherapie. Das Karzinom zeigt noch keine Größenänderung, aber als Zeichen des frühen Ansprechens eine deutliche Änderung der Anreicherungskinetik.

Früherkennung – d. h. zum „Sieben“ größerer Bevölkerungsgruppen mit dem Ziel, einige wenige Erkrankte in einer großen Gruppe von Gesunden zu identifizieren – sind solche Vorgehensweisen kaum geeignet.

Unsere Hypothese – die wir dann im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie überprüften – war, dass die MRT an die Erfordernisse einer tatsächlichen Screening-Untersuchung angepasst werden kann und muss. Im Jahr 2014 konnten wir dann, erneut im *Journal of Clinical Oncology*, unsere Ergebnisse zu dieser innovativen Herangehensweise im Hinblick auf die Brustkrebsfrüherkennung mittels MRT vorstellen (KUHLE et al. 2014). Die Methode „Abbreviated Breast MRI“ (AB-MRI) fußt auf der Erkenntnis, dass wir zu einer Identifizierung von Erkrankten nur einen bestimmten Anteil der üblichen Aufnahmeprotokolle benötigen. Im Rahmen unserer Studie konnten wir belegen, dass eine Untersuchungszeit von ca. 3 min ausreicht, um mittels MRT das Vorhandensein oder die Abwesenheit von Brustkrebs mit extrem hoher diagnostischer Sicherheit zu ermitteln. Besonders relevant ist dabei auch, dass mittels einfacher und allgemein verfügbarer Nachverarbeitungsschritte auch die Befunderhebungszeit reduziert werden konnte, d. h. die pro Untersuchung zu veranschlagende Inanspruchnahme eines Radiologen. Wir konnten belegen, dass diese Zeit auf unter 3 s reduziert werden kann. Damit aber liegt die fachärztliche Befunderhebungszeit einer AB-MRI weit unter den entsprechenden Werten, die für die Interpretation einer einfachen Mammographie (2–3 min) oder einer Mamma-Sonographie (> 20 min) aufzubringen sind.

Unsere Ergebnisse wurden international wieder mit sehr großem Interesse aufgenommen. Derzeit werden in vielen Ländern (aktuell USA, England, Niederlande, Tschechien, China) Studien aufgesetzt, die diesem neuen Konzept folgen werden; dies nicht nur im Bereich der Brustdiagnostik, sondern übergreifend im Hinblick auf einen breiteren Einsatz der MRT insgesamt. Die ISMRM (*International Society of Magnetic Resonance in Medicine*) hat die sogenannte „Value MRI Initiative“ auf den Weg gebracht, über die dieses Konzept auch in andere klinische Anwendungsbereiche übertragen werden soll.

Aus unseren Studienergebnissen folgt, dass die überragende diagnostische Leistungsfähigkeit, insbesondere aber das damit verbundene Sensitivitätsprofil der MRT auch für einen breiteren, d. h. populationsbezogenen Einsatz vorstellbar wird. Die Hersteller von MR-Systemen haben dies zum Anlass genommen, dedizierte Systeme zu konzipieren, die den zu erwartenden Bedarf an MR-Früherkennungsuntersuchungen decken sollen.

3.2 Behandlungsplanung

3.2.1 Radiomics

Derzeit liegt der Schwerpunkt der wissenschaftlichen Forschung zur Behandlungsplanung onkologischer Erkrankungen auf der genomischen oder proteomischen Charakterisierung, d. h. auf der Bestimmung intrinsischer Tumoreigenschaften. Es ist allerdings gut etabliert, dass die unmittelbare Umgebung eines Karzinoms („tumor microenvironment“) sowohl das Tumorwachstum als auch das jeweilige metastatische Potenzial eines Karzinoms wesentlich mitbestimmt. Wesentlicher Forschungsschwerpunkt der modernen onkologischen Bildgebung ist es, die sogenannte funktionell-onkologische Bildgebung einzusetzen, um die Interaktion zwischen Tumorgewebe und Mikroenvironment im lebenden System abzubilden und damit beurteilbar zu machen.

Unter „funktionell-onkologischer Bildgebung“ versteht man die multiparametrische MRT mit ihren Spezialverfahren wie der dynamischen kontrastverstärkten MRT (DCE-MRI), der

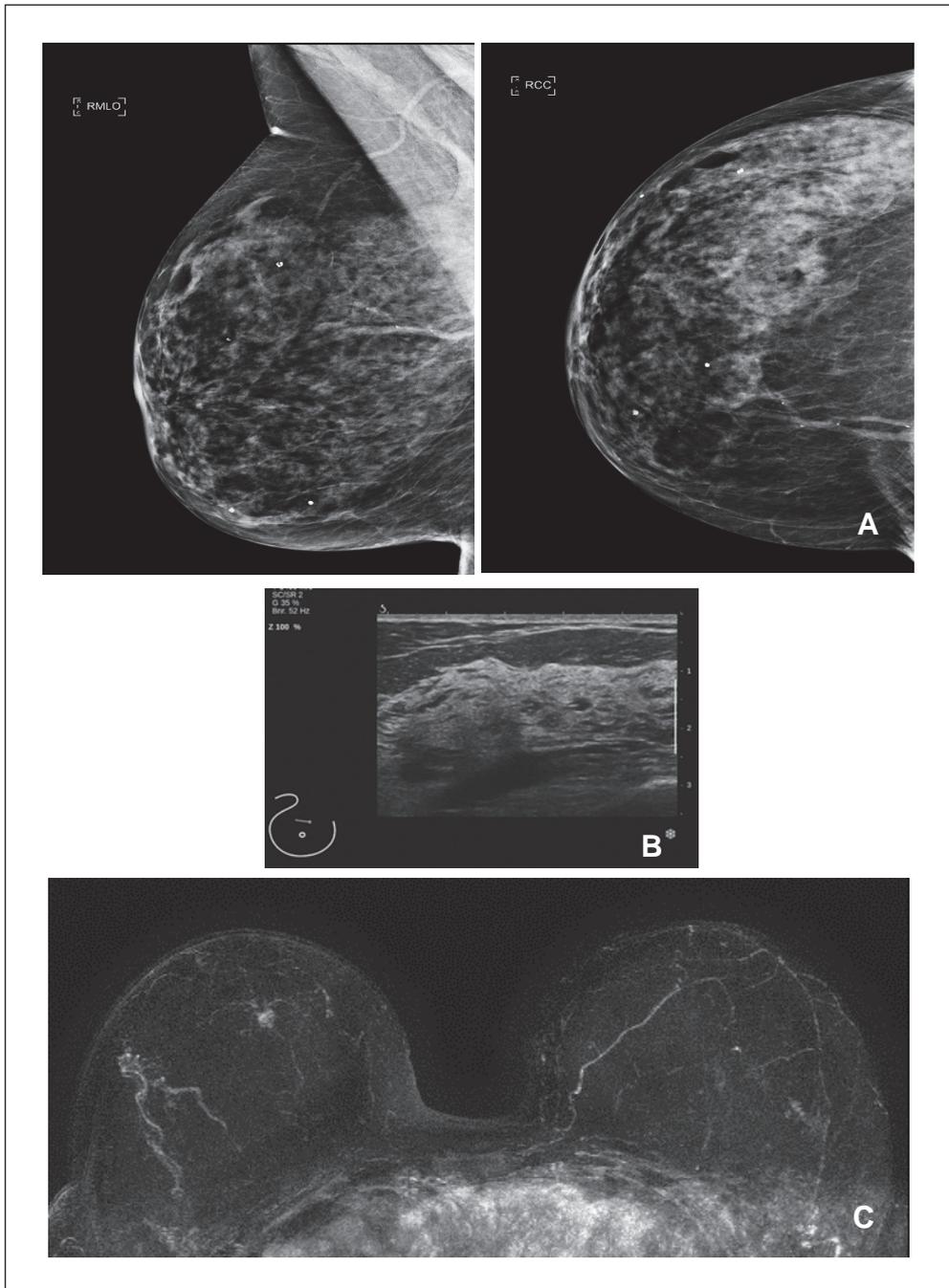


Abb. 8 Früherkennung des Mammakarzinoms mittels „Abbreviated Breast MRI“. 50-jährige Frau mit dichtem Drüsengewebe und normaler Früherkennungsmammographie (A) und unauffälliger Früherkennungs-Sonographie (B). Die MRT (MIP) zeigt eine früharteriell anreichernde Raumforderung rechts, einem kleinen (6 mm großen) invasiven Mammakarzinom entsprechend (C).

diffusionsgewichteten MRT (DWI), der MR-Spektroskopie und der spektroskopischen Bildgebung, die, ähnlich wie die Positronenemissionstomographie (PET), eine weiterführende Charakterisierung der Tumorbiologie gestatten. Für diese biologische bzw. onkologische Charakterisierung von Tumoren anhand von „Imaging Biomarkern“ hat sich der Begriff der „Radiomics“ (angelehnt an die Begriffe „Genomics“ oder „Proteomics“) oder „imaging phenotype“ etabliert. Hauptforschungsrichtung vieler Gruppen ist es, zu ermitteln, wo und inwiefern der „MR-tomographische Phänotyp“ eines Karzinoms, hier wieder beispielsweise die Anreicherungskinetik einer Läsion, als Biomarker verwendet werden kann, um eine zusätzliche, über die genomische oder proteomische Information hinausgehende Kategorisierung von Karzinomen zu ermöglichen (BAE et al. 2015, DE FELICE et al. 2014, KIM et al. 2015, KOO et al. 2012, LIU et al. 2013, PINKER et al. 2014).

So steht zum Beispiel für das DCIS bislang kein Parameter zur Verfügung, der eine ausreichend verlässliche Abschätzung der biologischen Bedeutung, insbesondere im Hinblick auf ein mögliches zukünftiges invasives Wachstum, gestatten würde. Es gibt gute Evidenz dafür, dass der MR-Phänotyp für diese Risikokategorisierung von entscheidender Bedeutung sein wird. Derzeit sind international (bedauerlicherweise nicht in Deutschland) prospektive Studien im Gange, die eine solche MR-Phänotypisierung bzw. MR-Phänotyp-basierte Patientenstratifizierung nutzen. So läuft in den USA gerade eine prospektive Studie zur Differentialtherapie des *Low-grade*-DCIS, die das Ziel verfolgt, solche Frauen zu identifizieren, bei denen ein abwartendes Verhalten („active surveillance“) zu rechtfertigen ist – ähnlich wie dies bei Patienten mit invasivem Prostatakarzinom bereits Standard ist (ECOG-ACRIN DCIS 4112: „MRI and OncoType in Breast Cancer Treatment Decision Making“).

Ähnliches ist geplant für den Verzicht einer Nachbestrahlung bei Frauen mit MR-tomographisch definitiv singulärem Mammakarzinom oder DCIS.

3.2.2 Überprüfung des Ansprechens einer Systemtherapie

Sowohl für die konkrete Behandlung der einzelnen Patientin, aber auch grundsätzlich für die Entwicklung von neuen Systemtherapeutika („drug development“), werden nicht-invasive diagnostische Verfahren gebraucht, die in der Lage sind, das Ansprechen („response“) eines Karzinoms auf eine laufende Systemtherapie mit hoher Treffsicherheit und möglichst früh zu ermitteln und idealerweise zu quantifizieren (DANISHAD et al. 2010, KORTEWEG et al. 2011, KUZUKCAN et al. 2012, TOZAKI et al. 2010): für die einzelne Patientin, um im Falle des Nicht-Ansprechens frühestmöglich auf eine andere Systemtherapie zu wechseln; für das „drug development“ insofern, als die Bildgebung Surrogatparameter für das Ansprechen liefern kann. Solche Surrogatparameter können dann im Rahmen sogenannter „adaptive trials“ genutzt werden, d. h. von Studien, bei denen das therapeutische Vorgehen dynamisch an das individuelle Ansprechen der Studienteilnehmer angepasst wird. Herkömmliche Studiendesigns können immer nur jeweils eine Fragestellung nach der anderen sequentiell abarbeiten; adaptive *Trials* können demgegenüber dazu beitragen, die Dauer klinischer Studien zum „drug development“ deutlich abzukürzen. Solche Studien unter Einsatz der multiparametrischen Mamma-MRT sind derzeit in den USA im Gange (ECOG-ACRIN I-SPY Trial, BARKER et al. 2009).

3.2.3 Prädiktion, Prognostik: Kartierung der Tumorheterogenität

Karzinome sind heterogene Gebilde. Im Gegensatz zu der früheren Lehre der rein monoklonalen Proliferation von Malignomen besagen heutige Konzepte, dass Karzinome aus ver-

schiedenen Zellreihen bestehen können, die verschiedene Aufgaben wahrnehmen und eine sehr unterschiedliche Plastizität (Entdifferenzierung und Redifferenzierung) aufweisen. Sogenannte „Tumorstammzellen“ sind mutmaßliche Ursachen für die Resistenzentwicklung von Mammakarzinomen unter Therapie, wie auch die oftmals beobachtete Variabilität des Rezeptorstatus von Karzinomen im Verlauf oder der Variabilität zwischen Primärkarzinomen und ihren Metastasen.

Je „zielgerichteter“, also selektiver, eine Systemtherapie wirkt, desto schmaler wird das jeweilige Wirkungsspektrum – und umso größer wird der Bedarf am Nachweis einer primären biologischen Heterogenität bzw. am frühen Nachweis einer Resistenzentwicklung. Stanzbiopsische Verfahren sind zum einen invasiv; zum anderen ergibt sich das Problem des „sampling errors“. Eine nicht-invasive Bildgebung erfasst dagegen das gesamte Karzinom in seiner jeweiligen Umgebung. Mittels hoch auflösender bzw. spezifischer Rezeptorbildgebung soll es zukünftig möglich sein, eine etwaige Heterogenität von Karzinomen abzubilden. Benötigt werden dafür Hybridsysteme (MR-PET-Systeme) bzw. Magnetresonanztomographen mit hoher Feldstärke, die neue funktionelle Verfahren wie zum Beispiel CEST (*Chemical Exchange Saturation Transfer*) oder MRI-Fingerprinting-Bildgebung gestatten.

Mithin gibt es in der Mammadiagnostik derzeit zwei Forschungs- und Entwicklungsrichtungen. Für die Früherkennung werden drastisch verkürzte, einfache, rasch akquirierbare und beurteilbare Methoden entwickelt. Für die Patientin mit diagnostiziertem Brustkrebs, ihre Behandlungsstratifizierung und das *Response Assessment* werden demgegenüber Techniken der funktionell-onkologischen MRT bzw. auch die kombinierte MR/PET-Hybridbildgebung weiter entwickelt.

4. Probleme und Hindernisse für den Wissenschaftsstandort Deutschland

Aus der deutschen wissenschaftlichen Mammadiagnostik sind in den letzten Jahrzehnten international sichtbare Ergebnisse und immer wieder neue Impulse gekommen. Die aktuellen Rahmenbedingungen benachteiligen jedoch hiesige Wissenschaftler im Vergleich zu ausländischen Gruppen erheblich. Hier sind dringend Anpassungen notwendig, um den internationalen Anschluss nicht zu verlieren. Die folgenden Punkte sind aus Sicht der Autorin wesentlich.

4.1 Implikationen der zentralisierten Früherkennung

Ein bedeutendes strukturelles Problem der universitären Mammadiagnostik ist die Tatsache, dass die Universitätskliniken bzw. die akademische Medizin insgesamt von der Teilnahme am deutschen Mammographie-Screening-Programm mehr oder weniger ausgeschlossen ist. Die Durchführung einer Mammographie zu Früherkennungszwecken ist außerhalb des Mammographie-Screening-Programms explizit untersagt und gilt gar als justitierbarer Tatbestand. Dies gilt auch für universitäre Einrichtungen. Die Ausgliederung sowohl der Früherkennung als auch der Abklärungsdiagnostik aus dem Versorgungsbereich der Universitätsmedizin hat relevante Folgen für Forschung und Weiterbildung; eine angemessene Ausbildung von Fachärzten ist an deutschen Universitäten mit den erforderlichen Mammographiefallzahlen nicht möglich bzw. allenfalls dann, wenn Kooperationen mit den im deutschen Mammographie-Screening-Programm verfassten Privatpraxen eingegangen werden. Gleiches gilt für die Abklärungsdiagnostik. Die umfassende Hegemonialmacht des Mammographie-Screening-Programms führt

dazu, dass auch nur indirekt mammographie-kritische Wissenschaft bzw. screening-kritische Stellungnahmen in Deutschland kaum zu finden sind, da die zum Thema Mammadiagnostik akademisch forschenden Personen in aller Regel keinen direkten Zugang zum Screening-Programm haben und damit in hohem Maße von Zuweisungen aus dem Programm abhängig sind.

Die europäischen Vorbilder, die dem deutschen Mammographie-Screening-Programm Pate standen, kennen diese Schwierigkeiten nicht. Hier sind die Früherkennungsprogramme an den großen Universitätskliniken oder Krebszentren angesiedelt; Wissenschaft und insbesondere auch die Durchführung prospektiver Studien zur Implementierung moderner bildgebender Verfahren zusätzlich zur oder anstelle der Mammographie werden in den Niederlanden und in Großbritannien mit Hochdruck vorangetrieben (z. B. der *DENSE Trial* in den Niederlanden zum systematischen Einsatz der MRT zur Früherkennung bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe, EMAUS et al. 2015). Die Umsetzung solcher Studien ist in Deutschland mangels Verzahnung der Universitäten mit der mammographischen Früherkennung nicht umzusetzen.

Der fehlende Zugang zu Patientinnen mit Mammakarzinom hat dabei nicht nur Bedeutung für die wissenschaftliche Weiterentwicklung der Mammadiagnostik *per se*. Vielmehr nimmt das Mammakarzinom insofern eine Sonderstellung ein, als es eine humane Krebserkrankung darstellt, die dank der Verfügbarkeit bildgebungsgeführter Biopsieverfahren die einzigartige Möglichkeit eröffnet, sämtliche Befunde der Bildgebung gezielt mit den Befunden der modernen Molekularpathologie zu korrelieren und damit zu validieren. Das Mammakarzinom ist damit eines der ganz wenigen – wenn nicht das einzige – *humane* Tumormodell, anhand dessen eine systematische Weiterentwicklung von modernen Verfahren der funktionellen onkologischen Bildgebung insgesamt erfolgen kann.

4.2 Technische Ausstattung der Universitätsmedizin

Ein weiteres strukturelles Problem ist die unzureichende Finanzierung der technischen Ausstattung von Universitätskliniken. Diese ist nach der Föderalismus-Reform keinesfalls durchgehend als „state-of-the-art“ zu bezeichnen; der bestehende, ganz erhebliche und jährlich zunehmende Investitionsstau betrifft nicht nur die baulichen Gegebenheiten, sondern eben auch die geräte-technische Ausstattung. Darunter leiden insbesondere die Disziplinen, die für einen international ausgerichteten Wettbewerb auf die Verfügbarkeit von kontemporären Großgeräten angewiesen sind. Gleichzeitig sind in den letzten Jahren die Vorgaben für eine Zusammenarbeit zwischen den Universitätskliniken und Medizinprodukte-Herstellern erheblich verschärft worden. Die frühere intensive ingenieurwissenschaftlich-medizintechnische und klinische Kooperation – die sowohl die deutsche Radiologie wie auch die deutsche medizintechnische Industrie zu ihren international sichtbaren Erfolgen geführt hat – wird nun mit außerordentlich hohen Hürden belegt und damit faktisch unterbunden. Mithin besteht auch nicht mehr die Möglichkeit, über eine engere wissenschaftliche Kooperation mit einem Hersteller das bestehende Defizit an Investitionsmitteln zumindest teilweise abzufedern. Viele Radiologische Universitätskliniken müssen daher mit einer technischen Ausstattung arbeiten, die bei weitem unter den von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) verabschiedeten Mindestausstattungsmerkmalen liegt.

4.3 Personelle Ausstattung der Universitätsmedizin

Weiteres, verwandtes Problem ist die unzureichende Finanzierung von Forschung und Lehre an den Universitätskliniken. Die heutigen klinischen Leistungsverpflichtungen akademischer

Radiologischer Fachabteilungen, deren Leistungen nach den Vorgaben des Instituts für das Entgeltssystem im Krankenhaus (InEK) kaum angemessen zu fassen ist, wie auch die zunehmende Zahl „nicht-gegenfinanzierter“ Leistungen der Radiologie, wie z. B. die klinischen Befunddemonstrationen oder die für die Radiologie vorgeschriebene Teilnahme an sämtlichen Tumorkonferenzen jedweder Fachrichtung, führt zu einer extremen Leistungsverdichtung im Bereich der Patientenversorgung; notwendige Freiräume für wissenschaftliches Arbeiten bleiben kaum noch. Auch hier muss sich der in der deutschen Universitätsmedizin arbeitende Wissenschaftler einem international entschieden besser ausgestatteten Wettbewerb stellen.

4.4 Forschungsförderung für diagnostische bzw. radiologische Studien

Die großen Forschungsfördereinrichtungen in Deutschland, DFG wie auch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), weisen ein sehr unterschiedliches Förderprofil auf. Jedoch fördert weder die DFG noch das BMBF Studien zur klinischen Evaluation von Verfahren der bildgebenden Diagnostik. Während also in Deutschland die grundsätzlichen Ideen und innovativen Konzepte zur Mammadiagnostik und Früherkennung erarbeitet werden, ist es kaum möglich, eine Finanzierungszusage für die wissenschaftliche Umsetzung solcher neuen Konzepte zu erhalten. Dies ist im onkologisch-therapeutischen Bereich grundsätzlich anders; die pharmazeutische Industrie muss im Rahmen der Zulassungsverfahren neuer Präparate solche randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) durchführen und mithin finanzieren. Für diagnostische Studien steht eine solche Art der Forschungsfinanzierung demgegenüber nicht zur Verfügung. Die fehlende Forschungsförderung betrifft auch das sogenannte *Health Technology Assessment*, d. h. die systematische Überprüfung der Kosteneffektivität der vielfach als „Kostentreiber“ stigmatisierten modernen bildgebenden Verfahren. Da solche Daten seitens der Kostenträger zunehmend und zu Recht gefordert werden, bevor neue bildgebende Verfahren in die Regelversorgung übernommen werden, stehen viele Errungenschaften der modernen bildgebenden Diagnostik wie z. B. die kardiale MRT oder die Mamma-MRT einer breiten Bevölkerung nicht zur Verfügung. Die oftmals wenig differenzierte Kritik an der sogenannten „Apparatemedizin“ trägt ihr Übriges dazu bei, dass als kostenträchtig betrachtete moderne Diagnostik oft erst mit vielen Jahren Verspätung in der Regelversorgung ankommt.

Um der fehlenden Infrastruktur für die Durchführung diagnostischer Multicenter-Studien entgegenzuwirken, wurde in den USA Ende der 1990er Jahre das *American College of Radiology Imaging Network* (ACRIN) gegründet, eine kooperative Gruppe aus dem *American College of Radiology* (ACR) und dem *National Cancer Institute* (NCI). Unter der Ägide von ACRIN – kürzlich fusioniert mit der onkologisch-therapeutisch ausgerichteten ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) – sind in den vergangenen Jahren viele große prospektive Multicenter-Studien zum klinischen Einsatz neuer bildgebender Verfahren durchgeführt worden. Dazu gehört z. B. der *DMIST Trial* (*Digital Mammography Screening Trial*), die ACRIN-Studien 6883 und 6884 („MR imaging of the breast prior to biopsy“ und „MRI screening for high risk women“), die ACRIN-Studie 6666 („Systematic breast ultrasound screening trial“), die ACRIN-Studie 6667 („Contralateral breast MRI screening in women with recently diagnosed breast cancer“) und viele weitere (BLUEMKE et al. 2004, PISANO et al. 2005, BERG et al. 2009, 2012, LEHMAN et al. 2007). Seit der Fusionierung mit ECOG werden nun auch Studien aufgesetzt, die moderne Konzepte zur Risikostratifizierung mittels moderner funktioneller Bildgebung bei onkologischen Patienten aufgreifen wie z. B. der *ECOG-ACRIN DCIS 4112 Trial* („MRI and oncotype in breast cancer treatment decision making“). Die

zeitgemäße Organisationsstruktur und die angemessene Finanzierung der Infrastruktur von ACRIN ermöglicht es, eine Datenqualität vorzulegen, die für deutsche Wissenschaftler für Diagnostikstudien schlicht unerreichbar ist. Die Förderung eines Projekts durch ACRIN ist hoch kompetitiv und durchläuft ein standardisiertes, aufwändiges Begutachtungsverfahren. Eine Förderung durch ACRIN steht grundsätzlich auch nicht-amerikanischen Wissenschaftlern offen; mehrere Studien der Autorin sind von ACRIN gefördert worden. Unter Federführung der Autorin wird ECOG/ACRIN in Kürze nun auch die erste Multicenter-Studie zum prospektiven Einsatz der „Abbreviated Breast MRI“ zur Früherkennung im Vergleich zur Digitalen Brust-Tomosynthese starten.

Eine Einrichtung wie ACRIN wird in Deutschland dringend benötigt, um eine sach- und fachgerechte klinische Prüfung von *diagnostischen* Studien sowie auch für *interventionell-radiologische* Therapiestudien in Deutschland zu ermöglichen, um Daten für die und an der deutsche(n) Bevölkerung, zu erheben – wie auch um langfristig wissenschaftlich international konkurrenzfähig zu bleiben.

Literatur

- BAE, M. S., PARK, S. Y., SONG, S. E., KIM, W. H., LEE, S. H., HAN, W., PARK, I. A., NOH, D. Y., and MOON, W. K.: Heterogeneity of triple-negative breast cancer: mammographic, US, and MR imaging features according to androgen receptor expression. *Eur. Radiol.* 25/2, 419–27 (2015)
- BARKER, A. D., SIGMAN, C. C., KELLOFF, G. J., HYLTON, N. M., BERRY, D. A., and ESSERMAN, L. J.: I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 86/1, 97–100 (2009)
- BERG, W. A., BLUME, J. D., CORMACK, J. B., MENDELSON, E. B., LEHRER, D., BÖHM-VÉLEZ, M., PISANO, E. D., JONG, R. A., EVANS, W. P., MORTON, M. J., MAHONEY, M. C., LARSEN, L. H., BARR, R. G., FARRIA, D. M., MARQUES, H. S., BOPARAI, K., and *ACRIN 6666 Investigators*: Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 299/18, 2151–2163; doi: 10.1001/jama.299.18.2151 (2008)
- BERG, W. A., ZHANG, Z., LEHRER, D., JONG, R. A., PISANO, E. D., BARR, R. G., BÖHM-VÉLEZ, M., MAHONEY, M. C., EVANS, W. P. 3rd, LARSEN, L. H., MORTON, M. J., MENDELSON, E. B., FARRIA, D. M., CORMACK, J. B., MARQUES, H. S., ADAMS, A., YEH, N. M., GABRIELLI, G., and *ACRIN 6666 Investigators*: Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 307, 1394–1404 (2012)
- BERTOS, N. R., and PARK, M.: Breast cancer – one term, many entities? *J. Clin. Invest.* 121/10, 3789–3796 (2011)
- BLUEMKE, D. A., GATSONIS, C. A., CHEN, M. H., DEANGELIS, G. A., DEBRUHL, N., HARMS, S., HEYWANG-KÖBRUNNER, S. H., HYLTON, N., KUHL, C. K., LEHMAN, C., PISANO, E. D., CAUSER, P., SCHNITT, S. J., SMAZAL, S. F., STELLING, C. B., WEATHERALL, P. T., and SCHNALL, M. D.: Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 292, 2735–2742 (2004)
- BOCK, K., HEYWANG-KÖBRUNNER, S., REGITZ-JEDERMANN, L., HECHT, G., und KÄÄB-SANYAL, V.: Mammographie Screening in Deutschland. Aktuelle Ergebnisse und zukünftige Herausforderungen. *Radiologe* 54, 205–210 (2014)
- BOYD, N. F., GUO, H., MARTIN, L. J., SUN, L., STONE, J., FISHELL, E., JONG, R. A., HISLOP, G., CHIARELLI, A., MINKIN, S., and YAFFE, M. J.: Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *New Engl. J. Med.* 356, 227–236 (2007)
- BRENTON, J. D., CAREY, L. A., AHMED, A. A., and CALDAS, C.: Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J. Clin. Oncol.* 23/29, 7350–7360 (2005)
- DANISHAD, K. K., SHARMA, U., SAH, R. G., SEENU, V., PARSHAD, R., and JAGANNATHAN, N. R.: Assessment of therapeutic response of locally advanced breast cancer (LABC) patients undergoing neoadjuvant chemotherapy (NACT) monitored using sequential magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI). *NMR Biomed.* 23, 233–241 (2010)
- DE FELICE, C., CIPOLLA, V., GUERRIERI, D., SANTUCCI, D., MUSELLA, A., PORFIRI, L. M., and MEGGIORINI, M. L.: Apparent diffusion coefficient on 3.0 Tesla magnetic resonance imaging and prognostic factors in breast cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 35/4, 408–414 (2014)

- EMAUS, M. J., BAKKER, M. F., PEETERS, P. H., LOO, C. E., MANN, R. M., JONG, M., DE, DE, BISSCHOPS, R. H., VELTMAN, J., DUVIVIER, K. M., LOBBES, M. B., PIJNAPPEL, R. M., KARSEMMEIJER, N., KONING, H. J. DE, VAN DEN BOSCH, M. A., MONNINKHOF, E. M., MALI, W. P., VELDHUIS, W. B., and VAN GILS, C. H.: MR Imaging as an additional screening modality for the detection of breast cancer in women aged 50–75 years with extremely dense breasts: The DENSE Trial study design. *Radiology* 277, 527–537 (2015)
- ETZIONI, R., XIA, J., HUBBARD, R., WEISS, N. S., and GULATI, R.: A reality check for overdiagnosis estimates associated with breast cancer screening. *J. Natl. Cancer Inst.* 106/12, pii: dju315 (2014)
- FRIEDEWALD, S. M., RAFFERTY, E. A., ROSE, S. L., DURAND, M. A., PLECHA, D. M., GREENBERG, J. S., HAYES, M. K., COPIT, D. S., CARLSON, K. L., CINK, T. M., BARKE, L. D., GREER, L. N., MILLER, D. P., and CONANT, E. F.: Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 311, 2499–2507 (2014)
- GIULIANO, A. E., HUNT, K. K., BALLMAN, K. V., BEITSCH, P. D., WHITWORTH, P. W., BLUMENCRANZ, P. W., LEITCH, A. M., SAHA, S., MCCALL, L. M., and MORROW, M.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305/6, 569–575 (2011)
- HABBEMA, J. D., VAN OORTMARSEN, G. J., and VAN PUTTEN, D. J.: An analysis of survival differences between clinically and screen-detected cancer patients. *Stat. Med.* 2, 279–285 (1983)
- JAGANNATHAN, N. R., KUMAR, M., and SEENU, V.: Evaluation of total choline from in-vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Br. J. Cancer* 84, 1016–1022 (2001)
- KIM, J. Y., KIM, S. H., KIM, Y. J., KANG, B. J., AN, Y. Y., LEE, A. W., SONG, B. J., PARK, Y. S., and LEE, H. B.: Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magn. Reson. Imaging* 33/1, 72–80 (2015)
- KOO, H. R., CHO, N., SONG, I. C., KIM, H., CHANG, J. M., YI, A., YUN, B. L., and MOON, W. K.: Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers. *J. Magn. Reson. Imaging* 36/1, 145–151 (2012)
- KORTEWEG, M. A., VELDHUIS, W. B., VISSER, F., LUIJTEN, P. R., MALI, W. P., VAN DIEST, P. J., VAN DEN BOSCH, M. A., and KLUMP, D. J.: Feasibility of 7 Tesla breast magnetic resonance imaging determination of intrinsic sensitivity and high-resolution magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, and (1)H-magnetic resonance spectroscopy of breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Invest. Radiol.* 46/6, 370–376 (2011)
- KRIEGE, M., BREKELMANS, C. T., BOETES, C., BESNARD, P. E., ZONDERLAND, H. M., OBDEIJN, I. M., MANOLIU, R. A., KOK, T., PETERSE, H., TILANUS-LINTHORST, M. M., MULLER, S. H., MEIJER, S., OOSTERWIJK, J. C., BEEB, L. V., TOLLENAAR, R. A., KONING, H. J. DE, RUTGERS, E. J., and KLIJN, J. G., and *Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group*: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *New Engl. J. Med.* 35, 427–437 (2004)
- KUHL, C.: The current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 244, 672–691 (2007)
- KUHL, C. K.: The “coming of age” of nonmammographic screening for breast cancer. *JAMA* 299, 2203–2205 (2008)
- KUHL, C. K.: Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images? *Radiology* 253, 281–283 (2009)
- KUHL, C. K.: The changing world of breast cancer: A radiologist’s perspective. *Invest. Radiol.* 50, 615–628 (2015)
- KUHL, C. K., SCHMUTZLER, R. K., LEUTNER, C. C., KEMPE, A., WARDELMANN, E., HOCKE, A., MARINGA, M., PFEIFER, U., KREBS, D., and SCHILD, H. H.: Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 215, 267–279 (2000)
- KUHL, C. K., SCHRADING, S., BIELING, H. B., WARDELMANN, E., LEUTNER, C. C., KOENIG, R., KUHN, W., and SCHILD, H. H.: MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 370, 485–492 (2007)
- KUHL, C. K., SCHRADING, S., LEUTNER, C. C., MORAKKABATI-SPITZ, N., WARDELMANN, E., FIMMERS, R., KUHN, W., and SCHILD, H. H.: Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 23, 8469–8476 (2005)
- KUHL, C. K., SCHRADING, S., STROBEL, K., SCHILD, H. H., HILGERS, R. D., and BIELING, H. B.: Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection – a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J. Clin. Oncol.* 32, 2304–2310 (2014)
- KUHL, C., WEIGEL, S., SCHRADING, S., ARAND, B., BIELING, H., KÖNIG, R., TOMBACH, B., LEUTNER, C., RIEBERBRAMBS, A., NORDHOFF, D., HEINDEL, W., REISER, M., and SCHILD, H. H.: Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J. Clin. Oncol.* 28, 1450–1457 (2010)
- KUZUCAN, A., CHEN, J. H., BAHRI, S., MEHTA, R. S., CARPENTER, P. M., FU, P. T., YU, H. J., HSIANG, D. J. B., LANE, K. T., BUTLER, J. A., FEIG, S. A., and MIN-YING, Su.: Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for assessing tumor response in patients with HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy is associated with molecular biomarker profile. *Clin. Breast Cancer* 12/2, 110–118 (2012)

- LEACH, M. O., BOGGIS, C. R., DIXON, A. K., EASTON, D. F., EELES, R. A., EVANS, D. G., GILBERT, F. J., GRIEBSCHE, I., HOFF, R. J., KESSAR, P., LAKHANI, S. R., MOSS, S. M., NERURKAR, A., PADHANI, A. R., POINTON, L. J., THOMPSON, D., WARREN, R. M., and *MARIBS Study Group*: Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 365/9473, 1769–1778 (2005)
- LEHMAN, C. D., GATSONIS, C., KUHL, C. K., HENDRICK, R. E., PISANO, E. D., HANNA, L., PEACOCK, S., SMAZAL, S. F., MAKI, D. D., JULIAN, T. B., DEPERI, E. R., BLUEMKE, D. A., SCHNALL, M. D., and *ACRIN Trial 6667 Investigators Group*: MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *New Engl. J. Med.* 356, 1295–1303 (2007)
- LIU, M., GUO, X., WANG, S., JIN, M., WANG, Y., LI, J., and LIU, J.: BOLD-MRI of breast invasive ductal carcinoma: correlation of R2* value and the expression of HIF-1 alpha. *Eur. Radiol.* 23/12, 3221–3227 (2013)
- MORRIS, E. A., LIBERMAN, L., BALLON, D. J., ROBSON, M., ABRAMSON, A. F., HEERDT, A., and DERSHAW, D. D.: MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *Amer. J. Roentgenol.* 181, 619–626 (2003)
- NORUM, J. H., ANDERSEN, K., and SORLIE, T.: Lessons learned from the intrinsic subtypes of breast cancer in the quest for precision therapy. *Br. J. Surg.* 101/8, 925–938 (2014)
- PACI, E., BROEDERS, M., HOFVIND, S., PULITI, D., DUFFY, S. W., and *EUROSCREEN Working Group*: European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 23, 1159–1163 (2014)
- PINKER, K., BOGNER, W., BALTZER, P., GRUBER, S., BICKEL, H., BRUECK, B., TRATTNIG, S., WEBER, M., DUBSKY, P., BAGO-HORVATH, Z., BARTSCH, R., and HELBICH, T. H.: Improved diagnostic accuracy with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, and 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Invest. Radiol.* 49/6, 421–430 (2014)
- PISANO, E. D., GATSONIS, C., HENDRICK, E., YAFFE, M., BAUM, J. K., ACHARYYA, S., CONANT, E. F., FAJARDO, L. L., BASSETT, L., D'ORSI, C., JONG, R., REBNER, M., and *Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group*: Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *New Engl. J. Med.* 353, 1773–1783 (2005)
- PULITI, D., DUFFY, S. W., MICCINESI, G., KONING, H. DE, LYNGE, E., ZAPPA, M., PACI, E., and *EUROSCREEN Working Group*: Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J. Med. Screen.* 19, Suppl. 1, 42–56 (2012)
- REA, D., TOMLINS, A., and FRANCIS, A.: Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? *Eur. J. Surg. Oncol.* 39, 924–930 (2013)
- REISER, M.: Positionspapier der Deutschen Röntgengesellschaft zum Mammographie-Screening. *Deutsche Röntgengesellschaft* 2007
- RHODES, D. J., RADECKI BREITKOPF, C., ZIEGENFUSS, J. Y., JENKINS, S. M., and VACHON, C. M.: Awareness of breast density and its impact on breast cancer detection and risk. *J. Clin. Oncol.* 33, 1143–1150 (2015)
- RIEDL, C. C., LUFT, N., BERNHART, C., WEBER, M., BERNATHOVA, M., TEA, M. K., RUDAS, M., SINGER, C. F., and HELBICH, T. H.: Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J. Clin. Oncol.* 33, 1128–1135 (2015)
- SARDANELLI, F., PODO, F., SANTORO, F., MANOUKIAN, S., BERGONZI, S., TRECATE, G., VERGNAGHI, D., FEDERICO, M., CORTESI, L., CORCIONE, S., MORASSUT, S., DI MAGGIO, C., CILOTTI, A., MARTINCICH, L., CALABRESE, M., ZUIANI, C., PREDI, L., BONANNI, B., CARBONARO, L. A., CONTEGIACOMO, A., PANIZZA, P., DI CESARE, E., SAVARESE, A., CRECCO, M., TURCHETTI, D., TONUTTI, M., BELLI, P., MASCHIO, A. D., and *High Breast Cancer Risk Italian 1 (HIBCRIT-1) Study*: Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest. Radiol.* 46/2, 94–105 (2011)
- SCHRADING, S., and KUHL, C. K.: Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 246, 58–70 (2008)
- SCHRADING, S., and KUHL, C. K.: MR-guided large-volume vacuum-assisted breast biopsy (MRg-VALB): Results and clinical implications. (Zur Publikation eingereicht)
- SHWARTZ, M.: Estimates of lead time and length bias in a breast cancer screening program. *Cancer* 46/4, 844–851 (1980)
- TOZAKI, M., OYAMA, Y., and FUKUMA, E.: Preliminary study of early response to neoadjuvant chemotherapy after the first cycle in breast cancer: comparison of 1H magnetic resonance spectroscopy with diffusion magnetic resonance imaging. *Jpn. J. Radiol.* 28, 101–109 (2010)

- URBAN, J. A., and BAKER, H. W.: Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph-node chain; a new procedure for primary operable cancer of the breast. *Cancer* 5/5, 992–1008 (1952)
- WANG-LOPEZ, Q., CHALABI, N., ABRIAL, C., RADOSEVIC-ROBIN, N., DURANDO, X., MOURET-REYNIER, M. A., BEN-MAMMAR, K. E., KULLAB, S., BAHADOOR, M., CHOLLET, P., PENAULT-LLORCA, F., and NABHOLTZ, J. M.: Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 95/1, 88–104 (2015)
- WARNER, E., PLEWES, D. B., HILL, K. A., CAUSER, P. A., ŽUBOVITS, J. T., JONG, R. A., CUTRARA, M. R., DEBOER, G., YAFFE, M. J., MESSNER, S. J., MESCHINO, W. S., PIRON, C. A., and NAROD, S. A.: Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 292, 1317–1325 (2004)

Prof. Dr. med. Christiane Katharina KUHLE
Direktorin der Klinik für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie an der RWTH Aachen
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 241 8088522
Fax: +49 241 8082411
E-Mail: ckuhl@ukaachen.de

Prostatakarzinom

Heinz-Peter SCHLEMMER (Heidelberg)

Zusammenfassung

Prostatakrebs ist mittlerweile die häufigste Krebserkrankung bei Männern in den Industrieländern mit entsprechend hohen medizinischen und sozio-ökonomischen Auswirkungen. Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung, aber mögliche Überdiagnosen und Übertherapien werden befürchtet. Der herkömmliche Weg zur Diagnose und individuellen Behandlungsentscheidungen beruht auf dem PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Serumspiegel und dem pathologischen Gleason-Score, der auf systematischen TRUS¹-Biopsie-Proben basiert. Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (MRT) ist erwiesenermaßen das derzeit genaueste bildgebende Verfahren zum Nachweis eines Prostatakarzinoms, zur Charakterisierung der individuellen Aggressivität, zur Führung der Biopsienadel zu dem aggressivsten Tumoranteil sowie für das lokale Staging. Metastasen in Lymphknoten und Knochen werden am genauesten mit der Positronenemissionstomographie (PET)-Bildgebung unter Verwendung des neuen Radiotracer PSMA² detektiert. Die Bildinformationen von MRT und PET unterstützen wesentlich eine individualisierte Patientenbehandlung durch eine Verbesserung der Diagnostik, durch eine sicherere Auswahl, Planung und Führung der Therapie, durch eine genauere Überwachung von Tumorgröße und -aggressivität bei primär aktiver Überwachung sowie durch eine verbesserte und frühere Erkennung von Rezidiven.

Abstract

Prostate cancer has become the most frequent cancer in men in the industrialized countries with according high medical and socio-economic impact. Various treatment options are available, although possible overdiagnosis and overtreatment are feared. The conventional way of establishing the diagnosis and making individual treatment decisions relies on the PSA serum level and the pathologic Gleason score established from systematic TRUS¹ biopsy samples. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) has been proven to be the most accurate imaging method for detecting cancer, characterizing its aggressiveness, guiding the biopsy needle to the most aggressive tumour part as well as for local staging. Distant metastases in lymph nodes and bone can be detected most accurately with Positron Emission Tomography (PET) imaging using the new radiotracer PSMA². Imaging information from MRI and PET improves individualized patient care by making improved diagnosis with more confidence, by better selection, planning and guidance of therapy, by improved monitoring of tumour size and aggressiveness in case of active surveillance and by improved and earlier detection of recurrences.

Das Prostatakarzinom ist einstweilen der häufigste Tumor der westlichen Welt. Es ist auffällig, dass die höchsten Inzidenzen in den Industrieländern zu verzeichnen sind, zu denen auch Australien und Neuseeland gehören. Migrationsstudien zeigen, dass bei Wanderungen aus Niedriginzidenz- in Hochinzidenzregionen die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, innerhalb einer einzigen Generation ansteigt. Interessanterweise ist in Singapur eine deutlich höhere Erkrankungsrate an Prostatakarzinom im Vergleich zu den

1 TRUS – Transrektaler Ultraschall (*Transrectal ultrasound*).

2 PSMA – Prostata-spezifisches Membranantigen (*Prostate Specific Membrane Antigen*).

asiatischen Nachbarn wie Malaysia, China und Indien zu verzeichnen. Sie ist aber noch deutlich niedriger als in den USA.

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des älteren Mannes. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem 55. Lebensjahr steil an und erreicht das Maximum ungefähr im 70. Lebensjahr. In Deutschland wird derzeit bei etwa 70 000 Männern pro Jahr ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Prostatakrebs steht damit vor dem Dickdarmkrebs und dem Lungenkrebs an der Spitze der Krebsneuerkrankungen. Genaue ursächliche Faktoren sind aber nicht bekannt, weshalb eine Prävention auch nicht möglich ist. Das Prostatakarzinom zeichnet sich durch eine hohe Variabilität der Aggressivität aus. Mit dem Begriff *Prostatakarzinom* wird ein Bündel von Erkrankungen zusammengefasst, das das gesamte Spektrum von den langsam wachsenden bis zu den hoch aggressiven Tumoren einschließt. Der Tumor kann so langsam wachsen, dass er innerhalb der Lebensspanne des Mannes nie zu Symptomen führen wird. Andererseits gibt es auch Karzinome, die innerhalb von wenigen Monaten metastasieren. Dringend benötigt werden daher prognostische Faktoren, d. h. Entscheidungshilfen, ob es sich bei dem Karzinom um ein aggressives behandlungsbedürftiges oder langsam wachsendes, ungefährliches Karzinom handelt. Seit den 1970er Jahren hat sich die Häufigkeit des Prostatakarzinoms etwa verdreifacht, währenddessen die Sterblichkeit im Mittel nur leicht gesunken ist. Das stellt die Problematik der sogenannten Überdiagnose und Überbehandlung heraus. In dem Zusammenhang wird auch das PSA³-Screening sehr kontrovers diskutiert, da möglicherweise viele der langsam wachsenden Tumoren detektiert werden. Die Aggressivität des Prostatakarzinoms wird mit dem sogenannten Gleason-Score eingestuft. Dieser, vor 50 Jahren von Donald F. GLEASON eingeführte, Score basiert auf gewebearchitektonischen Mustern, die vom Pathologen bei der mikroskopischen Betrachtung klassifiziert werden. Die Aggressivität wird dabei auf einer Skala von eins bis fünf eingestuft. Der gesamte Gleason-Score ergibt sich aus der Summe von zwei Zahlen, wobei die erste Zahl das häufigste Muster und die zweite Zahl das zweithäufigste Muster angibt.

Die Therapieentscheidung basiert auf dem PSA sowie dem pathologischen Grading mit dem sogenannten Gleason-Score. Hierbei ist problematisch, dass das PSA zwar ein hochempfindlicher, dafür aber sehr unspezifischer Tumormarker ist, d. h. dass erhöhtes PSA auch bei gutartigen Prostatahyperplasien sowie bei -entzündungen vorkommen kann. Weiterhin sind etwa 20% der Prostatakarzinome PSA-negativ. Zudem ist die histopathologische Einstufung nach GLEASON abhängig von der Genauigkeit der Gewebeentnahme bei der Biopsie, die unpräzise ist, da nur systematisch und durch Ultraschall geführt.

Das Prostatakarzinom stellt damit eine große medizinische und sozio-ökonomische Herausforderung dar. Der Patient und sein Urologe sind mit vielen Fragen konfrontiert, für die es nur wenige objektive Entscheidungskriterien gibt. Ob der PSA-Test überhaupt durchgeführt werden soll, ist wegen seiner geringen Spezifität sogar fragwürdig. In den USA wird er einstweilen nicht mehr empfohlen. Sollte der Verdacht auf Prostatakarzinom im Raum stehen, so ist die Frage, ob eine Bildgebungsuntersuchung durchgeführt werden soll. Ob dies ein Ultraschall (US), eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Positronenemissionstomographie (PET) in Verbindung mit Computertomographie (PET/CT) oder ein MRT (PET/MRT) sein sollte, ist derzeit nicht abschließend geklärt. Die endgültige Diagnose wird durch den Pathologen auf Grundlage des entnommenen Gewebematerials der Prostatabiopsie entschieden. Ob diese alleine nach einem systematischen Verfahren mit dem Ultraschall oder gezielt und MRT-gesteuert

3 PSA – Prostataspezifisches Antigen.

durchgeführt werden soll, ist derzeit Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen. Ob nach der Diagnosestellung eine radikale Prostatektomie, eventuell roboterassistiert, oder eine Strahlentherapie durchgeführt werden sollte, ist bei den glücklicherweise häufig früh diagnostizierten und damit lokal begrenzten Tumoren schwer zu entscheiden. Neuerdings werden sogenannte fokale Therapieverfahren angewendet, die entweder mit HIFU⁴, mit Laser oder mit Kälte (Kryotherapie) arbeiten. Bei frühen Stadien von niedrig-aggressiven und kleinen Tumoren wird auch das Konzept der aktiven Überwachung (*Active Surveillance*) propagiert. Hierbei wird der Patient jedes Jahr erneut biopsiert, um die biologische Entwicklung des Tumors zu beobachten. Bei allen Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen spielen Aspekte der medizinischen Kosten eine große Rolle.

Für eine bessere Entscheidungsfindung bei der Früherkennung und Behandlung des Prostatakarzinoms spielt die Bildgebung eine wesentliche Rolle. Sie dient einerseits der Lokalisation möglicher Karzinomherde in der Prostata und andererseits der Messung sogenannter Biomarker, um die Aggressivität dieser Herdbefunde einzustufen. Weiterhin müssen diese eindeutig für die zielgenaue Biopsie lokalisiert werden, wobei die Steuerung der Biopsienadel selbst auch bildgebungsgesteuert durchgeführt wird. Nach der endgültigen pathologischen Diagnose eines Prostatakarzinoms ist für die genaue Planung der Therapie die exakte Bildinformation über die Ausdehnung des Tumors innerhalb der Prostata sowie über die Prostatagrenzen hinweg erforderlich.

Die sogenannte multiparametrische MRT ist das derzeit empfindlichste bildgebende Verfahren zur Detektion karzinomsuspekter Herde sowie zur Beurteilung von deren prognostischer Bedeutung. Der Name *multiparametrisch* rührt daher, dass in dieser Untersuchung mehrere Bildgebungsparameter erfasst werden: Zum einen vorwiegend morphologische Kriterien, d. h. anatomische Veränderungen innerhalb der Prostata, zum anderen Informationen über die Durchblutung, die Zelldichte sowie den Membranstoffwechsel. Die Durchblutung (Perfusion) wird mit der kontrastmittelunterstützten, dynamischen MRT dargestellt, die Zelldichte mit der diffusionsgewichteten MRT und der Membranstoffwechsel mit der MR-Spektroskopie oder MR-spektroskopischen Bildgebung. Die Empfindlichkeit des sogenannten multiparametrischen Verfahrens liegt hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität bei etwa 80%, wie in mehreren Metaanalysen dargelegt wurde. Wesentlich ist dabei zudem, dass die multiparametrische Methode es ermöglicht, biologische Eigenschaften von Tumoren zu erfassen. Diese bestehen einerseits aus den Krebszellen selbst, andererseits aber auch aus dem sogenannten Mikro-Environment, das sich aus dem gesamten interstitiellen Gewebe mit Gefäßen, Immunzellen und vielen nicht-zellulären Bestandteilen zusammensetzt. Mit der dynamischen MRT lassen sich Aussagen über die Neo-Angiogenese, d. h. die Tumorgefäße, mit der diffusionsgewichteten MRT über das Ausmaß der Dichte der Tumorzellen sowie mit der MR-Spektroskopie über das Ausmaß der Zellteilung machen. Das multiparametrische Verfahren ermöglicht es damit, Tumorherde nicht nur in Abhängigkeit von ihrer Größe, sondern auch ihrer Aggressivität darzustellen. Aggressivere Tumoren können bereits bei einem kleinen Durchmesser erkannt werden, weniger aggressive Tumoren erst bei einem größeren Durchmesser. Sehr kleine Tumoren und wenig aggressive Tumoren können sich manchmal von entzündlichen Veränderungen nur schwer unterscheiden lassen.

Mehrere Studien belegen derzeit, dass die Diagnostik eines Prostatakarzinoms auf Grundlage einer multiparametrischen MRT genauer durchgeführt werden kann. Eine Zusammen-

4 HIFU – Hochintensiver Fokussierter Ultraschall.

fassung der sich hieraus ergebenden Möglichkeiten geben aus urologischer Perspektive AHMED et al. (2009) und aus radiologischer Perspektive MURPHY et al. (2013). Für die bildgebungsgesteuerte Biopsie gibt es verschiedene Verfahren. Zunächst die sogenannte MR-gesteuerte Biopsie, wobei der Patient innerhalb des Magnetresonanztomographen biopsiert wird. Weiterhin gibt es die Verfahren mit MR- und Ultraschall-Bildfusion. Hierbei wird bei dem Patienten zunächst eine multiparametrische MRT durchgeführt und deren Bilder an das Ultraschallsystem der Biopsieeinheit transferiert. Der Patient erhält dann die herkömmliche transrektale Ultraschall-gesteuerte Prostatabiopsie, bei der den Ultraschallbildern die MR-Bilder überlagert werden. Damit kann der Urologe die Biopsie wie üblich mit dem Ultraschallgerät durchführen, erhält dabei aber die Information über die Tumorlokalisation durch computerunterstützte Überlagerung der MR-Bilder. Die Biopsie kann über zwei verschiedene Zugangswege erfolgen, entweder transrektal über den Enddarm oder zum anderen transperineal über den Damm. Bei der MR/US-bildfusionsgesteuerten Biopsie werden nachweislich mehr aggressive Herde und weniger niedrig aggressive Herde detektiert, d. h. dass das Verfahren die behandlungsbedürftigen Tumorherde gezielter erkennt. VALERIO et al. (2015) geben einen Überblick über die derzeit angewandten Verfahren. Offen ist derzeit aber noch, ob mit diesen Verfahren für die Diagnose auch weniger Biopsiezylinder entnommen werden müssen, denn kleinste Tumorzellnester entgehen der Darstellung mittels MRT. Ob diese kleinsten Herde allerdings therapeutisch relevant sind, ist derzeit nicht sicher geklärt. Das Verfahren der multiparametrischen MRT wird weiterhin auch erfolgreich bei der *Active Surveillance* eingesetzt: wenn innerhalb des Beobachtungszeitraums keine relevanten Veränderungen der Bildgebungsparameter festgestellt werden, so ist auch keine Zunahme der Tumoraggressivität im Verlauf zu erwarten. Umgekehrt können diejenigen Herde, die eine Befundverschlechterung aufweisen, gezielt biopsiert werden.

Wichtig ist zu erwähnen, dass die MRT deutliche Limitationen hinsichtlich der Früherkennung der Metastasierung aufweist. Die Positronenemissionstomographie mit spezifischen molekularen Sonden ist das empfindlichste Verfahren, kleinere Lymphknoten- und Knochenmetastasen frühzeitig zu erkennen. Als Sonden kommen sogenannte Radiotracer hier zum Einsatz. Der häufigste in der Vergangenheit verwandte Tracer war das ^{11}C -Cholin. Seit wenigen Jahren kommt ein neuer Radiotracer, das sogenannte PSMA, markiert mit Ga^{68} , zum Einsatz. Dieser Radiotracer ist derzeit die empfindlichste molekulare Sonde zur Detektion von Fernmetastasen. Die Kombination der multiparametrischen MRT und der PET lässt sich in den neuen Hybridgeräten der simultanen PET/MR durchführen. Unabhängig von Überlegungen hinsichtlich der praktischen Durchführbarkeit (Verfügbarkeit, Wirtschaftlichkeit) stellt jedoch ein PSMA-PET/MR das derzeit empfindlichste Verfahren zur Detektion und Ausbreitungsdiagnostik eines Prostatakarzinoms zur Verfügung. VARGAS et al. (2015) gibt eine Übersicht über die derzeitigen Möglichkeiten der PSMA-PET.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die multiparametrische MRT das derzeit empfindlichste Verfahren zur Detektion und Charakterisierung karzinomsuspekter Herdbefunde in der Prostata ist. Es ermöglicht die Detektion der sogenannten „Dominant Intraprostatic Lesion“, d. h. der aggressivsten Tumorherde, bei den meist multifokalen und biologisch-heterogenen Tumoren. Diese Tumoranteile stellen die klinisch relevante „Spitze des Eisberges“ dar, die die weitere Therapiestrategie bestimmen und die daher sicher von der Biopsienadel für die pathologische Beurteilung erfasst werden müssen. Zudem ist die multiparametrische MRT das derzeit empfindlichste Verfahren für das lokale Staging, d. h. für die Erfassung der Tumorgröße und der Tumorausbreitung über die Prostataberandung hinweg in das peripro-

statische Gewebe und/oder die Samenblasen. Die bildgebende Methode ermöglicht damit eine Verbesserung der transrektalen bzw. transperinealen Biopsieführung, entweder direkt MR-gesteuert oder TRUS-gesteuert unter Zuhilfenahme einer Ultraschall/MR-Bildfusion. Für die Planung einer Operation (radikalen Prostatektomie), einer Strahlentherapie oder einer fokalen Therapie (z. B. HIFU) ist diese Bildgebung eine wichtige Grundlage. Sie wird auch weiterhin für Verlaufskontrollen bei der *Active Surveillance* eingesetzt. Die klinische Notwendigkeit der Bildgebungsmethode schlägt sich in dem zunehmenden wissenschaftlichen Interesse an der MRT der Prostata nieder. Die Anzahl der Publikationen hat sich seit Mitte der 1990er Jahre etwa verzehnfacht. Die Detektion von Fernmetastasen sowie die Rezidivdiagnostik nach erfolgter Therapie ist jedoch die Domäne der PET/CT oder PET/MRT, wobei der derzeit empfindlichste verfügbare Radiotracer das PSMA ist.

Literatur

- AHMED, H. U., KIRKHAM, A., ARYA, M., ILLING, R., FREEMAN, A., ALLEN, C., and EMBERTON, M.: Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nature Rev. Clin. Oncol.* 6/4, 197–206 (2009)
- MURPHY, G., HAIDER, M., GHAI, S., and SREEHARSHA, B.: The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Amer. J. Roentgenol.* 201/6, 1229–1238 (2013)
- VALERIO, M., DONALDSON, I., EMBERTON, M., EHDAIE, B., HADASCHIK, B. A., MARKS, L. S., MOZER, P., RAS-TINEHAD, A. R., and AHMED, H. U.: Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: A systematic review. *Eur. Urol.* 68/1, 8–19 (2014)
- VARGAS, H. A., GRIMM, J. F., DONATI, O., SALA, E., and HRICAK, H.: Molecular imaging of prostate cancer: translating molecular biology approaches into the clinical realm. *Eur. Radiol.* 25/5, 1294–1302 (2015)

Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Heinz-Peter SCHLEMMER
 Leiter der Abteilung Radiologie (E010)
 Sprecher des Forschungsschwerpunktes Bildgebung und Radioonkologie
 Deutsches Krebsforschungszentrum
 Stiftung des öffentlichen Rechts
 Im Neuenheimer Feld 280
 69120 Heidelberg
 Bundesrepublik Deutschland
 Tel: +49 6221 422563
 Fax: +49 6221 422557
 E-Mail: h.schlemmer@dkfz.de
 www.dkfz.de

Vision and Diabetes

Leopoldina-Symposium in Zusammenarbeit mit der Universität Rostock und der Universität Leipzig
unter der Schirmherrschaft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)

Nova Acta Leopoldina N. F. Bd. 119, Nr. 401

Herausgegeben von Rudolf F. GUTHOFF (Rostock) und Peter WIEDEMANN (Leipzig)

(2014, 220 Seiten, 71 Abbildungen, 12 Tabellen, 23,95 Euro, ISBN 978-3-8047-3271-1)

Schätzungen gehen von ca. 285 Mio. Diabetikern (2010) weltweit aus. Davon haben 90 % Typ-II-Diabetes. Die Zahl der Betroffenen wird zukünftig, vor allem in Asien und Afrika, rasch weiter steigen. Zu den wichtigsten Komplikationen des Diabetes gehören Augenerkrankungen. Der Band analysiert die wissenschaftlichen Schnittstellen zwischen Endokrinologie und Augenheilkunde, um Ansätze für ein noch besseres Zusammenwirken von Diabetologen und Ophthalmologen aufzufinden. Dazu werden epidemiologische Daten aus Industrienationen, Schwellenländern und Ländern der Dritten Welt ausgewertet, aktuelle Ergebnisse der Diabetes-Grundlagenforschung präsentiert, das Auge als Biomarker der diabetischen Mikroangiopathie und Neuropathie diskutiert und ein Blick auf die Diabetesbehandlung in Gegenwart und Zukunft geworfen.

Bronchialkarzinom: Früherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie

Oyunbileg VON STACKELBERG und Hans-Ulrich KAUCZOR (Heidelberg)

Mit 1 Tabelle

Zusammenfassung

Die US-amerikanische Lungenkrebs-Screening-Studie *National Lung Screening Trial* (NLST) konnte eine 20%ige Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit mittels Niedrigdosis-Computertomographie (LDCT) zeigen. Zahlreiche medizinische Fachgesellschaften in den USA empfehlen auf der Evidenzbasis seitdem jährliche LDCT-Screens für Menschen mit hohem Lungenkrebsrisiko, so dass 2015 ein Lungenkrebs-Screening-Programm in den USA eingeführt wurde und die Kosten von der staatlichen Krankenversicherung übernommen werden. Ob vergleichbare Screening-Programme in Europa initiiert werden sollen, wird zurzeit kontrovers diskutiert. In einigen Ländern sind entsprechende Programme in Vorbereitung, während andere erst die Ergebnisse der laufenden europäischen Studien abwarten. Offensichtlich ist bereits jetzt, dass ein Lungenkrebs-Screening nur erfolgreich sein kann, wenn Experten verschiedener Fachdisziplinen zusammenwirken und die komplexen Abläufe klar definiert, zertifiziert und qualitätsgesichert sind. Diese Programme sind auf der Basis der Evidenz um nationale Kosten-Nutzen-Analysen zu ergänzen. Mittels unabhängiger zentraler Erfassung der Screening-Daten, einschließlich Biobank und Bilddatenbank, können Qualität und positive Effekte eines Lungenkrebs-Screening mittels LDCT bestätigt werden.

Abstract

The National Lung Screening Trial (NLST) in the United States (US) was able to show a 20% mortality reduction of lung cancer by low-dose CT (LDCT). Since then, different medical societies in the US recommend annual LDCT screens for individuals with high risk of lung cancer. Moreover, in 2015 a lung cancer screening program was officially introduced in the US, and the costs are covered by the Centers for Medicare and Medicaid Services. Whether a lung cancer screening program should be introduced in Europe is currently being controversially discussed. Some countries are already preparing such programs, while others are awaiting the results of ongoing European studies. It is obvious, that lung cancer screening can only be successful if experts from different disciplines collaborate and the complex processes are clearly defined, certified and quality assured. Cost-effectiveness has to be considered on a national level. Independent, central registration of screening data including image database and biobank, should help to assess and confirm the quality and positive effects of lung cancer screening with LDCT.

Weltweit sterben mehr Menschen an Lungenkrebs als an allen anderen Krebserkrankungen. Im Jahr 2010 starben allein in Deutschland ca. 43 000 Männer und Frauen an Lungenkrebs (*Robert Koch-Institut* 2013). Hauptrisikofaktor ist das Rauchen, das für mindestens 85 % aller Lungenkrebsfälle verantwortlich sein soll. Laut der deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e. V. raucht ein Drittel der Erwachsenen in Deutschland, was in etwa 20 Millionen Menschen entspricht (*Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen* 2013). Die Erfolgsraten der Raucherentwöhnung durch Beratung oder mit medikamentöser Hilfe sind leider immer noch gering (*WILLEMSSEN et al.* 2003).

Lungenkrebs im Frühstadium zeigt in der Regel keine Symptome. Daher werden mehr als die Hälfte der Patienten erst in einem deutlich fortgeschrittenen und prognostisch ungünstigen Stadium diagnostiziert. Auch die bestmögliche Therapie ist dann häufig wenig effektiv. Daher ist die 5-Jahres-Überlebensrate niedrig und liegt in Deutschland bei Frauen bei 21 % und bei Männern bei 16 % (Robert Koch-Institut 2013). Wenn jedoch der Tumor zufällig in einem früheren Stadium erkannt wird, verbessert sich die Prognose erheblich. Eine operative Entfernung des Tumors in frühem Stadium ist die wirksamste Behandlung von Lungenkrebs, und die 5-Jahres-Überlebensrate erhöht sich deutlich: bei einem Durchmesser von 1,6–2,0 cm auf über 80 % und bei einem Durchmesser von nur 1,0–1,5 cm auf über 85 % (SHI et al. 2011). Es ist also entscheidend, Lungenkrebs bei asymptomatischen Personen im Frühstadium zu erkennen. Zurzeit gibt es allerdings weder klinische Laboruntersuchungen noch spezielle Biomarker, um Lungenkrebs im Frühstadium zuverlässig zu erkennen. Moderne radiologische Methoden hingegen, wie z. B. die Multidetektor-Computertomographie (MDCT), sind in der Lage, Lungenläsionen mit einem Durchmesser unter 2 mm nachzuweisen. Die MDCT könnte daher im Rahmen der Früherkennung oder eines Screenings eine wichtige Rolle bei der Reduktion der Lungentumormortalität spielen.

Im letzten Jahrtausend konnten Früherkennungsstudien mittels Röntgen-Thorax oder Sputumtests die Lungenkrebssterblichkeit nicht reduzieren (FLEHINGER et al. 1984, FONTANA et al. 1984, FROST et al. 1984, MELAMED 2000, OKEN et al. 2011). In den letzten Jahren wurden mehrere Niedrigdosis-Computertomographie (*Low-dose CT*, LDCT)-basierte Lungenkrebs-Früherkennungsstudien initiiert. Die *National Lung Screening Trial* (NLST) war die erste randomisierte Studie, die eine 20%ige Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit bei älteren und starken Rauchern mittels LDCT nachweisen konnte (ABERLE et al. 2011a). Die 53 454 Teilnehmer der NLST-Studie waren zwischen 55 und 74 Jahre alt, aktive oder ehemalige Raucher, die vor weniger als 15 Jahren aufgehört hatten, mit einem Nikotinkonsum von mindestens 30 Packungsjahren. Die Kontrollgruppe wurde jährlich mittels Röntgen-Thorax untersucht. 63 % aller detektierten Tumoren in der LDCT-Gruppe befanden sich im Stadium I, verglichen zu 47,6 % in der Kontrollgruppe. Um einen Todesfall an Lungenkrebs zu verhindern, müssten laut NLST durchschnittlich 320 Teilnehmer einem LDCT-Screening unterzogen werden (ABERLE et al. 2011a).

Ergebnisse der NLST-Studie sorgten nicht nur für Begeisterung, sondern mahnten auch zur Vorsicht. Dies führte zu zahlreichen Diskussionen darüber, ob und wie ein Lungenkrebs-Screening-Programm mittels LDCT konzipiert und durchgeführt werden soll. Trotz der nachgewiesenen Reduktion der Lungenkrebsmortalität führten Screening-Gegner die hohe Zahl an falsch-positiven Ergebnissen, Überdiagnose, Übertherapie mit möglichen Komplikationen, Strahlendosis sowie Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Screening-Programms als Gegenargumente an. Seit der Veröffentlichung der NLST-Ergebnisse haben viele medizinische Gesellschaften in den USA jährliche LDCT-Screens bei Menschen mit hohem Lungenkrebsrisiko empfohlen (BACH et al. 2012, DETTERBECK et al. 2013, JAKLITSCH et al. 2012, MOYER, 2014, WENDER et al. 2013, WOOD et al. 2012). Die staatliche Gesundheitsversicherung der Vereinigten Staaten, *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS), hat im Februar 2015 angekündigt, die Kosten für das Lungenkrebs-Screening mittels LDCT bei Langzeitrauchern mit hohem Risiko zu übernehmen (CMS 2015).

Derzeit gibt es in Europa noch keine allgemeinen Empfehlungen für ein CT-Lungenkrebs-Screening, da die Ergebnisse der größeren europäischen Lungenkrebs-Screening-Studien erst demnächst zu erwarten sind. Die wichtigsten Daten und Ergebnisse der größten randomi-

sierten, kontrollierten Lungenkrebs-Früherkennungsstudien mittels LDCT sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Die niederländisch/belgische *Nederlands-Leuven Screening ONderzoek* (NELSON)-Studie ist die größte europäische, randomisierte kontrollierte Studie, die über 15 000 Teilnehmer untersucht (VAN IERSEL et al. 2007). Die ersten Mortalitätsdaten der NELSON-Studie werden Ende 2015 erwartet. Die vor kurzem veröffentlichten Ergebnisse der deutschen *Lung Cancer Screening Intervention Trial*-Studie (LUSI) zeigen, dass mehr als 70 % der Tumoren in frühen klinischen Stadien mittels CT entdeckt werden, wohingegen in der Kontrollgruppe die Tumoren erst in späteren Stadien entdeckt werden (BECKER et al. 2015). Die laufenden europäischen Lungenkrebs-Früherkennungsstudien umfassen insgesamt ca. 37 000 Teilnehmer. Obwohl diese Studien einzeln eine begrenzte statistische Aussagekraft haben, werden sie zusammen wichtige Informationen und Evidenz für die Konzipierung von zukünftigen Screening-Programmen liefern. Daher ist für 2016 eine Datenzusammenfassung der Studienergebnisse geplant.

Damit ein Screening-Programm breite Zustimmung sowohl bei den Teilnehmern als auch bei den Kostenträgern finden kann, müssen unerwünschte Ereignisse wie falsch-positive Befunde, Überdiagnose, Übertherapie, unnötige invasive Eingriffe und Strahlenexposition minimiert werden.

In einer Screening-Studie ist die Definition eines positiven Befunds entscheidend für die Zahl von falsch-positiven Ergebnissen und Überdiagnose. Der Anteil an falsch-positiven Befunden war in den ersten Screening-Runden aller bisher veröffentlichten Lungenkrebs-Screening-Studien sehr hoch. In der NLST-Studie hatten 27,3 % aller Teilnehmer einen positiven Befund bei der ersten Screening-Untersuchung, davon waren 96,2 % falsch-positiv. Volumetrische Analysen mit kurzfristigen Wiederholungen für verdächtige Befunde zur Bestimmung der Tumorverdopplungszeit sowie Untersuchungen mittels PET-CT reduzierten die Zahl falsch-positiver Ergebnisse (ABERLE et al. 2013, ASHRAF et al. 2011, VAN KLAVEREN et al. 2009). Weitere Erkenntnisse über CT-Phänotypen von Rundherden mit unterschiedlichen biologischen Verhaltensweisen sollten die Zahl falsch-positiver Befunde zusätzlich senken und damit weitere Untersuchungen und Therapien vermeiden. Ermutigende Ergebnisse von Untersuchungen von Blutbiomarkern zeigen, dass diese eine wichtige Rolle bei der Früherkennung von Lungenkrebs und bei der Risikostratifizierung von Screening-detektierten Tumoren spielen können (CHAPMAN et al. 2012, DALY et al. 2013, PECOT et al. 2012). Allerdings ist zurzeit noch kein einzelner Biomarker soweit charakterisiert, dass er Lungenkrebs im Frühstadium zuverlässig detektieren kann. Es ist jedoch offensichtlich, dass LDCT-Screening kombiniert mit einem solchen Biomarker ein unschätzbare Werkzeug bei der Früherkennung von bösartigen Lungentumoren darstellen würde.

Risikovorhersagemodelle sind ein weiteres Instrument, das helfen soll, Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko für ein Screening zu identifizieren und somit die Prätest-Wahrscheinlichkeit zu erhöhen (CASSIDY et al. 2008). Hierbei sollte die Auswahl von Screening-Kandidaten neben Rauchen als wichtigstem Risikofaktor für Lungenkrebs auch weitere Risikofaktoren berücksichtigen: Passiv-Rauchen, berufsbedingte Exposition von krebsverursachenden Substanzen, Umweltbelastungen, Radonexposition, Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder familiäre Vorbelastung durch Lungen- sowie Kopf- und Halskrebs. So könnte auch das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Screening-Programms verbessert werden.

Ein Knackpunkt für ein erfolgreiches Screening-Programm ist die mögliche Überdiagnose. Überdiagnose bezeichnet im Screening-entdeckte Tumoren, die ohne Screening jedoch

Tab. 1 Zusammenfassung der größten randomisierten, kontrollierten LDCT-Screening-Studien

	DANTE	MILD	DLCST	ITALUNG	LUSI	NELSON	UKLS	NLST
Studienland	Italien	Italien	Dänemark	Italien	Deutschland	Niederlande/ Belgien	Großbritannien	USA
Teilnehmerzahl	2472	3997	4104	3206	4052	15 822	>4000	53 454
Kontrollgruppe	Beobachtung	Beobachtung	Beobachtung	Beobachtung	Beobachtung	Beobachtung	Beobachtung	Röntgen
Untersuchungsunden/Intervall	4/1; 2; 2,5	5/1	5/1	4/1	5/1	3/1	1/1	3/1
Schichtdicke (mm)	5	1	0,75	0,75–3	1	0,75–3	<0,625	≤2,5
Rundherdmessung	2D	2D und 3D	2D und 3D	2D	2D und 3D	2D und 3D	2D und 3D	2D
Anteil aktive Raucher (%)	55	63	76	65	61	55	Menschen mit hohem Risiko nach LLP	49
Ehemalige Raucher aufgeführt vor	<10 J	≤10 J	<10 J	≤10 J	≤10 J	≤10 J	50–75	≤15 J
Alter der Teilnehmer	60–74	≥49	50–70	55–69	50–69	50–75	50–75	55–74
Packungsjahre	≥20	≥20	≥20	≥20	≥15	≥15	n. v.	≥30
Positive Befunde zu Studienbeginn (%)	15,6	14,9	8,7	30,3	22,2	20,8	n. v.	27,3
Falsch Positive Befunde zu Studienbeginn (%)	86	93,4	90,5	95,3	95,9	95,1	n. v.	96,2
Detektionsrate zu Studienbeginn (%)	2,2	0,8	0,8	1,5	1,1	0,9	n. v.	1
Stadium-I-Karzinome zu Studienbeginn	57,1	n. v.	52,9	47,6	81,8	63,9	n. v.	58,3
Stadium-I-Karzinome in Folgeuntersuchungen	55	62,1	66,7	65,7	70	68,2	n. v.	63
Sterblichkeit vom LDCT	1,6	1	0,7	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	1,3
Lungenkrebs (%)	1,7	0,5	0,5	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.	1,7

DANTE: Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays (INFANTE et al. 2008, 2009)

MILD: Multicentric Italian Lung Detection (PASTORINO et al. 2012)

DLCST: Danish Lung Cancer Screening Trial (PEDERSEN et al. 2009, SAGHIR et al. 2012)

ITALUNG: Italian lung study (LOPES PEGNA et al. 2009, 2013)

LUSI: German Lung Screening and Intervention trial (BECKER et al. 2012, 2015)

NELSON: Nederlands-Leuvens Screening Onderzoek (HOREWEG et al. 2014, XU et al. 2006)

UKLS: UK Lung Screen (BALDWIN et al. 2011)

NLST: National Lung Screening Trial (ABERLE et al. 2011a, b, 2013)

LLP: Liverpool Lung Project (CASSIDY et al. 2008)

n. v.: nicht verfügbar

in der Lebenszeit des Teilnehmers nie klinisch relevant geworden wären oder zumindest die Lebenszeit nicht begrenzt hätten. Es handelt sich also z. B. um sehr langsam wachsende Tumoren. Überdiagnose führt zu unnötigen Behandlungen mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen, psychischer Belastung und Kosten. Daneben wird die Sterblichkeitsrate der Screening-Statistiken durch Überdiagnose verfälscht.

Weiterhin ist beim Lungenkrebs-Screening mittels LDCT die kumulative Strahlenexposition, welcher die Teilnehmer über die Jahre ausgesetzt sind, zu diskutieren. Moderne CT-Technologie erlaubt eine Reduktion der Strahlendosis auf bis zu 0,2 Millisievert ohne Beeinträchtigung der Bildqualität (KATSURA et al. 2013). Obwohl die Strahlendosis von LDCT-Untersuchungen das Anfangskrebsrisiko bei den Teilnehmern nicht wesentlich erhöht, ist ein erhöhtes Strahlenrisiko anzunehmen, wenn Untersuchungen für die Abklärung positiver Befunde aus dem Screening mit klinischen, voll-diagnostischen Standardprotokollen und somit höherer Dosis durchgeführt werden. Daher ist es geboten, auch die Folgeuntersuchungen von Screening-Teilnehmern so weit wie möglich mittels LDCT durchzuführen. Des Weiteren ist z. B. unter Verwendung eines Risikomodells eine Verlängerung der Screening-Intervalle über ein Jahr hinaus zu evaluieren.

Auch das Erwartungsmanagement für die Teilnehmer ist von großer Bedeutung für ein erfolgreiches Screening-Programm. Das zeigen die Ergebnisse einer neuen Studie, die die Auswirkungen von falsch-positiven Ergebnissen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Angstzustände der Teilnehmer der NLST-Studie untersuchten (GAREEN et al. 2014). Anders als erwartet, hat die Studie festgestellt, dass diejenigen, die falsch-positive Screening-Ergebnisse erhalten, keine erhöhte Angst oder geringere Lebensqualität im Vergleich zu Teilnehmern mit negativen Ergebnissen haben. Die NELSON-Studie hat ähnliche Ergebnisse bezüglich Langzeit Auswirkungen von Lungenkrebs-Screening auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität veröffentlicht (VAN DEN BERGH et al. 2011). Diese Ergebnisse zeigen, dass Teilnehmer in Screening-Programmen mit umfassender Beratung im Rahmen des Aufklärungsgesprächs keine erhöhte psychologische Belastung erleben, auch wenn sie ein Ergebnis mitgeteilt bekommen, das sich später als falsch-positiv erweist. Daher sollen sowohl die Teilnehmer eines LDCT-Screenings als auch Haus- und Fachärzte und die Öffentlichkeit eingehend und verständlich über das Programm, eine potenziell hohe Rate falsch-positiver Befunde sowie mögliche Vor- und Nachteile informiert sein.

Der kosteneffektivste Weg für Raucher, ihr in jedem Fall erhöhtes Lungenkrebsrisiko und auch andere Risiken zu verringern, ist mit dem Rauchen aufzuhören. Ein positiver Nebeneffekt eines Lungenkrebs-Screening-Programms, das die durch das Rauchen bedingten Veränderungen bildlich sichtbar macht, ist das hohe Interesse der Teilnehmer an Raucherentwöhnungsinterventionen. So haben in der NELSON-Studie 14,5 % der Teilnehmer in der LDCT-Gruppe und 19,1 % in der Kontrollgruppe mit dem Rauchen aufgehört (VAN DER AALST et al. 2010). Ein erfolgreiches Screening-Programm sollte daher unbedingt ein umfangreiches Raucherentwöhnungsprogramm für alle Teilnehmer anbieten.

Randomisierte kontrollierte Studien sind die Basis der Evidenzbasierten Medizin. Daher dürfen die positiven Ergebnisse der auch methodisch sehr guten NLST-Studie nicht ignoriert werden, selbst wenn bisher nur eine solche aussagestarke Studie abgeschlossen ist. NLST macht jedoch auch klar, dass positive Effekte für die Gesundheit der Bevölkerung nur zu erwarten sind, wenn die Prozesse klar definiert und die Qualität gesichert ist. In der gemeinsamen Stellungnahme zum Lungenkrebs-Screening 2015 geben die Experten der Europäischen Gesellschaft für Radiologie (ESR – *European Society of Radiology*) und der Europäischen

Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (ERS – *European Respiratory Society*) Hinweise, wie ein Lungenkrebs-Screening für starke Raucher im Alter von 55 bis 80 Jahren durchgeführt werden soll. Die Experten empfehlen, solche Screenings im Rahmen einer klinischen Studie oder in der klinischen Routine nur in dafür zertifizierten, multidisziplinären (Pneumologie, Radiologie, Onkologie, Pathologie, Chirurgie) medizinischen Zentren durchzuführen. Diese Zentren sollen außerdem Mindestanforderungen bezüglich der Raucherentwöhnungsprogramme, den Untersuchungsmodalitäten und der maximalen Strahlendosis erfüllen (KAUCZOR et al. 2015a, b). Als mögliche Struktur würden sich in Deutschland z. B. die zertifizierten Lungenkrebszentren anbieten. Der Aufbau eines zentralen Registers von Lungenkrebs-Screening-Daten, einschließlich einer Biobank und Bilddatenbank, wird einerseits die Qualität sichern und andererseits auch die positiven Effekte eines Lungenkrebs-Screenings mittels LDCT belegen.

Literatur

- ABERLE, D. R., ADAMS, A. M., BERG, C. D., BLACK, W. C., CLAPP, J. D., FAGERSTROM, R. M., GAREEN, I. F., GATSONIS, C., MARCUS, P. M., and SICKS, J. D.: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Engl. J. Med.* 365, 395–409 (2011a)
- ABERLE, D. R., BERG, C. D., BLACK, W. C., CHURCH, T. R., FAGERSTROM, R. M., GALEN, B., GAREEN, I. F., GATSONIS, C., GOLDIN, J., GOHAGAN, J. K., HILLMAN, B., JAFFE, C., KRAMER, B. S., LYNCH, D., MARCUS, P. M., SCHNALL, M., SULLIVAN, D. C., SULLIVAN, D., and ZYLAK, C. J.: The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 258, 243–253 (2011b)
- ABERLE, D. R., DEMELLO, S., BERG, C. D., BLACK, W. C., BREWER, B., CHURCH, T. R., CLINGAN, K. L., DUAN, F., FAGERSTROM, R. M., GAREEN, I. F., GATSONIS, C. A., GIERADA, D. S., JAIN, A., JONES, G. C., MAHON, I., MARCUS, P. M., RATHMELL, J. M., and SICKS, J.: Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *New Engl. J. Med.* 369, 920–931 (2013)
- ASHRAF, H., DIRKSEN, A., LOFT, A., BERTELSEN, A. K., BACH, K. S., HANSEN, H., PEDERSEN, J. H., and MORTENSEN, J.: Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 66, 315–319 (2011)
- BACH, P. B., MIRKIN, J. N., OLIVER, T. K., AZZOLI, C. G., BERRY, D. A., BRAWLEY, O. W., BYERS, T., COLDITZ, G. A., GOULD, M. K., JETT, J. R., SABICHI, A. L., SMITH-BINDMAN, R., WOOD, D. E., QASEEM, A., and DETTERBECK, F. C.: Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 307, 2418–2429 (2012)
- BALDWIN, D. R., DUFFY, S. W., WALD, N. J., PAGE, R., HANSELL, D. M., and FIELD, J. K.: UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 66, 308–313 (2011)
- BECKER, N., MOTSCH, E., GROSS, M. L., EIGENTOPF, A., HEUSSEL, C. P., DIENEMANN, H., SCHNABEL, P. A., EICHINGER, M., OPTAZAITE, D. E., PUDERBACH, M., WIELPUTZ, M., KAUCZOR, H. U., TREMPER, J., and DELORME, S.: Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: Results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J. Thorac. Oncol.* 10, 890–896 (2015)
- BECKER, N., MOTSCH, E., GROSS, M. L., EIGENTOPF, A., HEUSSEL, C. P., DIENEMANN, H., SCHNABEL, P. A., PILZ, L., EICHINGER, M., OPTAZAITE, D. E., PUDERBACH, M., TREMPER, J., and DELORME, S.: Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 138, 1475–1486 (2012)
- CASSIDY, A., MYLES, J. P., VAN TONGEREN, M., PAGE, R. D., LILOGLOU, T., DUFFY, S. W., and FIELD, J. K.: The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br. J. Cancer* 98, 270–276 (2008)
- CHAPMAN, C. J., HEALEY, G. F., MURRAY, A., BOYLE, P., ROBERTSON, C., PEEK, L. J., ALLEN, J., THORPE, A. J., HAMILTON-FAIRLEY, G., PARSY-KOWALSKA, C. B., MACDONALD, I. K., JEWELL, W., MADDISON, P., and ROBERTSON, J. F.: EarlyCDT(R)-Lung test: improved clinical utility through additional autoantibody assays. *Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 33, 1319–1326 (2012)
- CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services): Decision Memo for Screening for Lung Cancer with Low Dose Computed Tomography (LDCT). (CAG-00439N) (2015)

- DALY, S., RINEWALT, D., FHIED, C., BASU, S., MAHON, B., LIPTAY, M. J., HONG, E., CHMIELEWSKI, G., YODER, M. A., SHAH, P. N., EDELL, E. S., MALDONADO, F., BUNGUM, A. O., and BORGIA, J. A.: Development and validation of a plasma biomarker panel for discerning clinical significance of indeterminate pulmonary nodules. *J. Thorac. Oncol.* 8, 31–36 (2013)
- DETTERBECK, F. C., MAZZONE, P. J., NAIDICH, D. P., and BACH, P. B.: Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143, e78S–92S (2013)
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V.*: Jahrbuch Sucht 2013. Lengerich: Pabst Science Publishers 2013
- FLEHINGER, B. J., MELAMED, M. R., ZAMAN, M. B., HEELAN, R. T., PERCHICK, W. B., and MARTINI, N.: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 130, 555–560 (1984)
- FONTANA, R. S., SANDERSON, D. R., TAYLOR, W. F., WOOLNER, L. B., MILLER, W. E., MUHM, J. R., and UHLENHOPP, M. A.: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 130, 561–565 (1984)
- FROST, J. K., BALL, W. C. Jr., LEVIN, M. L., TOCKMAN, M. S., BAKER, R. R., CARTER, D., EGGLESTON, J. C., EROZAN, Y. S., GUPTA, P. K., KHOURI, N. F., et al.: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 130, 549–554 (1984)
- GAREEN, I. F., DUAN, F., GRECO, E. M., SNYDER, B. S., BOISELLE, P. M., PARK, E. R., FRYBACK, D., and GATSONIS, C.: Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer* 120, 3401–3409 (2014)
- HOREWEG, N., VAN ROSMALEN, J., HEUVELMANS, M. A., VAN DER AALST, C. M., Vliegenthart, R., SCHOLTEN, E. T., TEN HAAF, K., NACKAERTS, K., LAMMERS, J. W., WEENINK, C., GROEN, H. J., VAN OOIJEN, P., JONG, P. A. DE, BOCK, G. H. DE, MALL, W., KONING, H. J. DE, and OUDKERK, M.: Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.* 15(12), 1332–1341 (2014)
- INFANTE, M., CAVUTO, S., LUTMAN, F. R., BRAMBILLA, G., CHIESA, G., CERESOLI, G., PASSERA, E., ANGELI, E., CHIARENZA, M., ARANZULLA, G., CARIBONI, U., ERRICO, V., INZIRILLO, F., BOTTONI, E., VOULAZ, E., ALLOISIO, M., DESTRO, A., RONCALLI, M., SANTORO, A., and RAVASI, G.: A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 180, 445–453 (2009)
- INFANTE, M., LUTMAN, F. R., CAVUTO, S., BRAMBILLA, G., CHIESA, G., PASSERA, E., ANGELI, E., CHIARENZA, M., ARANZULLA, G., CARIBONI, U., ALLOISIO, M., INCARBONE, M., TESTORI, A., DESTRO, A., CAPPUZZO, F., RONCALLI, M., SANTORO, A., and RAVASI, G.: Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 59, 355–363 (2008)
- JAKLITSCH, M. T., JACOBSON, F. L., AUSTIN, J. H., FIELD, J. K., JETT, J. R., KESHAVJEE, S., MACMAHON, H., MULSHINE, J. L., MUNDEN, R. F., SALGIA, R., STRAUSS, G. M., SWANSON, S. J., TRAVIS, W. D., and SUGARBAKER, D. J.: The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 144, 33–38 (2012)
- KATSURA, M., MATSUDA, I., AKAHANE, M., YASAKA, K., HANAOKA, S., AKAI, H., SATO, J., KUNIMATSU, A., and OH-TOMO, K.: Model-based iterative reconstruction technique for ultralow-dose chest CT: comparison of pulmonary nodule detectability with the adaptive statistical iterative reconstruction technique. *Invest. Radiol.* 48, 206–212 (2013)
- KAUCZOR, H. U., BONOMO, L., GAGA, M., NACKAERTS, K., PELED, N., PROKOP, M., REMY-JARDIN, M., STACKELBERG, O. VON, and SCULIER, J. P.: ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur. Radiol.* 25(9), 2519–2531 (2015a)
- KAUCZOR, H. U., BONOMO, L., GAGA, M., NACKAERTS, K., PELED, N., PROKOP, M., REMY-JARDIN, M., STACKELBERG, O. VON, and SCULIER, J. P.: ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur. Respir. J.* 46(1), 28–39 (2015b)
- LOPES PEGNA, A., PICOZZI, G., FALASCHI, F., CARROZZI, L., FALCHINI, M., CAROZZI, F. M., PISTELLI, F., COMIN, C., DELIPERI, A., GRAZZINI, M., INNOCENTI, F., MADDAU, C., VELLA, A., VAGGELLI, L., PACI, E., and MASCALCHI, M.: Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J. Thorac. Oncol.* 8, 866–875 (2013)
- LOPES PEGNA, A., PICOZZI, G., MASCALCHI, M., MARIA CAROZZI, F., CARROZZI, L., COMIN, C., SPINELLI, C., FALASCHI, F., GRAZZINI, M., INNOCENTI, F., RONCHI, C., and PACI, E.: Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 64, 34–40 (2009)

- MELAMED, M. R.: Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer* 89, 2356–2362 (2000)
- MOYER, V. A.: Screening for lung cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 160, 330–338 (2014)
- OKEN, M. M., HOCKING, W. G., KVALE, P. A., ANDRIOLE, G. L., BUYS, S. S., CHURCH, T. R., CRAWFORD, E. D., FOUAD, M. N., ISAACS, C., REDING, D. J., WEISSFELD, J. L., YOKOCHI, L. A., O'BRIEN, B., RAGARD, L. R., RATHMELL, J. M., RILEY, T. L., WRIGHT, P., CAPARASO, N., HU, P., IZMIRLIAN, G., PINSKY, P. F., PROROK, P. C., KRAMER, B. S., MILLER, A. B., GOHAGAN, J. K., and BERG, C. D.: Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 306, 1865–1873 (2011)
- PASTORINO, U., ROSSI, M., ROSATO, V., MARCHIANO, A., SVERZELLATI, N., MOROSI, C., FABBRI, A., GALEONE, C., NEGRI, E., SOZZI, G., PELOSI, G., and LA VECCHIA, C.: Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur. J. Cancer Prev.* 21, 308–315 (2012)
- PECOT, C. V., LI, M., ZHANG, X. J., RAJANBABU, R., CALITRI, C., BUNGUM, A., JETT, J. R., PUTNAM, J. B., CAL-LAWAY-LANE, C. DEPPEN, S., GROGAN, E. L., CARBONE, D. P., WORRELL, J. A., MOONS, K. G., SHYR, Y., and MASSION, P. P.: Added value of a serum proteomic signature in the diagnostic evaluation of lung nodules. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 21, 786–792 (2012)
- PEDERSEN, J. H., ASHRAF, H., DIRKSEN, A., BACH, K., HANSEN, H., TOENNESEN, P., THORSEN, H., BRODERSEN, J., SKOV, B. G., DOSSING, M., MORTENSEN, J., RICHTER, K., CLEMENTSEN, P., and SEERSHOLM, N.: The Danish randomized lung cancer CT screening trial—overall design and results of the prevalence round. *J. Thorac. Oncol.* 4, 608–614 (2009)
- Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2013
- SAGHIR, Z., DIRKSEN, A., ASHRAF, H., BACH, K. S., BRODERSEN, J., CLEMENTSEN, P. F., DOSSING, M., HANSEN, H., KOFOED, K. F., LARSEN, K. R., MORTENSEN, J., RASMUSSEN, J. F., SEERSHOLM, N., SKOV, B. G., THORSEN, H., TONNESEN, P., and PEDERSEN, J. H.: CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: Status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 67, 296–301 (2012)
- SHI, C. L., ZHANG, X. Y., HAN, B. H., HE, W. Z., SHEN, J., and CHU, T. Q.: A clinicopathological study of resected non-small cell lung cancers 2 cm or less in diameter: a prognostic assessment. *Med. Oncol. (Northwood, London, England)* 28, 1441–1446 (2011)
- VAN DEN BERGH, K. A., ESSINK-BOT, M. L., BORSBOOM, G. J., SCHOLTEN, E. T., VAN KLAVEREN, R. J., and KONING, H. J. DE: Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur. Resp. J.* 38, 154–161 (2011)
- VAN DER AALST, C. M., VAN DEN BERGH, K. A., WILLEMSSEN, M. C., KONING, H. J. DE, and VAN KLAVEREN, R. J.: Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax* 65, 600–605 (2010)
- VAN IERSEL, C. A., KONING, H. J. DE, DRAISMA, G., MALI, W. P., SCHOLTEN, E. T., NACKAERTS, K., PROKOP, M., HABBEMA, J. D., OUDKERK, M., and VAN KLAVEREN, R. J.: Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int. J. Cancer* 120, 868–874 (2007)
- VAN KLAVEREN, R. J., OUDKERK, M., PROKOP, M., SCHOLTEN, E. T., NACKAERTS, K., VERNHOUT, R., VAN IERSEL, C. A., VAN DEN BERGH, K. A., VAN 'T WESTEINDE, S., VAN DER AALST, C., THUNNISSEN, E., XU, D. M., WANG, Y., ZHAO, Y., GIETEMA, H. A., HOOP, B. J. DE, GROEN, H. J., BOCK, G. H. DE, VAN OOIEN, P., WEENINK, C., VERSCHAKELEN, J., LAMMERS, J. W., TIMENS, W., WILLEBRAND, D., VINK, A., MALI, W., and KONING, H. J. DE: Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *New Engl. J. Med.* 361, 2221–2229 (2009)
- WENDER, R., FONTHAM, E. T., BARRERA, E. Jr., COLDITZ, G. A., CHURCH, T. R., ETTINGER, D. S., ETZIONI, R., FLOWERS, C. R., GAZELLE, G. S., KELSEY, D. K., LAMONTE, S. J., MICHAELSON, J. S., OEFFINGER, K. C., SHIH, Y. C., SULLIVAN, D. C., TRAVIS, W., WALTER, L., WOLF, A. M., BRAWLEY, O. W., and SMITH, R. A.: American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J. Clin.* 63, 107–117 (2013)
- WILLEMSSEN, M. C., WAGENA, E. J., and VAN SCHAYCK, C. P.: [The efficacy of smoking cessation methods available in the Netherlands: a systematic review based on Cochrane data]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 147, 922–927 (2003)

- WOOD, D. E., EAPEN, G. A., ETTINGER, D. S., HOU, L., JACKMAN, D., KAZEROONI, E., KLIPPENSTEIN, D., LACKNER, R. P., LEARD, L., LEUNG, A. N., MASSION, P. P., MEYERS, B. F., MUNDEN, R. F., OTTERSON, G. A., PEAIRS, K., PIPAVATH, S., PRATT-POZO, C., REDDY, C., REID, M. E., ROTTER, A. J., SCHABATH, M. B., SEQUIST, L. V., TONG, B. C., TRAVIS, W. D., UNGER, M., and YANG, S. C.: Lung cancer screening. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 10, 240–265 (2012)
- XU, D. M., GIETEMA, H., DE KONING, H., VERNHOUT, R., NACKAERTS, K., PROKOP, M., WEENINK, C., LAMMERS, J. W., GROEN, H., OUDKERK, M., and VAN KLAVEREN, R.: Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 54, 177–184 (2006)

Dr. Oyunbileg VON STACKELBERG
Prof. Dr. Hans-Ulrich KAUCZOR
Universitätsklinikum Heidelberg
Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg
Bundesrepublik Deutschland

Tel.: +49 6221 5635847
Fax: +49 6221 565051
E-Mail: oyunbileg.stackelberg@med.uni-heidelberg.de

Tel.: +49 6221 56410
Fax: +49 6221 565730
E-Mail: hu.kauczor@med.uni-heidelberg.de

und

Translationales Lungenforschungszentrum Heidelberg (TLRC)
Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Bundesrepublik Deutschland

Human Rights and Science

Nova Acta Leopoldina N. F. Bd. 119, Nr. 403

Herausgegeben von Hans-Peter ZENNER (Tübingen)

(2014, 112 Seiten, 20,50 Euro, ISBN 978-3-8047-3400-5)

Das Recht auf Freiheit von Forschung und Lehre ist für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von außerordentlicher Bedeutung. Es ist aber noch immer nicht in allen Staaten der Welt realisiert, so dass die wissenschaftliche Gemeinschaft und insbesondere auch ihre Akademien sich weltweit für die Menschenrechte der Forscherinnen und Forscher engagieren und bedrängte Kollegen unterstützen. Dafür steht u. a. das *International Human Rights Network of Academies and Scholarly Societies*, über dessen Wirken die Repräsentantin Carol CORILLON hier informiert. Berichte über die entsprechenden Aktivitäten und Themen von *Human Rights Committees* aus Frankreich, Schweden, Finnland und den Niederlanden ergänzen die Perspektive. Darüber hinaus enthält der Band Beiträge von Veranstaltungen des *Human Rights Committee* der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, die sich mit Fragen der Menschenrechte im Kontext von Bildung (Inklusion), „Neuen Medien“ und Neurowissenschaften auseinandersetzen.

Koronare Diagnostik

Sarah FEGER und Marc DEWEY (Berlin)

Mit 8 Abbildungen

Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) zählt weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Die invasive Koronarangiographie stellt den aktuellen diagnostischen Referenzstandard für die KHK dar. Die koronare Angiographie mittels Computertomographie (CTA) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind alternative nicht-invasive Methoden zur Erkennung und Quantifizierung koronararterieller Stenosen. Hierbei ist die CTA der MRT in Hinblick auf die diagnostische Genauigkeit in Bezug zur invasiven Koronarangiographie überlegen (Sensitivität 97 % versus 87 % und Spezifität 87 % versus 70 %). Zusätzlich kann die myokardiale CT-Perfusion zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz einer koronararteriellen Stenose als physiologischer KHK-Parameter eingesetzt werden und somit die Aussagekraft in Hinblick auf die Notwendigkeit einer möglichen Therapie erhöhen. Die CTA zeigt im Vergleich zu anderen funktionellen Tests und der invasiven Koronarangiographie neben einer höheren Patientenakzeptanz Kosteneffizienzvorteile, sodass sie im klinischen Setting vor allem bei Patienten mit geringer bis mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit als Filteruntersuchung vor einer invasiven Angiographie empfohlen wird. Die aktuelle multinationale DISCHARGE-Studie untersucht im randomisierten Vergleich von CTA und invasiver Koronarangiographie die mögliche Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im klinischen Verlauf durch die Nutzung der CTA. Aufgrund verschiedener Limitationen der CTA bei Patienten mit unregelmäßigen Herzfrequenzen und stark kalzifizierten Koronararterien besteht aktuell weiterer Forschungsbedarf zur technischen Optimierung der MRT.

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is one of the most common causes of death worldwide. Invasive coronary angiography is the current diagnostic reference standard for CAD. Coronary angiography by using computed tomography (CTA) and magnetic resonance imaging (MRI) are non-invasive alternative tests for detection and quantification of coronary stenosis. CTA has superior diagnostic accuracy compared to MRI with invasive angiography being the reference (sensitivity 97 % vs. 87 % and specificity 87 % vs. 70 %). In addition, myocardial CT perfusion may be used to analyze the hemodynamic relevance of a coronary stenosis as a physiological parameter of CAD, and it may increase the diagnostic accuracy of CTA in regards to the necessity of a therapy. CTA shows a higher patient satisfaction in comparison to functional tests and invasive coronary angiography, and may also increase the cost efficiency. Thus, in a clinical setting, the CTA may be used in patients with a low-to-intermediate pretest probability as a filter examination before invasive coronary angiography. The current multinational DISCHARGE trial analyzes the potential of CTA to reduce subsequent major adverse cardiovascular events during clinical follow-up in a randomized comparison with invasive angiography. Because of several limitations of CTA in patients with irregular heart rates and heavily calcified coronary arteries, further research on the technical optimization of coronary MRI is needed.

1. Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) zählt weltweit aktuell zu den häufigsten Todesursachen (WHO 2008). Bis 2030 wird sie nicht nur in den Industrienationen und Schwellenländern, sondern auch in Entwicklungsländern zur häufigsten Todesursache werden. Den bisherigen

definitiven Test zur Diagnostik der KHK stellt die Linksherzkatheteruntersuchung mit invasiver Koronarangiographie dar, die den Vorteil der Möglichkeit zur zeitgleichen Therapie mittels perkutaner koronarer Intervention und Stent-Implantation aufweist. In der klinischen Routine erfolgen jedoch ca. zwei Drittel der jährlich in Deutschland über 800 000-mal durchgeführten invasiven Untersuchungen ohne therapeutische Konsequenz (*Herzstiftung* 2014, PATEL et al. 2014). Neben häufigeren Komplikationen wie dem Auftreten von Hämatomen oder Nachblutungen an der Punktionsstelle treten in seltenen Fällen relevante Komplikationen auf, die die Durchführung von Notoperationen notwendig machen und letal enden können (ALMDAHL et al. 2013, SHIMONY et al. 2011, STATHOPOULOS et al. 2013). Aus diesem Grund wäre die Anwendung einer nicht-invasiven Untersuchung zum Ausschluss einer KHK anstelle der invasiven Koronarangiographie ein relevanter Fortschritt (DE ROOS et al. 2007).

2. Nicht-invasive Koronarangiographie

Sowohl die Computertomographie (CTA) (DE ROOS et al. 2007, DEWEY et al. 2009) als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) stellen prinzipiell sehr gut geeignete Verfahren (DE ROOS und HIGGINS 2014, SCHUETZ et al. 2010) zur nicht-invasiven Koronarangiographie dar (Abb. 1). Der wichtigste Vorteil der CTA ist aus praktischer Sicht die deutlich schnellere Durchführung. Hingegen wird die MRT ohne Anwendung ionisierender Strahlung durchgeführt, und es besteht die Möglichkeit, auf eine Kontrastmittelapplikation zu verzichten (ISHIDA und SAKUMA 2014, NIKOLAOU et al. 2011).

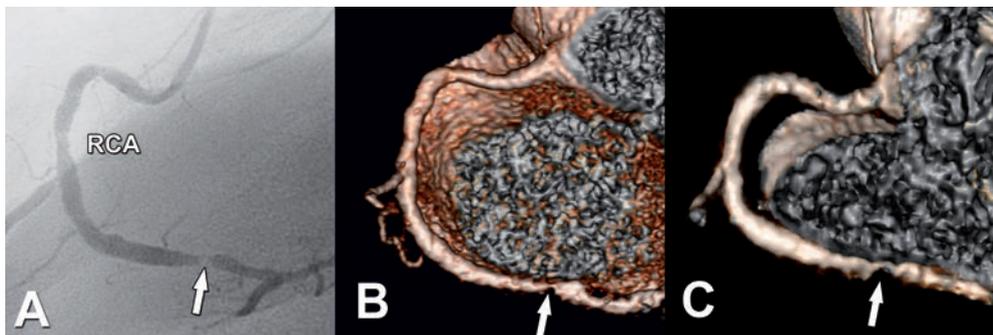


Abb. 1 Signifikante Stenose der rechten Koronararterie bei einem 62-jährigen Patienten mit typischer Angina pectoris. (A): Konventionelle Koronarangiographie (CCA) der rechten Koronararterie (RCA) mit Nachweis einer signifikanten Stenose im Segment 3 (Pfeil). Zum Vergleich Darstellung der Stenose in der 3D-Rekonstruktion (B) der Computertomographie (CT) und (C) der Magnetresonanztomographie (MRT).

2.1 Diagnostische Genauigkeit

Eine nicht-invasive Diagnostik von koronararteriellen Stenosen gelingt derzeit am genauesten mit der CTA, die im Vergleich zur MRT durch eine signifikant höhere Sensitivität (97 % versus 87 %) und Spezifität (87 % versus 70 %) in Bezug zur invasiven Koronarangiographie als Referenzstandard (MAVROGENI et al. 2014, SCHUETZ et al. 2010) gekennzeichnet

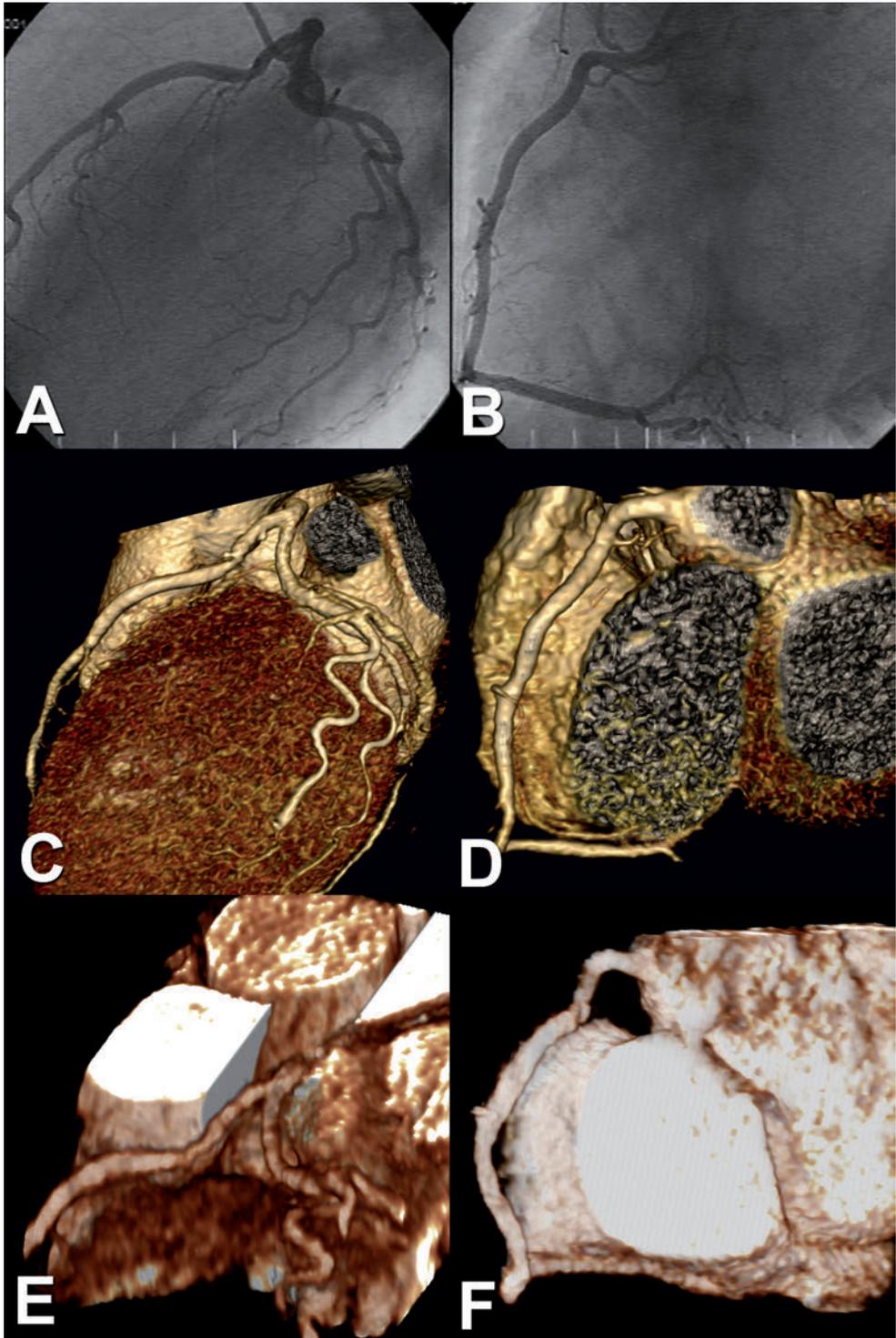
ist (Abb. 2). Neben der Stenosequantifizierung zeigt sie gegenüber der MRT den Vorteil der klinisch umsetzbaren Plaquecharakterisierung als weiterem prognostischen Parameter (FARZANEH-FAR et al. 2013). Die Zusammensetzung der Plaques kann einen Hinweis auf die Plaquevulnerabilität und somit das Risiko eines nachfolgenden akuten Koronarsyndroms liefern (FARZANEH-FAR et al. 2013, SATO 2014). Die CTA hat außerdem den Vorteil, nicht-kardiale Befunde entweder als Ursache für eine thorakale Beschwerdesymptomatik, wie z. B. eine Lungenarterienembolie oder eine Pneumonie, zu diagnostizieren (Abb. 3 und Abb. 4) oder thorakale nicht-symptomatische Nebenbefunde zu entdecken (z. B. Morbus Bechterew, Abb. 5) und gegebenenfalls frühzeitig einer Therapie zugänglich zu machen (KARIUS et al. 2014).

2.2 Limitationen

Die CTA ist aufgrund der hohen Sensitivität in der Lage, eine KHK mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen (D'ASCENZO et al. 2013). Die Spezifität kann jedoch insbesondere durch hohe und unregelmäßige Herzfrequenzen aufgrund des Auftretens von Bewegungsartefakten eingeschränkt sein (DE ROOS und HIGGINS 2014). Zusätzlich kann die Bildqualität durch das Auftreten von *Blooming*- und Aufhärtungsartefakten bei Vorhandensein von Strukturen mit sehr hoher Dichte wie beispielsweise bei Patienten mit sehr hoher Kalklast oder Stents beeinträchtigt werden (FARZANEH-FAR et al. 2013). Ein weiterer wichtiger Nachteil ist die Anwendung von Röntgenstrahlung in der CTA. Eine relevante Dosisreduktion von bis zu 90 % kann durch die Kombination der Anwendung iterativer Rekonstruktionen, automatischer Röhrenstrommodulation, Anpassung der Röhrenspannung, EKG-Modulation und prospektiver axialer Triggerung erzielt werden (FARZANEH-FAR et al. 2013). Hierdurch kann die Röntgenexposition ohne Nachteile bezüglich Bildqualität und diagnostischer Genauigkeit auf unter 2–3 mSv gesenkt werden (CHAIKRIANGKRAI et al. 2014, FLOHR et al. 2015, SUN et al. 2014). Relevante Limitationen der MRT sind die geringere räumliche und zeitliche Auflösung im Vergleich zur CTA (GOENKA et al. 2014, ISHIDA und SAKUMA 2014). Die langen Akquisitionszeiten von mehreren Minuten im Vergleich zur CTA (ROOBOTTOM et al. 2011) führen zum Auftreten von respirationsbedingten Bewegungsartefakten und können bei unregelmäßigen Herzfrequenzen die EKG-Synchronisation erschweren (MAKOWSKI et al. 2013).

3. Kardiale Ischämiediagnostik und CT-Perfusion

Neben der Quantifizierung relevanter Stenosen in der Koronarangiographie kann eine Analyse der myokardialen Ischämie als Parameter für die hämodynamische Relevanz einer Stenose durchgeführt werden (KO et al. 2015). Insbesondere bei Patienten mit 30–70 %igen Stenosen in der Koronarangiographie oder bei Patienten mit Stents kann hierdurch die Spezifität gesteigert werden (PONTE et al. 2014). In der klinischen Routine wird beispielsweise die MRT zur Analyse der myokardialen Perfusion verwendet (KO et al. 2015). Die myokardiale CT-Perfusion (CTP) hat den Vorteil, dass sie in derselben Sitzung wie die koronare Angiographie durchgeführt werden kann (FLOHR et al. 2015). Verschiedene Studien zeigten bereits die Durchführbarkeit der myokardialen CTP mit hoher diagnostischer Genauigkeit (BAMBERG et al. 2014, ROCHITTE et al. 2014) sowie die verbesserte Beurteilung der Notwendigkeit einer



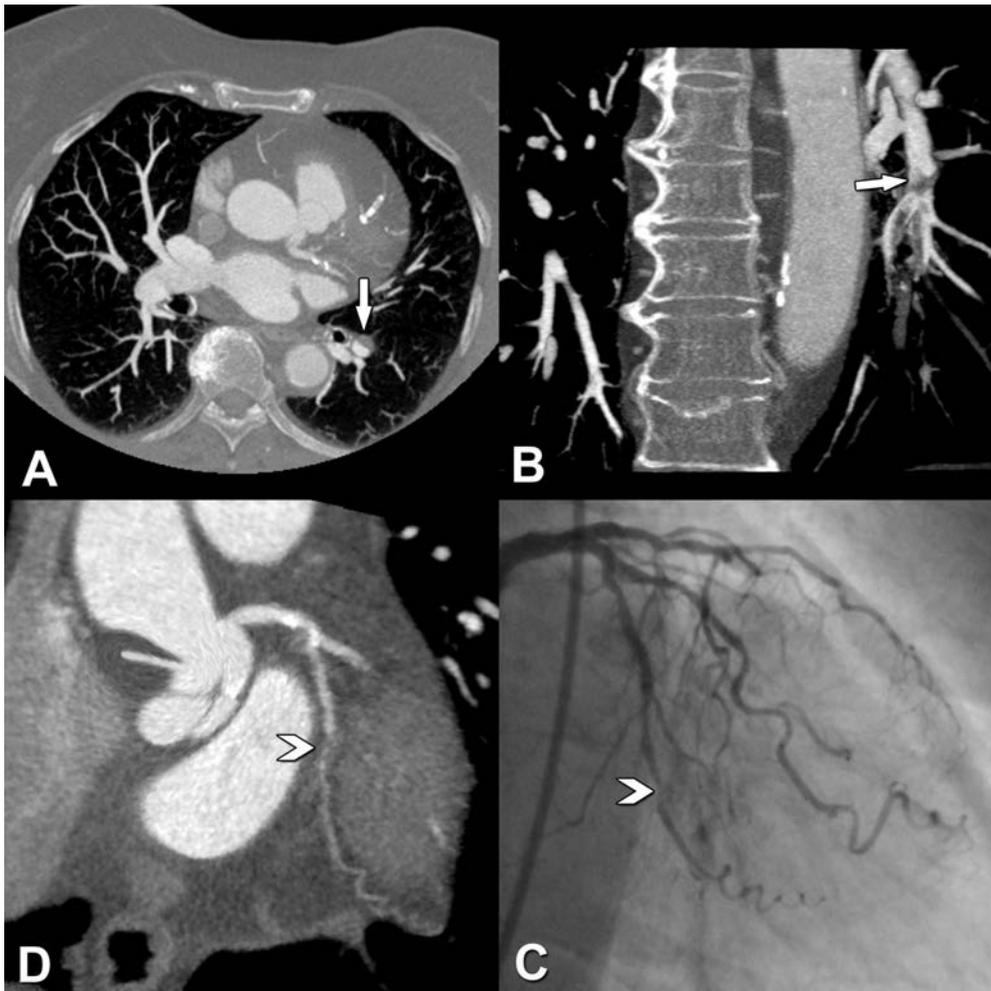


Abb. 3 Lungenarterienembolie im linken Unterlappen (Pfeile in A und B) einer 87-jährigen Patientin mit progredienter Dyspnoe und Verdacht auf eine KHK. Darstellung des Befundes in der koronaren CT mit Weichteilfensterung in axialer (A) und koronarer Schichtung (B). (C): Die kardiale CT mit Subvolumen-Maximumintensitätsprojektion (MIP) entlang des Gefäßverlaufes (sogenannter CATH view) zeigt zudem eine 75%ige Diameterstenosierung des Ramus circumflexus (*left circumflex artery*, LCX; Pfeilspitze). Darstellung der LCX-Stenose in der CCA (Pfeilspitze in D). Es erfolgte in derselben Sitzung eine Therapie mittels perkutaner koronarer Intervention und Stentimplantation in die LCX. Die Patientin erhielt Heparin zur Therapie der Lungenarterienembolie. Mit freundlicher Genehmigung des Springerverlags aus Kapitel 24 von ‚Cardiac CT‘ (2. Ausgabe, Herausgeber: M. DEWEY).

Abb. 2 Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei einer 60-jährigen Patientin mit Thoraxschmerz. (A und B): CCA jeweils der linken Koronararterie (A) und der RCA (B). 3D-Rekonstruktion im Rahmen der CT (C und D) und der MRT (E und F) ohne Darstellung signifikanter koronararterieller Stenosen. Detailliertere Darstellung der Seitenäste bis nach distal in der CT im Vergleich zur MRT.

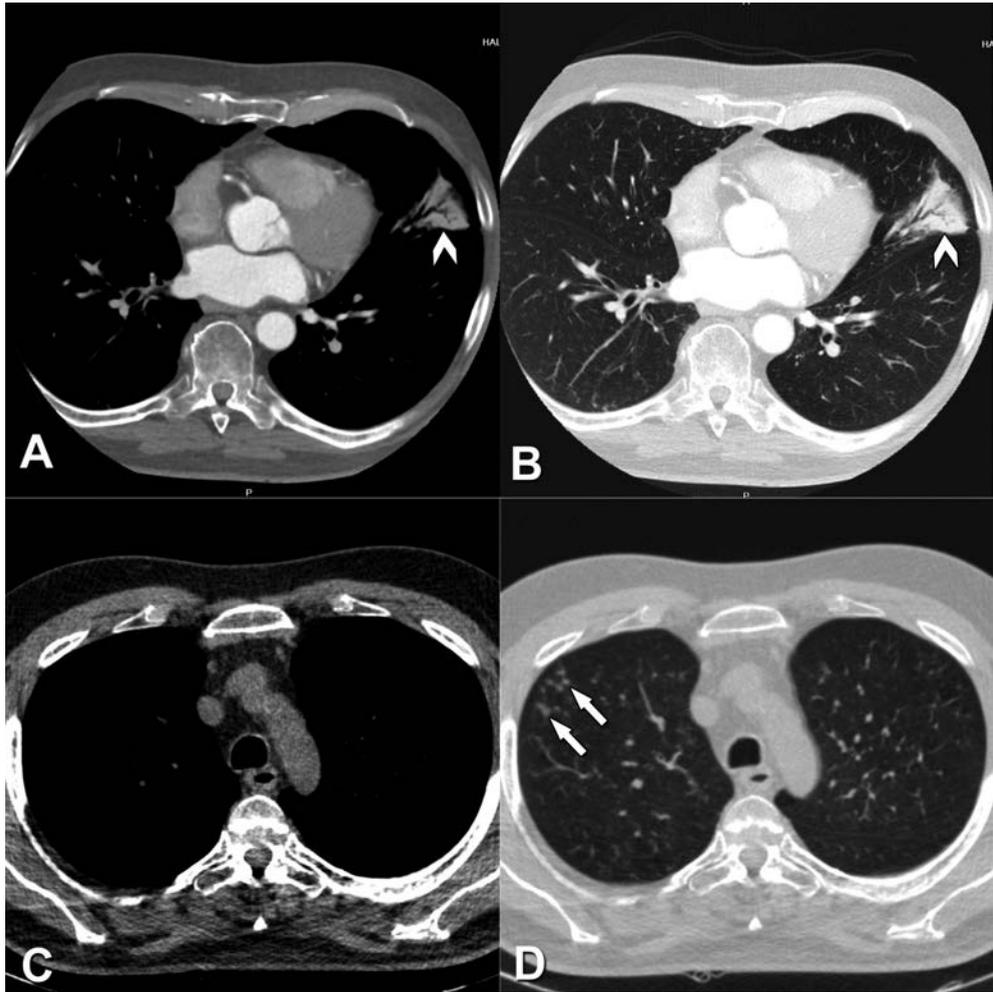


Abb. 4 Pneumonie im linken Oberlappen eines 65-jährigen Patienten mit chronisch lymphatischer B-Zell-Leukämie und Zustand nach allogener Knochenmarkstransplantation. (A und B): Die thorakale CT 15 Monate nach allogener Knochenmarkstransplantation zeigt eine *Graft-versus-Host*-Erkrankung (Gvhd) mit Blütenbaum-Zeichen (*tree-in-bud*) in den axialen Schichten. (C–D): 4 Monate später entwickelte der Patient Husten mit Auswurf. Aufgrund von progredienter Dyspnoe und Thoraxschmerzen erfolgte im Mai 2012 eine kardiale CT. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Stenosen der Koronararterien, jedoch stellte sich nebenbefundlich eine Pneumonie im linken Oberlappen dar (Pfeilspitze). Darstellung der Befunde in axialer Schichtung mit maximalem Bildausschnitt mit Weichteil- (A und C) und Lungenfensterung (B und D). Mit freundlicher Genehmigung des Springerverlags aus Kapitel 24 von *Cardiac CT* (2. Ausgabe, Herausgeber: M. DEWEY).

therapeutischen Intervention der alleinigen CTA durch die Kombination mit der CTP (CANNÀO et al. 2015, DE CECCO et al. 2015, RIEF et al. 2013).

Aktuelle Herausforderung sind die relativ hohe Strahlenbelastung insbesondere bei Durchführung einer dynamischen CTP-Untersuchung (DE CECCO et al. 2015) und das Auftreten von Bewegungsartefakten. Ein Vorteil der statischen Perfusionsuntersuchung ist die

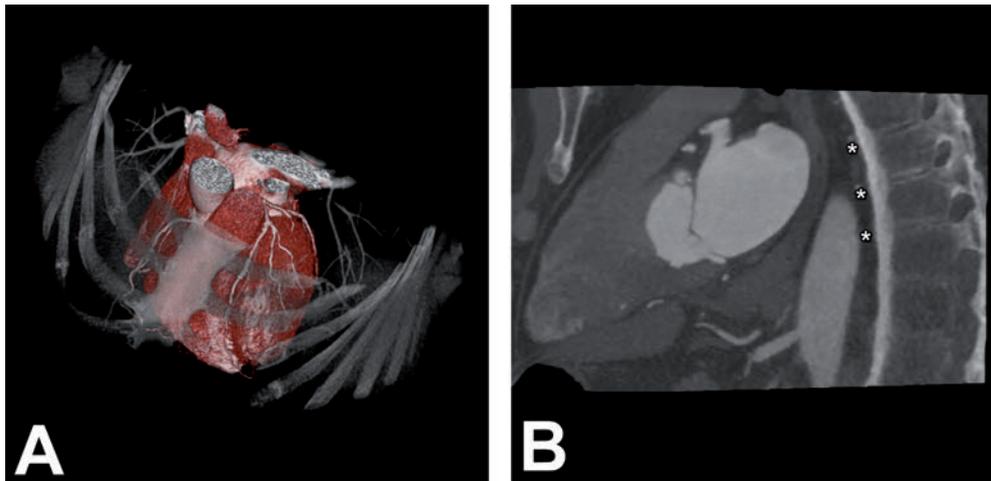


Abb. 5 Ankylosierende Spondylitis mit Bambuswirbelsäule (Sternchen) bei einem 68-jährigen Patienten mit atypischer Angina pectoris. Eine stenosierende KHK konnte ausgeschlossen werden, jedoch zeigten sich in der CT die Wirbelsäulenveränderungen im Rahmen der bereits bekannten ankylosierenden Spondylitis. Die Befunde sind dargestellt als 3D-Rekonstruktion (A) und in sagittaler Schichtung mit 3 mm Schichtdicke auf vergrößertem Bildausschnitt mit Weichteilfensterung und sagittaler MIP-Rekonstruktion (B).

geringere Strahlenexposition (VARGA-SZEMES et al. 2015), jedoch bestehen die Möglichkeit, den optimalen Zeitpunkt für die Darstellung myokardialer Minderperfusionen zu verpassen (De CECCO et al. 2015), sowie Limitationen bei Patienten mit 3-Gefäß-KHK (PELGRIM et al. 2015). Weitere wichtige Limitationen stellen die eingeschränkte Validierung gegenüber aktuellen Referenzstandards wie der Positronenemissionstomographie und invasiver fraktioneller Flussreservemessung sowie uneinheitliche Durchführungs- und Auswertestandards der CTP dar (VARGA-SZEMES et al. 2015).

4. Klinisches Patientenmanagement

4.1 Patientenakzeptanz und Gesundheitsökonomie

Im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Verfahren zur KHK-Diagnostik, sowie zur invasiven Koronarangiographie, stellt die CTA das von den Patienten präferierte Verfahren dar. Das Voranstellen der CTA vor die invasive Koronarangiographie als Filteruntersuchung bei Patienten mit einer Prätestwahrscheinlichkeit von ca. 10–60% erwies sich in verschiedenen Studien als kosteneffektiver im Vergleich zur initialen Durchführung der invasiven Untersuchung oder funktioneller Tests (D'ASCENZO et al. 2013, DARLINGTON et al. 2015, DEWEY und HAMM 2007, GENDERS et al. 2015).

4.2 Aktuelle randomisierte Studien bei Patienten mit stabilem Thoraxschmerz

Im Rahmen der aktuellen pragmatischen randomisierten PROMISE-Studie erhielten über 10000 Patienten mit Verdacht auf KHK initial entweder einen funktionellen diagnostischen

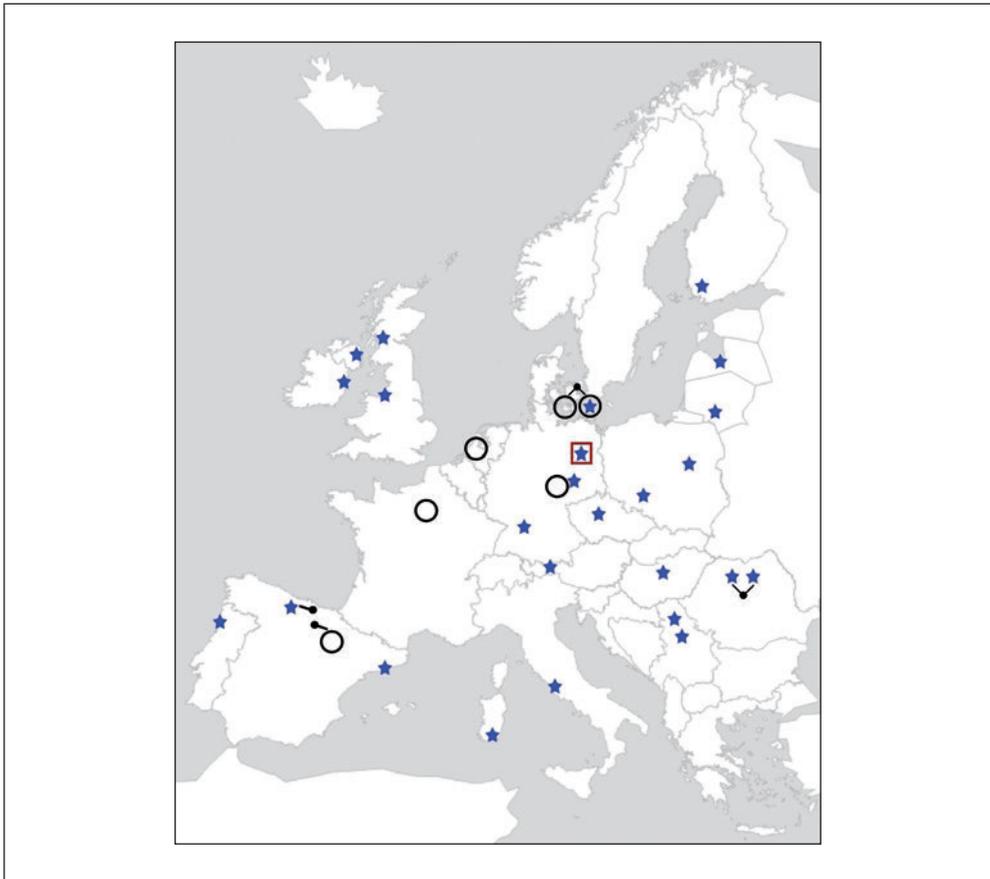


Abb. 6 Länderkarte der multinationalen DISCHARGE-Studie. Die pragmatische kontrollierte randomisierte Studie soll an über 30 Instituten in 18 europäischen Ländern durchgeführt werden. Städte mit mehr als einem Partner sind entsprechend gekennzeichnet. Ein wichtiges Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob kardiovaskuläre Ereignisse der Patienten im klinischen Verlauf der CT im Vergleich zur CCA weiter reduziert werden können und für welche Patienten mit Verdacht auf eine KHK welches Verfahren besser geeignet ist. Hierfür sollen in den nächsten 5 Jahren über 3500 Patienten in die Studie eingeschlossen und mittels CT oder CCA untersucht werden.

Test oder eine CTA (DOUGLAS et al. 2014). Im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass funktionelle Tests der CTA bezüglich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen im weiteren Verlauf nicht unterlegen waren (DOUGLAS et al. 2015).

Ein mögliches Vorgehen in der klinischen Routine des Managements von Patienten mit Verdacht auf eine KHK könnte demnach die Durchführung der CTA nach funktionellen Untersuchungen vor der Durchführung einer invasiven Koronarangiographie sein. Diese Schlussfolgerung unterstützen auch die Ergebnisse der multizentrischen SCOT-HEART-Studie, in die über 4000 Patienten aus 12 kardiologischen Instituten eingeschlossen wurden. Hierbei deutete sich kürzlich an, dass ein CT-gestütztes Patientenmanagement im Vergleich zum Standardvorgehen in der Lage sein könnte, Myokardinfarkte und kardialen Tod im nachfolgenden klinischen Verlauf zu reduzieren (SCOT-HEART-Investigators 2015).

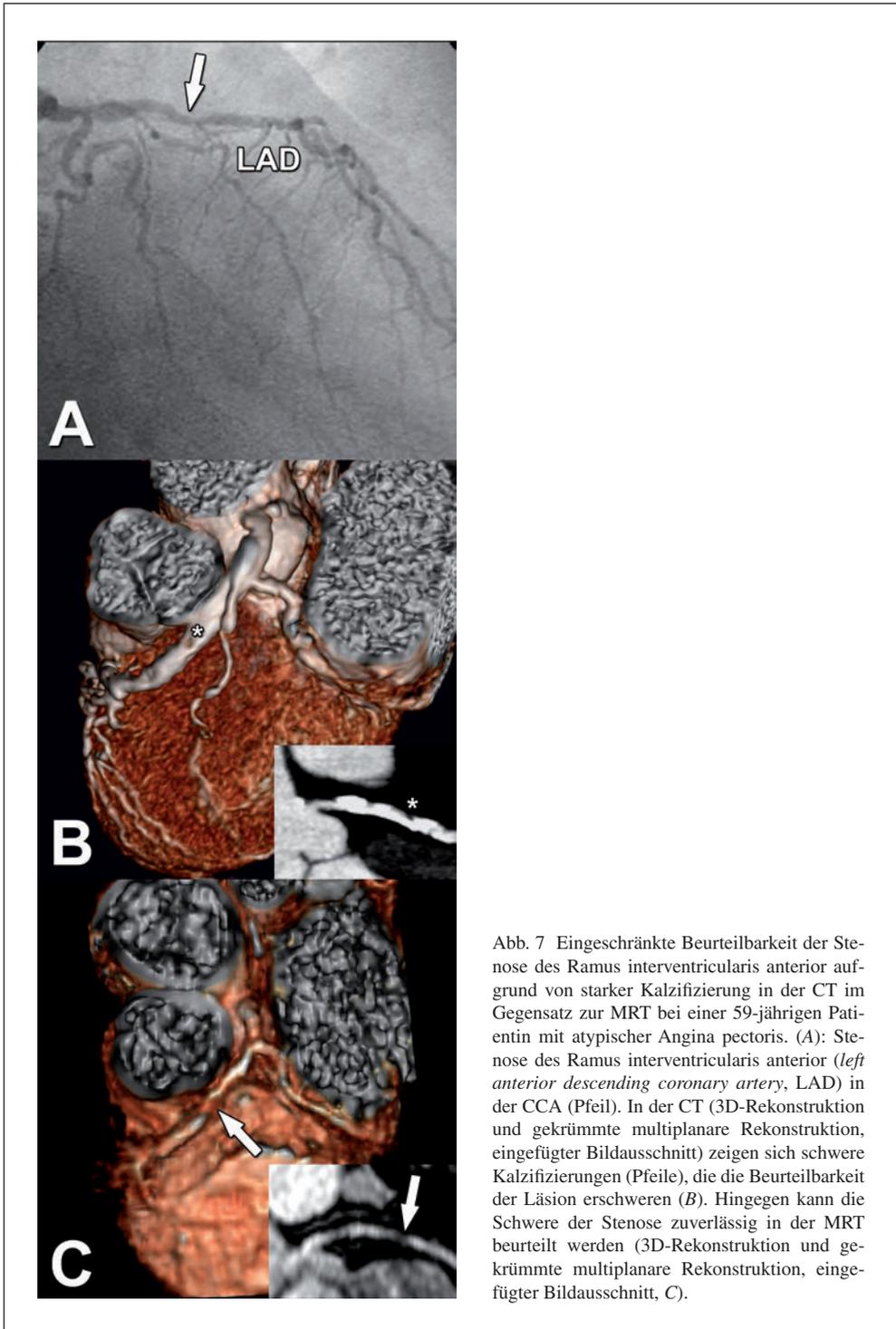


Abb. 7 Eingeschränkte Beurteilbarkeit der Stenose des Ramus interventricularis anterior aufgrund von starker Kalzifizierung in der CT im Gegensatz zur MRT bei einer 59-jährigen Patientin mit atypischer Angina pectoris. (A): Stenose des Ramus interventricularis anterior (*left anterior descending coronary artery*, LAD) in der CCA (Pfeil). In der CT (3D-Rekonstruktion und gekrümmte multiplanare Rekonstruktion, eingefügter Bildausschnitt) zeigen sich schwere Kalzifizierungen (Pfeile), die die Beurteilbarkeit der Läsion erschweren (B). Hingegen kann die Schwere der Stenose zuverlässig in der MRT beurteilt werden (3D-Rekonstruktion und gekrümmte multiplanare Rekonstruktion, eingefügter Bildausschnitt, C).



4.3 Die DISCHARGE-Studie

Die aktuell durchgeführte Pan-Europäische DISCHARGE-Studie (Abb. 6) überprüft die Hypothese, ob die CTA im randomisierten Vergleich zur invasiven Koronarangiographie in der Lage ist, das Patientenmanagement derart zu optimieren, dass kardiovaskuläre Ereignisse der Patienten im klinischen Verlauf weiter reduziert werden (ECR 2015 HAASE und www.discharge-trial.eu). Diese Hypothese wird durch drei entscheidende wissenschaftliche Grün-

de unterstützt: (1.) die nicht-invasive Untersuchung verhindert prozedurale Komplikationen; (2.) die frühzeitige Erkennung von Plaques und ihrer Zusammensetzung ermöglicht in der CTA eine Charakterisierung, die zu einer Optimierung der Risikofaktormodifikation und medikamentösen Therapie führen wird; (3.) nichtkardiale Befunde als mögliche Ursache für thorakale Beschwerden und Dyspnoe werden in der CTA, jedoch nicht in der invasiven Koronarangiographie diagnostiziert und können so einer Therapie zugänglich gemacht werden. Hieraus ergibt sich das wichtige Ziel zu analysieren, für welche Patienten jeweils die invasive Koronarangiographie und die CTA am besten geeignet sind. Das DISCHARGE-Projekt wird hierzu von der Europäischen Union im Rahmen ihres „comparative effectiveness call“ gefördert und vom Institut für Radiologie der Charité koordiniert.

5. Weitere offene wissenschaftliche Fragen

Trotz der derzeit überlegenen diagnostischen Genauigkeit der CTA im Vergleich zur MRT besteht aufgrund der aktuell vorhandenen Limitationen der Bedarf an der weiteren Erforschung der technischen Optimierung der MRT. Wichtige Vorteile der MRT sind die fehlende Einschränkung der diagnostischen Beurteilbarkeit im Vergleich zur CTA bei Patienten mit stark verkalkten Gefäßstenosen (Abb. 7) und bei Patienten mit höheren und unregelmäßigen Herzfrequenzen, die häufiger zu Artefakten in der Bildbeurteilung führen (Abb. 8).

Sollten sich praktische Nachteile der MRT, wie die häufig unzuverlässige atmungs- und EKG-gestützte Triggerung und die langen Untersuchungszeiten, reduzieren lassen, ist es gut möglich, dass die MRT in der koronararteriellen Diagnostik wieder eine stärkere Rolle einnimmt. Aktuell existieren verschiedene Ansätze zur Optimierung der Bildqualität der MRT: die Verwendung höherer Magnetfeldstärken (3 Tesla anstatt 1,5 Tesla), die Anwendung der komprimierten Abtastung und der Einsatz von „Super-Resolution“-Techniken (ISHIDA und SAKUMA 2014). Zur weiteren Optimierung sind jedoch weitere kooperative Anstrengungen in Forschungsverbänden notwendig, die auf Grund der Bedeutung der KHK und der MRT unbedingt förderungswürdig sind.

Literatur

- ALMDAHL, S. M., VEEL, T., HALVORSEN, P., and RYNNING, S. E.: Immediate rescue operations after failed diagnostic or therapeutic cardiac catheterization procedures. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 17, 314–317 (2013)
- BAMBERG, F., MARCUS, R. P., BECKER, A., HILDEBRANDT, K., BAUNER, K., SCHWARZ, F., GREIF, M., ZIEGLER, F. VON, BISCHOFF, B., BECKER, H. C., JOHNSON, T. R., REISER, M. F., NIKOLAOU, K., and THEISEN, D.: Dynamic myocardial CT perfusion imaging for evaluation of myocardial ischemia as determined by MR imaging. *JACC Cardiovasc. Imaging* 7, 267–277 (2014)
- CANNAÒ, P. M., SCHÖPF, U. J., MUSCOGIURI, G., WICHMANN, J. L., FULLER, S. R., SECCHI, F., VARGA-SZEMES, A., and CECCO, C. N. DE: Technical prerequisites and imaging protocols for dynamic and dual energy myocardial perfusion imaging. *Eur. J. Radiol.* pii: S0720-048X(15)00078-9; doi: 10.1016/j.ejrad.2015.02.010. [Epub ahead of print] (2015)
- CHAIKRIANGKRAI, K., CHOI, S. Y., NABI, F., and CHANG, S. M.: Important advances in technology and unique applications to cardiovascular computed tomography. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 10, 152–158 (2014)
- CECCO, C. N. DE, VARGA-SZEMES, A., MEINEL, F. G., RENKER, M., and SCHÖPF, U. J.: Beyond stenosis detection: computed tomography approaches for determining the functional relevance of coronary artery disease. *Radiol. Clin. North. Amer.* 53, 317–334 (2015)

- D'ASCENZO, F., CERRATO, E., BIONDI-ZOCCAI, G., OMEDÈ, P., SCIUTO, F., PRESUTTI, D. G., QUADRI, G., RAFF, G. L., GOLDSTEIN, J. A., LITT, H., FRATI, G., REED, M. J., MORETTI, C., and GAITA, F.: Coronary computed tomographic angiography for detection of coronary artery disease in patients presenting to the emergency department with chest pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 14, 782–789 (2013)
- DARLINGTON, M., GUERET, P., LAISSY, J. P., PIERUCCI, A. F., MAOULIDA, H., QUELEN, C., NIARRA, R., CHATELLIER, G., and DURAND-ZALESKI, I.: Cost-effectiveness of computed tomography coronary angiography versus conventional invasive coronary angiography. *Eur. J. Health Econ.* 16/6, 647–655 (2015)
- DEWEY, M., and HAMM, B.: Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease. *Eur. Radiol.* 17, 1301–1309 (2007)
- DEWEY, M., ZIMMERMANN, E., DEISSENIER, F., LAULE, M., DÜBEL, H. P., SCHLATTMANN, P., KNEBEL, F., RUTSCH, W., and HAMM, B.: Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation* 120, 867–875 (2009)
- DOUGLAS, P. S., HOFFMANN, U., LEE, K. L., MARK, D. B., AL-KHALIDI, H. R., ANSTROM, K., DOLOR, R. J., KOSINSKI, A., KRUCOFF, M. W., MUDRICK, D. W., PATEL, M. R., PICARD, M. H., UDELSON, J. E., VELAZQUEZ, E. J., COOPER, L., and *PROMISE Investigators*: PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Amer. Heart J.* 167, 796–803.e1 (2014)
- DOUGLAS, P. S., HOFFMANN, U., PATEL, M. R., MARK, D. B., AL-KHALIDI, H. R., CAVANAUGH, B., COLE, J., DOLOR, R. J., FORDYCE, C. B., HUANG, M., KHAN, M. A., KOSINSKI, A. S., KRUCOFF, M. W., MALHOTRA, V., PICARD, M. H., UDELSON, J. E., VELAZQUEZ, E. J., YOW, E., COOPER, L. S., LEE, K. L., and *P. Investigators*: Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *New Engl. J. Med.* 372, 1291–1300 (2015)
- FARZANEH-FAR, A., STEIGNER, M., and KWONG, R. Y.: Applications and limitations of cardiac computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 24, 606–612 (2013)
- FLOHR, T. G., De CECCO, C. N., SCHMIDT, B., WANG, R., SCHOEPE, U. J., and MEINEL, F. G.: Computed tomographic assessment of coronary artery disease: state-of-the-art imaging techniques. *Radiol. Clin. North Amer.* 53, 271–285 (2015)
- GENDERS, T. S., PETERSEN, S. E., PUGLIESE, F., DASTIDAR, A. G., FLEISCHMANN, K. E., NIEMAN, K., and HUNINK, M. G.: The optimal imaging strategy for patients with stable chest pain: a cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.* 162, 474–484 (2015)
- GOENKA, A. H., WANG, H., and FLAMM, S. D.: Cardiac magnetic resonance imaging for the investigation of cardiovascular disorders. Part 2: emerging applications. *Tex. Heart Inst. J.* 41, 13–143 (2014)
- Herzstiftung* (Deutsche Herzstiftung): 26. Deutscher Herzbericht. Frankfurt (Main): Deutsche Herzstiftung 2014
- ISHIDA, M., and SAKUMA, H.: Magnetic resonance of coronary arteries: assessment of luminal narrowing and blood flow in the coronary arteries. *J. Thorac Imaging* 29, 155–162 (2014)
- KARIUS, P., SCHUETZ, G. M., SCHLATTMANN, P., and DEWEY, M.: Extracardiac findings on coronary CT angiography: a systematic review. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 8, 174–182.e16 (2014)
- KO, S. M., HWANG, H. K., KIM, S. M., and CHO, I. H.: Multi-modality imaging for the assessment of myocardial perfusion with emphasis on stress perfusion CT and MR imaging. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 31, Suppl. 1, 1–21 (2015)
- MAKOWSKI, M. R., HENNINGSSON, M., SPUNTRUP, E., KIM, W. Y., MAINTZ, D., MANNING, W. J., and BOTNAR, R. M.: Characterization of coronary atherosclerosis by magnetic resonance imaging. *Circulation* 128, 1244–1255 (2013)
- MAVROGENI, S., MARKOUSIS-MAVROGENIS, G., and KOLOVOU, G.: Contribution of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of coronary arteries. *World J. Cardiol.* 6, 1060–1066 (2014)
- NIKOLAOU, K., ALKADHI, H., BAMBERG, F., LESCHKA, S., and WINTERSPERGER, B. J.: MRI and CT in the diagnosis of coronary artery disease: indications and applications. *Insights Imaging* 2, 9–24 (2011)
- PATEL, M. R., DAI, D., HERNANDEZ, A. F., DOUGLAS, P. S., MESSENGER, J., GARRATT, K. N., MADDOX, T. M., PETERSON, E. D., and ROE, M. T.: Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Amer. Heart J.* 167, 846–852.e2 (2014)
- PELGRIM, G. J., DORRIS, M., XIE, X., DEN DEKKER, M. A., SCHOEPE, U. J., HENZLER, T., OUDKERK, M., and VLIENGENTHART, R.: The dream of a one-stop-shop: Meta-analysis on myocardial perfusion CT. *Eur. J. Radiol.* pii: S0720-048X(15)00021-2; doi: 10.1016/j.ejrad.2014.12.032. [Epub ahead of print] (2015)
- PONTE, M., BETTENCOURT, N., PEREIRA, E., FERREIRA, N. D., CHIRIBIRI, A., SCHUSTER, A., ALBUQUERQUE, A., GAMA, V., and NAGEL, E.: Anatomical versus functional assessment of coronary artery disease: direct comparison of computed tomography coronary angiography and magnetic resonance myocardial perfusion imaging in patients with intermediate pre-test probability. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 30, 1589–1597 (2014)

- RIEF, M., ZIMMERMANN, E., STENZEL, F., MARTUS, P., STANGL, K., GREUPNER, J., KNEBEL, F., KRANZ, A., SCHLATTMANN, P., LAULE, M., and DEWEY, M.: Computed tomography angiography and myocardial computed tomography perfusion in patients with coronary stents: prospective intraindividual comparison with conventional coronary angiography. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 62, 1476–1485 (2013)
- ROCHITTE, C. E., GEORGE, R. T., CHEN, M. Y., ARBAB-ZADEH, A., DEWEY, M., MILLER, J. M., NINUMA, H., YOSHIOKA, K., KITAGAWA, K., NAKAMORI, S., LAHAM, R., VAVERE, A. L., CERCI, R. J., MEHRA, V. C., NOMURA, C., KOFOED, K. F., JINZAKI, M., KURIBAYASHI, S., ROOS, A. DE, LAULE, M., TAN, S. Y., HOE, J., PAUL, N., RYBICKI, F. J., BRINKER, J. A., ARAI, A. E., COX, C., CLOUSE, M. E., DI CARLI, M. F., and LIMA, J. A.: Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur. Heart J.* 35, 1120–1130 (2014)
- ROOBOTTOM, C., MITCHELL, G., and IYENGAR, S.: The role of non-invasive imaging in patients with suspected acute coronary syndrome. *Br. J. Radiol.* 84/ Spec. No. 3, S269–279 (2011)
- ROOS, A. DE, and HIGGINS, C. B.: Cardiac radiology: centenary review. *Radiology* 273, S142–159 (2014)
- ROOS, A. DE, KROFT, L. J., BAX, J. J., and GELEIJNS, J.: Applications of multislice computed tomography in coronary artery disease. *J. Magn. Reson. Imaging* 26, 14–22 (2007)
- SATO, A.: Coronary plaque imaging by coronary computed tomography angiography. *World J. Radiol.* 6, 148–159 (2014)
- SCHUETZ, G. M., ZACHAROPOULOU, N. M., SCHLATTMANN, P., and DEWEY, M.: Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann. Intern. Med.* 152, 167–177 (2010)
- SCOT-HEART-Investigators: CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 385/9985, 2383–2391 (2015)
- SHIMONY, A., JOSEPH, L., MOTTILLO, S., and EISENBERG, M. J.: Coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 27, 843–850 (2011)
- STATHOPOULOS, I., KOSSIDAS, K., PANAGOPOULOS, G., and GARRATT, K.: Cardiac tamponade complicating coronary perforation during angioplasty: short-term outcomes and long-term survival. *J. Invasive Cardiol.* 25, 486–491 (2013)
- SUN, Z., AL MOUDI, M., and CAO, Y.: CT angiography in the diagnosis of cardiovascular disease: a transformation in cardiovascular CT practice. *Quant. Imaging Med. Surg.* 4, 376–396 (2014)
- VARGA-SZEMES, A., MEINEL, F. G., CECCO, C. N. DE, FULLER, S. R., BAYER, R. R., and SCHOEPF, U. J.: CT myocardial perfusion imaging. *AJR Amer. J. Roentgenol.* 204, 487–497 (2015)
- WHO (World Health Organization): The Global Burden of Disease: 2004 Update. Switzerland 2008

Prof. Dr. Marc DEWEY
 Heisenberg-Professor für Radiologie
 Stellvertretender Direktor des
 Instituts für Radiologie
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin
 Bundesrepublik Deutschland
 Tel.: +49 30 450527296
 Fax: +49 30 450527996
 E-Mail: dewey@charite.de

Nano im Körper

Chancen, Risiken und gesellschaftlicher Dialog zur Nanotechnologie in Medizin, Ernährung und Kosmetik

Akademiensymposium

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der
Wissenschaften

acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften

(für die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften)

am 9. November 2010 in München

Nova Acta Leopoldina N. F. Bd. 114, Nr. 392

Herausgegeben von Wolfgang M. HECKL (München)

(2012, 143 Seiten, 26 Abbildungen, 21,95 Euro, ISBN: 978-3-8047-3058-8)

Nanotechnologie rückte in den letzten Jahren immer stärker in den Fokus der Öffentlichkeit. Dies ist einerseits das Ergebnis einer vielfältigen erfolgreichen Forschungsarbeit, die zu neuen Anwendungsmöglichkeiten von synthetischen Nanopartikeln auf verschiedenen Gebieten geführt hat; andererseits werden auch Verbraucher zunehmend mit Produkten konfrontiert, die Nanopartikel enthalten. Daher stehen außer den großen Potenzialen der Nanotechnologie naturgemäß auch Unsicherheiten. Diese Publikation dokumentiert eine Veranstaltung der acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften und der Akademienunion. Sie hinterfragt und diskutiert kritisch die verschiedenen Facetten der Nanotechnologie, insbesondere in den Bereichen Medizin, Kosmetik und Ernährung.

Leberzellkarzinom

Gerald ANTOCH (Düsseldorf)

Mit 3 Abbildungen

Zusammenfassung

Morphologische bildgebende Verfahren stellen heute den Standard bei der Diagnose des hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar und werden von verschiedenen Leitlinien für die nicht-invasive Diagnose des Tumors in der Leberzirrhose empfohlen. Die Zukunft der Bildgebung liegt in der selektiven Darstellung des HCCs über funktionelle und rezeptorbasierte diagnostische Verfahren und trägt so der zunehmenden Spezifizierung auch der Therapie Rechnung. Ähnlich anderen Tumoren wird die Kombination aus Diagnostik und Therapie in der Zukunft einen wichtigen Pfeiler radiologischer und nuklearmedizinischer Forschung ausmachen. Die Koppelung eines Diagnostikums und eines Therapeutikums an eine Trägersubstanz, z. B. einen Antikörper, ermöglicht so die gezielte Diagnose, gefolgt von der Therapie. Eine enge Zusammenarbeit der bildgebenden Fächer mit der Hepatologie stellt eine Grundvoraussetzung zukunftsorientierter, erfolgreicher wissenschaftlicher Projekte dar.

Abstract

Morphological imaging procedures are state-of-the-art for diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) and are recommended as the standard for non-invasive diagnosis of HCC in patients with liver cirrhosis. In the future imaging of HCC will focus on a more selective approach, using functional and receptor-targeted diagnostic procedures. This imaging development from morphology to function resembles new, specific approaches in HCC diagnostics. Similar to other types of cancer the combination of receptor-targeted diagnosis and therapy will represent a major topic of research in radiology and nuclear medicine. Labelling a certain carrier, e.g. an antibody, with a diagnostic agent and a therapeutic agent offers specific diagnosis followed by specific therapy. Close collaboration of radiology, nuclear medicine, and hepatology is required for future-oriented, successful imaging research.

Das Leberzellkarzinom (hepatozelluläres Karzinom, HCC) ist der häufigste primäre Lebertumor. Primäre Lebertumoren entstehen direkt in der Leber und sind von sekundären Lebertumoren (überwiegend Lebermetastasen anderer, nicht in der Leber entstandener Tumoren) abzugrenzen. Als Risikofaktoren für die Entstehung eines HCCs gelten insbesondere diejenigen Erkrankungen, die zu einer chronischen Leberschädigung führen. Hierzu zählen in der westlichen Welt der regelmäßige Alkoholkonsum sowie chronische Infektionen mit dem Hepatitis B- und C-Virus. Das Rauchen, ein Diabetes mellitus Typ 2, starkes Übergewicht, der Verzehr verschimmelter Lebensmittel sowie verschiedene, seltene, angeborene Stoffwechselerkrankungen gelten ebenfalls als Risikofaktoren (*Robert Koch-Institut* 2013). Über eine chronische Leberzellschädigung kommt es durch diese Erkrankungen zu einer Leberverfettung oder Leberzirrhose, das Risiko für die Entstehung eines Leberzellkarzinoms ist deutlich erhöht.

Die Diagnose eines HCCs kann durch eine Biopsie mit Gewebegewinnung und histologischer Untersuchung erfolgen. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose erfolgt die Diagnose

heute jedoch bereits ohne Biopsie, d. h. bildgebend und nicht invasiv (AWMF 2013). Sind die typischen bildgebenden Zeichen eines Leberzellkarzinoms vorhanden, die frühe Kontrastmittelaufnahme mit nachfolgendem Auswaschen des Kontrastmittels (Abb. 1), kann bei Patienten mit einer Leberzirrhose auf eine bioptische Sicherung des Befundes verzichtet werden. Die Bildgebung hat somit bereits heute einen zentralen Stellenwert bei der Diagnostik, aber auch bei der Therapie des HCCs. So werden die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) regelmäßig zur Kontrolle des Therapieansprechens eingesetzt, interventionell-angiographische Verfahren stellen einen wichtigen Baustein in der stadienadaptierten Therapie des HCCs dar.

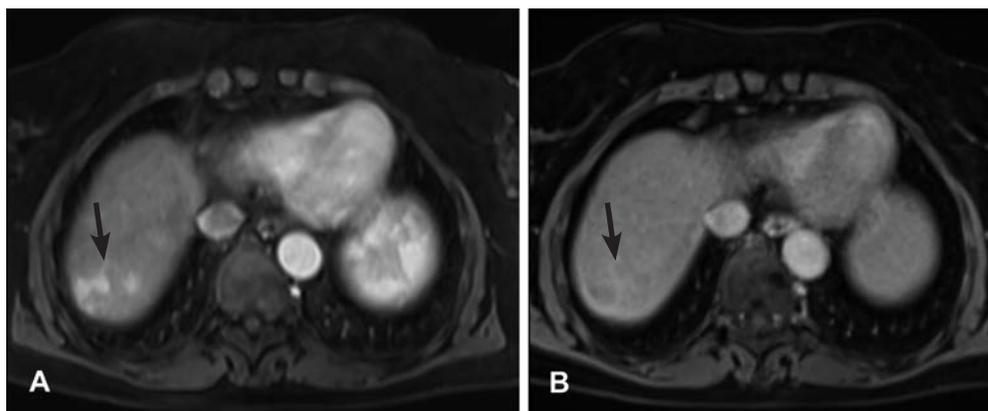


Abb. 1 Axiale, kontrastmittelverstärkte MRT bei einem 56-jährigen Patienten mit HCC. Typischer Befund mit vermehrter Kontrastmittelanreicherung des Tumors in der arteriellen Phase (A) sowie Auswaschen in der venösen Phase (B).

Neue Entwicklungen haben in den letzten Jahren zusätzlich zu einer genaueren Diagnose von Tumoren, so auch des hepatozellulären Karzinoms, geführt. Hier ist in erster Linie die Etablierung und klinische Einführung funktioneller bildgebender Untersuchungstechniken zu nennen. Im Gegensatz zu den rein morphologischen bildgebenden Techniken, die die Anatomie von Tumoren darstellen, bieten funktionelle Verfahren eine Aussage über die Funktionsweise von Tumoren. Die MR-Diffusionsbildgebung ermöglicht die Darstellung der Brownschen Molekularbewegung, der Beweglichkeit der Wassermoleküle einer bestimmten Struktur. Ein Tumor geht mit einer Zellvermehrung einher, die freie Beweglichkeit der Wassermoleküle ist daher eingeschränkt, die Diffusion ist gestört (Abb. 2). Die Diffusionsstörung lässt sich messen und quantifizieren. Mit der Diffusionsbildgebung steht aktuell ein sehr sensitives Verfahren für den Tumornachweis zur Verfügung, das den rein morphologischen bildgebenden Verfahren überlegen ist (QU et al. 2012). Aber nicht nur der Nachweis von Tumorherden, auch die Differenzierung in benigne und maligne, sowie die Einschätzung einer Progression in ein invasives HCC können mit der Diffusionsbildgebung entscheidend verbessert werden. So konnten LE MOIGNE et al. (2012) nachweisen, dass die Charakterisierung eines Herdes als HCC durch die zusätzliche Akquisition der Diffusion im Vergleich zur morphologischen MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel verbessert werden kann. Der Nachweis einer Diffusionsstörung sowie die Ausprägung der Diffusionsstörung sind Prädiktoren für die Progression einer Läsion zum HCC (DI PIETROPAOLO et al. 2015, KIM et al. 2012).

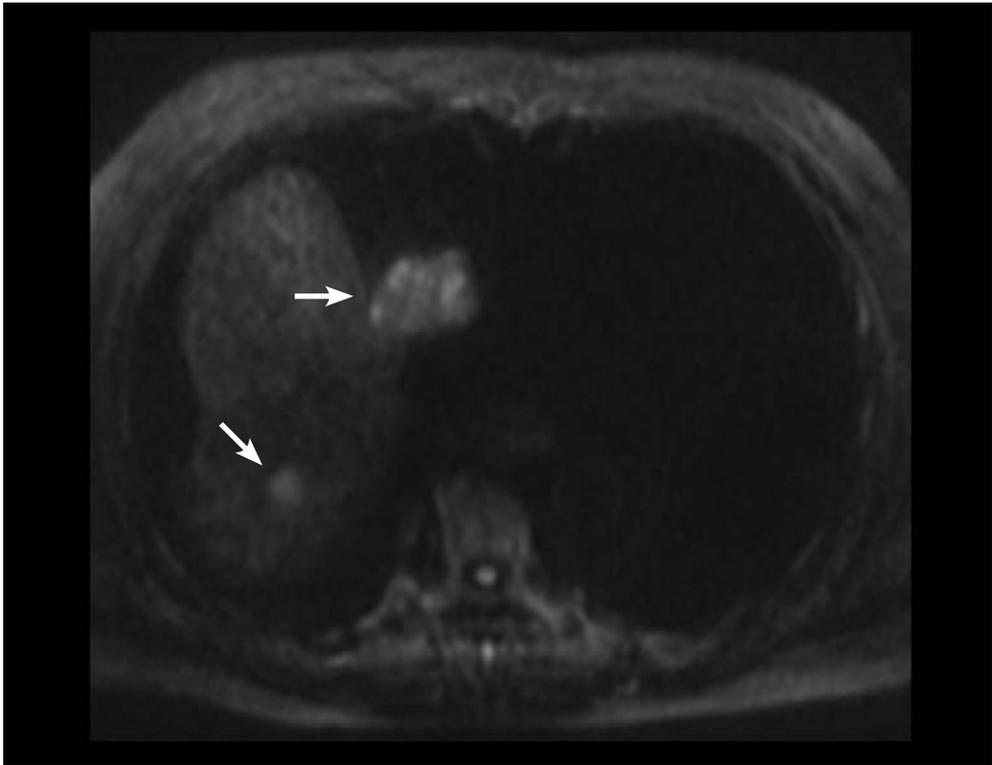


Abb. 2 MRT-Diffusionsbildgebung bei einem 61-jährigen Patienten mit zwei Herden eines HCCs. Die Diffusionsstörung in den Tumoren lässt sich durch die Signalsteigerung klar vom umgebenden Lebergewebe abgrenzen.

Es wurde bereits oben darauf hingewiesen, dass die Gabe von Kontrastmitteln einen wichtigen Beitrag bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle des HCCs darstellt. Neue Entwicklungen der Kontrastmitteldiagnostik ermöglichen seit einiger Zeit die Messung der Perfusion, d. h. der Durchblutung eines Tumors. Die Perfusionsmessung stellt somit ein weiteres funktionelles bildgebendes Verfahren dar, welches ein großes Potenzial mit Blick auf die Therapiekontrolle von Tumoren hat und daher aktuell im wissenschaftlichen Fokus verschiedener Arbeitsgruppen steht.

Bislang erfolgte die Kontrolle des Therapieansprechens eines Tumors überwiegend mit morphologischen bildgebenden Verfahren basierend auf der Tumorgröße. Die Abnahme der Tumorgröße unter Therapie charakterisiert ein Ansprechen des Tumors (EISENHAUER et al. 2009). Problematisch ist jedoch, dass gerade mit neueren, rezeptorbasierten Therapien die Tumorgröße erst sehr spät abnimmt, so dass das Therapieansprechen erst verzögert bildgebend nachweisbar ist. Die Messung der Durchblutung des Tumors, der Perfusion, bietet hier eine Alternative, die für die Therapiekontrolle neuer Therapien zunehmend eingesetzt wird. Bereits sehr früh nach Beginn der Therapie kommt es bei Tumoren zu Änderungen der Durchblutung. Die Perfusion nimmt im Falle des Therapieansprechens ab. Diese Abnahme der Durchblutung kann mit der Perfusionsbildgebung nachgewiesen werden (SACCO 2014).

An den Beispielen der Diffusions- und Perfusionsbildgebung ist erkennbar, dass funktionelle bildgebende Verfahren bereits heute einen wichtigen Pfeiler der Diagnostik und Therapiekontrolle des HCCs einnehmen. Das wissenschaftliche Engagement auf diesem Gebiet der Bildgebung stellt einen vielversprechenden und zukunftsorientierten Teil radiologischer Forschung dar. Dabei wird der Schwerpunkt in den nächsten Jahren sowohl auf der Weiterentwicklung der verfügbaren funktionellen Verfahren als auch auf der Etablierung neuer funktioneller Techniken liegen.

Ein Nachteil aller heute verfügbaren bildgebenden Verfahren ist die geringe Selektivität für eine bestimmte Tumorerkrankung. Die Kontrastmitteldiagnostik erfolgt überwiegend mit extrazellulären Kontrastmitteln, die lange im Gefäßsystem verbleiben und nur bedingt gewebebegängig sind. Abhängig von ihrer Durchblutung werden verschiedene Gewebe so unterschiedlich dargestellt. Eine stärkere oder schwächere Durchblutung des Tumors im Vergleich zum umgebenden Gewebe ermöglicht so die Diagnose des Tumors in einem Organ (Abb. 1). Für die Diagnostik der Leber sind neben den rein extrazellulären Kontrastmitteln auch leberspezifische Kontrastmittel verfügbar, die zu unterschiedlichen Anteilen durch Transporterproteine in die Hepatozyten (Leberzellen) aufgenommen und über die Gallenwege ausgeschieden werden (Abb. 3). Die leberspezifische Spätphase, eine Untersuchung 20 min – 60 min nach Applikation leberspezifischer Kontrastmittel, ermöglicht eine höhere Genauigkeit beim Nachweis von Lebertumoren gegenüber herkömmlichen extrazellulären Kontrastmitteln. Ferner ermöglichen leberspezifische Kontrastmittel eine bessere Differenzierung verschiedener Lebertumore. Eine für einen bestimmten Tumor spezifische Bildgebung stellen aber auch diese Kontrastmittel nicht dar.

Die Diagnose des HCC bei Patienten mit einer Leberzirrhose erfolgt heute überwiegend bildgebend, wie oben beschrieben. Die Möglichkeit, auf eine Probeentnahme zu verzichten und die Diagnose des HCCs bildgebend zu stellen, führt zu einer geringeren Belastung des Patienten. Was zunächst wie ein Privileg der Bildgebung erscheint, hat in den letzten Jahren jedoch zu einer gewissen Trägheit bei der Initiierung und Umsetzung wissenschaftlicher Projekte beim HCC geführt. Neben der einfachen bildgebenden Diagnose hat gerade das Fehlen einer Biopsie und somit auch das Fehlen einer Histologie die wissenschaftliche Erforschung der molekularen Mechanismen des HCCs verzögert (PECK-RADOSAVLJEVIC 2014). Wie bei anderen Tumoren liegt die Zukunft der Therapie des HCCs in einem individualisierten Ansatz, der rezeptorvermittelt und somit selektiv das Tumorwachstum hemmt. Ein erster Schritt in Richtung dieser individualisierten, rezeptorbasierten Therapie wurde mit der Zulassung des Wirkstoffs Sorafenib, eines Tyrosinkinase-Inhibitors, für die Therapie des fortgeschrittenen HCCs gemacht. Sorafenib hemmt als Multikinase-Inhibitor verschiedene Tyrosinkinasen und ist inzwischen für die Therapie auch anderer Tumoren zugelassen. Auch die Therapie mit Sorafenib ist jedoch eher unselektiv, da verschiedene Tyrosinkinasen und die diese Tyrosinkinasen exprimierenden Tumoren gehemmt werden. Eine für das HCC spezifische Therapie bietet Sorafenib daher nicht. Je unselektiver eine Therapie ist, desto größer ist jedoch die Gefahr von Nebenwirkungen. Das langfristige Ziel der therapeutischen Forschung ist daher die Entwicklung hochselektiver Pharmaka, die spezifisch für einen Tumor sind und nur auf diesen wirken. Neben einer hohen Wirkstärke ist die zu erwartende Schwere möglicher Nebenwirkungen dann geringer.

Die radiologische Forschung muss dieser Änderung der Therapieansätze hin zu hochselektiven Therapeutika Rechnung tragen. Wie auch die Therapie muss die Bildgebung sich in Richtung spezifischer Kontrastmittel und/oder Radiopharmaka entwickeln. Diese spezifische



Abb. 3 Koronare MRT mit Spätphase, 20 min nach Applikation eines leberspezifischen Kontrastmittels. Im Gegensatz zum normalen Lebergewebe speichert der Tumor in der Spätphase kein Kontrastmittel. Der Tumor ist klar als hypointense (dunkle) Raumforderung in der Leber abgrenzbar.

Bildgebung erfordert die Entwicklung neuer, rezeptorbasierter Substanzen, die an den gleichen Zielstrukturen ansetzen wie die Therapeutika. Hier sind erste Schritte bereits erfolgt, wobei bislang nur präklinische Arbeiten zu neuen Kontrastmitteln beim HCC verfügbar sind. Beispiele aus der klinischen Anwendung neuer Kontrastmittel/Radiopharmaka anderer Tumoren können jedoch den Weg auch beim HCC anzeigen.

In einer aktuellen Arbeit berichten TOALDO et al. (2015) von der experimentellen Anwendung eines neuen Ultraschall-Kontrastmittels, das spezifisch an den Typ 2 des *Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptor* (VEGFR-2) bindet. Diese präklinische Arbeit im Mausmodell vergleicht zwei Gruppen von Mäusen nach HCC-Tumorinduktion, eine unter Therapie mit Sorafenib, die andere unter Gabe eines Placebos. Die spezifische Bindung des Ultraschall-

Kontrastmittels an den VEGFR-2 ermöglichte eine zuverlässige Differenzierung der auf die Therapie ansprechenden Tumoren (Responder) von den nicht ansprechenden Tumoren (Non-Responder) und den Tumoren ohne Therapie (Plazebo). Da VEGF in verschiedenen Tumoren exprimiert wird, finden sich vergleichbare Ergebnisse auch für andere Tumorentitäten. HSIEH et al. (2012) konnten im Mausmodell beim Kolonkarzinom nachweisen, dass der Nachweis des Tumors mit für den VEGFR spezifischen Nanopartikeln mit höherer Sicherheit gelingt, als das mit unspezifischen Nanopartikeln der Fall ist. LIU et al. (2011) konnten auch für das HCC im Tierversuch zeigen, dass Nanopartikel, die einerseits mit Gadolinium als MRT-Kontrastmittel, andererseits mit einem VEGFR-Antikörper gekoppelt wurden, ein deutlich höheres Kontrastmittelsignal im Tumor erzeugten als rein extrazelluläre MR-Kontrastmittel. Auch bestand ein Vorteil gegenüber Nanopartikeln, die zwar mit Gadolinium, nicht aber mit dem VEGFR-Antikörper gekoppelt wurden. Diese Ergebnisse wurden unter Verwendung eines anderen Nanopartikels auch durch eine deutsche Arbeitsgruppe bestätigt (WATCHARIN et al. 2014, 2015). Die Koppelung eines Diagnostikums an einen spezifischen Antikörper bildet, wie in der Therapie, auch in der Bildgebung die Zukunft.

Nanopartikel bieten in der Therapie und der Bildgebung des HCCs einen neuen und vielversprechenden Ansatz (ITTRICH et al. 2013). Nanopartikel ermöglichen die Integration einer bildgebenden oder therapeutischen Substanz, die dann, zusammen mit den Nanopartikeln, über eine Ligand-Rezeptor-vermittelte Endozytose in die Zelle aufgenommen werden. So gelangen entweder das Diagnostikum oder das Therapeutikum an ihren Wirkort in der Zelle. Die Nanopartikel fungieren als Trägersubstanz und ermöglichen den Transport auch hydrophober (nicht wasserlöslicher) Substanzen im Blut bis in die Zelle. Für die Aufnahme in die Zelle ist jedoch auch bei den Nanopartikeln die Kopplung an einen Liganden (z. B. Antikörper) notwendig, der an die Zellrezeptoren binden kann und so die Aufnahme der Nanopartikel in die Zelle ermöglicht. In der Zelle erfolgt die Dissoziation der Nanopartikel und die Freisetzung des diagnostischen oder therapeutischen Inhalts. MEZGHRANI et al. (2015) haben für das hepatozelluläre Karzinom im Kleintiersversuch zeigen können, dass auf diese Weise Doxorubicin, ein in der Therapie des HCC häufig verwendetes Chemotherapeutikum, selektiv an seinen Wirkort in der Zelle gebracht werden kann. Im Vergleich zur (unselektiven) intravenösen oder intraarteriellen Gabe im Rahmen einer interventionellen Lebertherapie lässt sich durch die rezeptorvermittelte Endozytose der Nanopartikel die Konzentration des Chemotherapeutikums in der Zelle erhöhen.

Die Koppelung von Diagnostika oder Therapeutika an bestimmte Trägersubstanzen stellt somit, neben der funktionellen Bildgebung, den zweiten zukunftsorientierten Ansatz für bildgebend-wissenschaftliche Projekte dar. Diagnose und Therapie können bei einem derartigen Ansatz Hand in Hand gehen. Erste klinische Beispiele für den Ansatz der „Theranostics“ (*Therapy and Diagnostics*) sind bislang zwar nicht für das HCC, wohl aber für andere Tumoren verfügbar. Neuroendokrine Tumoren des Magen-Darm-Trakts exprimieren regelmäßig den Somatostatinrezeptor. Bildgebung und Therapie können unter Verwendung eines Somatostatinrezeptor-Analogons durchgeführt werden, das über eine Bindung an den Rezeptor Diagnose und Therapie ermöglicht. Als Bindungssubstanzen stehen [DOTA⁰-Tyr³] octreotid (DOTA-TOC), [DOTA⁰-1NaI³]octreotide (DOTANOC) und [DOTA⁰-Tyr³]octreotate (DOTATATE) zur Verfügung. Zunächst wird für die Diagnostik Gallium-68 (⁶⁸Ga) an eine der drei Substanzen, z. B. DOTATOC, gebunden. Gallium-68 ist ein Positronen-Emitter, der bildgebend mit der Positronenemissionstomographie (PET) dargestellt werden kann. Wird in der ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET nachgewiesen, dass der Tumor Somatostatinrezeptoren exprimiert

und das Radiopharmakon bindet, so erfolgt im zweiten Schritt die Therapie mit ^{90}Y trium-DOTATOC. ^{90}Y ist ein β -Strahler, der aufgrund seiner hohen Energie und kurzen Reichweite in Gewebe für die Therapie des Tumors genutzt wird. Durch die Kopplung an DOTATOC kann das Therapeutikum, trotz intravenöser Gabe, selektiv an seinen Wirkort gebracht werden. Die Therapiekontrolle erfolgt dann mit der ^{68}Ga -DOTATOC-PET.

Zusammenfassend wird die Diagnostik und bildgebende Therapiekontrolle beim HCC in der Zukunft auf funktionellen und spezifischen, rezeptor-basierten Diagnostika beruhen. Die Forschungsförderung radiologischer und nuklearmedizinischer Projekte muss daher diese Entwicklung berücksichtigen. Einen besonderen Aspekt wird die Entwicklung kombinierter diagnostischer und therapeutischer Verfahren („Theranostics“) für das HCC ausmachen. Essentiell für eine zukunftsorientierte, erfolgreiche Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren wird die enge wissenschaftliche Kooperation der bildgebenden Fächer mit der Hepatologie sein.

Literatur

- AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms. Mai 2013
- DI PIETROPAOLO, M., BRIANI, C., FEDERICI, G. F., MARGNANI, M., BEGINI, P., DELLE FAVE, G., and IANNICELLI, E.: Comparison of diffusion-weighted imaging and gadoxetic acid-enhanced MR images in the evaluation of hepatocellular carcinoma and hypovascular hepatocellular nodules. *Clin. Imaging* 39, 468–475 (2015)
- EISENHAEUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYER, S., MOONEY, M., RUBINSTEIN, L., SHANKAR, L., DODD, L., KAPLAN, R., LACOMBE, D., and VERWEI, J.: New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45, 228–247 (2009)
- HSIEH, W.-J., LIANG, C.-J., CHIEH, J.-J., WANG, S.-H., LAI, I.-R., CHEN, J.-H., CHANG, F.-H., TSENG, W.-K., YANG, S.-Y., WU, C.-C., and CHEN, Y.-L.: In vivo tumor targeting and imaging with anti-vascular endothelial growth factor antibody-conjugated dextran-coated iron oxide nanoparticles. *Int. J. Nanomed.* 7, 2833–2843 (2012)
- ITTRICH, H., PELDSCHUS, K., RAABE, M., KAUL, M., and ADAM, G.: Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel in der Biomedizin: Anwendungen und Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Fortschr. Röntgenstr.* 185, 1149–1166 (2013)
- KIM, Y. K., LEE, W. J., PARK, M. J., KIM, S. H., RHIM, H., and CHOI, D.: Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: Potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology* 265, 104–114 (2012)
- LE MOIGNE, F., DURIEUX, M., BANCEL, B., BOUBLAY, N., BOUSSEL, L., DUCERF, C., BERTHEZENE, Y., and RODE, A.: Impact of diffusion-weighted MR imaging on the characterization of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *Magnetic Resonance Imaging* 30, 656–665 (2012)
- LIU, Y., CHEN, Z., LIU, C., YU, D., LU, Z., and ZHANG, N.: Gadolinium-loaded polymeric nanoparticles modified with Anti-VEGF as multifunctional MRI contrast agents for the diagnosis of liver cancer. *Biomaterials* 32, 5167–5176 (2011)
- MEZGHANI, O., TANG, Y., KE, X., CHEN, Y., HU, D., TU, J., ZHAO, L., and BOURKAIB, N.: Hepatocellular carcinoma dually-targeted nanoparticles for reduction triggered intracellular delivery of doxorubicin. *Int. J. Pharmaceutics* 478, 553–568 (2015)
- PECK-RADOSAVLJEVIC, M.: Drug therapy for advanced-stage liver cancer. *Liver Cancer* 3, 125–131 (2014)
- QU, J., LI, H., SHOA, N., LI, X., YAN, G., ZHANG, H., LUO, J., ZHANG, S., LI, Y., and LIU, C.: Additional diffusion-weighted imaging in the detection of new, very small hepatocellular carcinoma lesions after interventional therapy compared with conventional 3 T MRI alone. *Clin. Radiol.* 67, 669–674 (2012)
- Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe (2013)
- SACCO, R.: Assessment of radiologic response to targeted therapies in patients with hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 10, 2073–2079 (2014)
- TOALDO, M. B., SALVATORE, V., MARINELLI, S., PALAMA, C., MILAZZO, M., CROCI, L., VENERANDI, L., CIPONE, M., BOLONDI, L., and PISCAGLIA, F.: Use of VEGFR-2 targeted ultrasound contrast agent for the early evaluation of response to sorafenib in a mouse model of hepatocellular carcinoma. *Mol. Imaging Biol.* 17, 29–37 (2015)

- WATCHARIN, W., SCHMITHALS, C., PLELI, T., KÖBERLE, V., KORKUSUZ, H., HÜBNER, F., ZEUZEM, S., KORF, H.-W., VOGL, T., RITTMAYER, C., TERFORT, A., PIPER, A., GELPERINA, S., and KREUTER, J.: Biodegradable human serum albumin nanoparticles as contrast agents for the detection of hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging. *Eur. J. Pharmaceutics Biopharmaceutics* 87, 132–141 (2014)
- WATCHARIN, W., SCHMITHALS, C., PLELI, T., KÖBERLE, V., KORKUSUZ, H., HÜBNER, F., WAIDMANN, O., ZEUZEM, S., KORF, H.-W., TERFORT, A., GELPERINA, S., VOGL, T., KREUTER, J., and PIPER, A.: Detection of hepatocellular carcinoma in transgenic mice by Gd-DTPA- and rhodamine 123-conjugated human serum albumin nanoparticles in T1 magnetic resonance imaging. *J. Control Release* 199, 63–71 (2015)

Prof. Dr. Gerald ANTOCH
Direktor
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Medizinische Fakultät
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 211 8117752
Fax: +49 211 8116145
E-Mail: antoch@med.uni-duesseldorf.de

Darmkrebs im Fokus Stellenwert, Bedarf und Perspektiven der radiologischen Bildgebung

Johannes WESSLING (Münster)

Zusammenfassung

In der kurativen Medizin hat die virtuelle Kolonographie die konventionelle radiologische Darmuntersuchung mittels Doppelkontrast abgelöst. Die Leitlinien definieren ein klares Spektrum an Indikationen (insbesondere nach inkompletter Koloskopie) für die virtuelle Kolonographie. Die Rolle der virtuellen Kolonographie in der Darmkrebsvorsorge bleibt hingegen kontrovers und wird zurzeit im Rahmen einer im Oktober 2015 veröffentlichten Bewertung durch die *U. S. Preventive Services Task Force* nicht als zugelassene Früherkennungsmaßnahme gelistet.

Auf bundesdeutscher Ebene hat der gemeinsame Bundesausschuss noch bis zum 30. April 2016 Zeit, eine Richtlinie für eine organisierte Darmkrebsfrüherkennung zu erstellen. Entsprechend der Vorgaben des nationalen Krebsplans und des Krebsregister- und Krebsfrüherkennungsgesetzes sollten qualitätsgesicherte Früherkennungsprogramme für Darmkrebs primär an den von der deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Darmkrebszentren angesiedelt und von dort aus organisiert werden. Dabei sollten die Empfehlungen diverser amerikanischer Fachgesellschaften (*American Cancer Society* usw.) bzgl. der Implementierung und Evaluation der virtuellen Kolonographie in Deutschland eine Rolle spielen.

Die Rolle der virtuellen Kolonographie mittels MRT wird sowohl national als auch international unterschätzt. Eine multizentrische wissenschaftliche Begleitevaluation an entsprechend definierten Referenzzentren in Deutschland könnte hier wichtige Alternativen herausarbeiten. Die Arbeitsgemeinschaft Abdominal- und Gastrointestinaldiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) sollte hier als zentrale Schaltstelle eingebunden werden.

Methode der Wahl in der bildgebenden Diagnostik des Rektumkarzinoms ist die hochauflösende MRT. Wissenschaftlich im Vordergrund steht die Identifizierung und Validierung relevanter Bildparameter, die künftig eine bessere und genauere Abschätzung von Verlauf und Prognose sowie gegebenenfalls Therapie- und Nachsorgestratifizierung erlauben. Über die Arbeitsgemeinschaft Abdominal- und Gastrointestinaldiagnostik hat die deutsche Röntgengesellschaft eine tragfähige Vernetzung in die bundesweiten Darmzentren. Diese sollte künftig besser genutzt werden, um vorrangig multizentrische MRT-Studien beim Rektumkarzinom zu initiieren und zu koordinieren.

Abstract

In curative medicine, virtual colonography replaced conventional radiological examinations of the bowel, using the double contrast examination method. The guidelines define a clear range of indications (in particular following incomplete colonoscopy). However, the role virtual colonography plays in bowel cancer prevention remains a controversial issue. Thus, this method is currently not being listed as an approved early detection screening measure in the framework of an assessment carried out by the *U. S. Preventive Services Task Force* and published in October 2015.

On a national level, the Federal Joint Committee has time to draw up a guideline on an organized early detection of bowel cancer by April 30, 2016. In accordance with the stipulations of the National Cancer Plan and of the Cancer Screening and Registers Act, quality-assured programmes for the early detection of bowel cancer should primarily be established at and organized by the bowel cancer centers certified by the German Cancer Society. For this purpose, the recommendations of various American expert associations (*American Cancer Society* etc.) in the implementation and evaluation of virtual colonography in Germany should be taken into account.

The importance of virtual MR colonography is being underestimated both on a national and an international level. An accompanying scientific multicenter evaluation at appropriately defined reference centers in Germany could work

out important alternatives in this respect. German Radiological Society's Abdominal and Gastrointestinal Diagnostics working group should be involved here as the central switchpoint.

Among the imaging modalities high resolution MRI is the method of choice for the diagnosis of rectal carcinoma. The scientific focus lies on the identification and validation of relevant image parameters which will allow an improved and more accurate assessment of the course and prognosis of the disease and – possibly – a better stratification of therapies and follow-up care in the future. German Radiological Society is sustainably networked with national colon cancer centers via its Abdominal and Gastrointestinal Diagnostics working group. This network should be used more effectively in the future in order to initiate and coordinate mainly multicenter MRI studies on rectal carcinomata.

1. Darmkrebs – Hintergrund

Im vergangenen Jahr sind in Deutschland einer Prognose des Robert Koch-Instituts zufolge etwa 35 500 Männer und 28 400 Frauen an einem kolorektalen Karzinom erkrankt. Etwa 30 000 Menschen werden daran sterben. Damit rangiert das kolorektale Karzinom bei Frauen und Männern auf Platz zwei der häufigsten Krebserkrankungen mit einem persönlichen Lebenszeitrisiko von etwa 6 % im Laufe des Lebens an einem Dickdarmkrebs zu erkranken (JEMAL et al. 2011, FERLAY et al. 2013)

Etwa 10 % der kolorektalen Karzinome entstehen auf dem Boden einer erblichen Vorbelastung. Betroffene erkranken zumeist deutlich früher. Etwa 90 % der Karzinome entstehen hingegen aus benignen sogenannten adenomatösen Polypen. Anders aber als bei der Früherkennung von Brust- und Lungenkrebs kann bei Darmkrebs durch die frühe Erkennung und Entfernung von zunächst gutartigen Polypen, bereits die Entstehung einer Darmkrebserkrankung verhindert werden. Tatsächlich senkt, einer aktuellen Studie zufolge, die konsequente Polypenentfernung im Rahmen einer Koloskopie das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu sterben um 68 % (ZAUBER et al. 2012). Die am weitesten verbreiteten und offiziell empfohlenen Maßnahmen zur Früherkennung sind der Stuhltest auf Blut sowie die Darmspiegelung. Aktuell werden in 17 von 28 EU-Mitgliedsstaaten Darmkrebsvorsorgeprogramme durchgeführt. In 10 Ländern wird lediglich der Test auf Blut im Stuhl empfohlen, in 7 Ländern zusätzlich die Darmspiegelung. 2002 wurde in der Bundesrepublik Deutschland ein freiwilliges Koloskopie-Screening für alle Individuen vom 55. bis 74. Lebensjahr eingeführt. Der Stuhltest auf Blut wird allen Versicherten in Deutschland zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr und danach alle zwei Jahre als Alternative zur Darmspiegelung angeboten. Die Kosten für beide Untersuchungen sowie deren Wiederholung werden von der Krankenversicherung voll übernommen.

2. Darmkrebs – Rolle der virtuellen Kolonographie in der klinischen Routine

Bei der Computertomographie (CT)-Kolonographie, auch bekannt unter „virtuelle Darmspiegelung“, werden mit einem CT dünne Schichtaufnahmen in Bauch- und Rückenlage angefertigt und daraus mit speziellen Programmen zwei- und dreidimensionale Bilder der inneren Darmoberfläche erstellt. Wie bei der konventionellen Darmspiegelung muss der Dickdarm entleert und mit Kohlendioxid vor Untersuchungsbeginn aufgeweitet werden, um die Einsehbarkeit zu verbessern.

In der klinischen Routine hat die virtuelle Kolonographie die Doppelkontrastuntersuchung des Kolons nahezu komplett ersetzt. Die häufigsten Indikationen umfassen die inkomplett

oder nicht durchführbare Koloskopie sowie Patienten unter Antikoagulationstherapie. Für die virtuelle Kolonographie werden in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie (Pox et al. 2013) konsensusbasierte Empfehlungen bei inkompletter Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors sowie anderer Ursachen (z. B. Adhäsionen) ausgesprochen. Kürzlich wurden auch zwischen der *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) und der *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology* (ESGAR) gemeinsame Leitlinien zur Indikationsstellung der virtuellen Kolonographie verfasst (SPADA et al. 2014). Die Leitlinie sieht bei Verdacht auf ein kolorektales Karzinom und nicht durchführbarer konventioneller Koloskopie die virtuelle Darmspiegelung als akzeptable und gleich sensitive Alternativmethode an (*strong recommendation, high quality evidence*).

3. Darmkrebs – Rolle der virtuellen Kolonographie in der Früherkennung

Die Rolle der virtuellen Kolonographie im Rahmen der kolorektalen Vorsorge bleibt hingegen kontrovers diskutiert. Die virtuelle Kolonographie findet für die kolorektale Vorsorge in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie (Pox et al. 2013) keine Berücksichtigung. Auf europäischer Ebene (SPADA et al. 2014) wird die virtuelle Kolonographie ebenfalls nicht als Primärverfahren in der kolorektalen Vorsorge empfohlen. Es wird aber konsentiert, dass die virtuelle Kolonographie auf individueller Basis und nach ausreichender Aufklärung und Information der zu Untersuchenden empfohlen werden kann (*weak recommendation, moderate quality evidence*). In den USA haben sich auf der Basis einer wachsenden und wissenschaftlich guten Datenlage mehrere Fachgesellschaften wie die *American Cancer Society*¹ für den Einsatz der virtuellen Koloskopie im Rahmen der Frühvorsorge ausgesprochen. Im März 2009 hat sich der große Krankenkversicherer *Medicare Service* dennoch gegen die Finanzierung der virtuellen Darmspiegelung im Rahmen der kolorektalen Frühsorge gestellt. Die Argumentation des Versicherers *Medicare* zielte damals hauptsächlich auf drei Kritikpunkte: (a.) Risiken der Strahlenexposition, (b.) die Übertragbarkeit bislang gewonnener Daten auf Personen älter als 65 Jahre sowie (c.) die unklare Datenlage zur Relevanz sogenannter *extracolonic findings*, also möglicherweise klinisch relevanter Befunde außerhalb des Kolons. Diese Punkte wurden bis heute systematisch wissenschaftlich adressiert: Ad (a.): Bezüglich der Strahlenexposition ist unter Screeningkautele von einer effektiven Dosis < 3 mSv auszugehen. Nach BERRINGTON DE GONZÁLES (2010) vom *U. S. National Cancer Institute* liegt das Risiko-/Nutzen-Verhältnis bei 1:24 bis 1:35. Demnach liegt das Krebsrisiko bei einem Patienten, der über 30 Jahre alle 5 Jahre eine virtuelle Darmspiegelung bekommt, bei deutlich unter 1 % und damit niedriger als das Lebenszeitrisiko von etwa 6 % an Darmkrebs ohne Vorsorge zu erkranken. Ad (b.): Daten zur Übertragbarkeit auf ältere Personen wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen des sogenannten ACRIN6664-Trial sowie in Folgestudien publiziert (JOHNSON et al. 2008). Bei über 65-Jährigen liegt die Rate sogenannter „fortgeschrittener Adenome“ mit 7,6 % etwas höher als bei Jüngeren (6,1 %). Größe, Histologie und Verteilung kolorektaler Polypen wurden hingegen identisch gefunden. Ad (c.): Seit 2008 bis heute haben 10 Studien die Häufigkeit und Relevanz sogenannter „extracolonic findings“ adressiert. Im Ergebnis findet man bei 10–16 % der Patienten sogenannte E3 (weitere Abklärung nötig) und E4 (klinisch schwerwiegende) Befunde, die in 6–10 % der Fälle

¹ ACS: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/moreinformation/colonandrectumcancerearlydetection/colorectal-cancer-early-detection-acs-recommendations>.

Zusatzuntersuchungen erfordern (POOLER et al. 2014). Von der ESGAR (*European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*) als auch vom ACR (*American College of Radiology*) wurden überdies neben Qualitätsstandards in der Durchführung und Interpretation auch eine Mindestzahl notwendiger CT-Kolonographie-Untersuchungen im Rahmen von Ausbildungsprogrammen definiert (NERI et al. 2013).

2015 erfolgte in den USA eine Neubewertung der wissenschaftlichen Datenlage zum Thema Darmkrebsprävention und Screening durch die Regulationsbehörde USPSTF (*U. S. Preventive Services Task Force*). Entsprechend der am 6. Oktober 2015 veröffentlichten Bewertung² wurde die virtuelle Darmspiegelung erneut nicht im Katalog der zugelassenen Früherkennungsmaßnahmen gelistet. Die Erstattung der virtuellen Darmspiegelung im Rahmen der kolorektalen Vorsorge durch *Medicare* ist demnach in den USA weiterhin in Frage gestellt.

4. Darmkrebsfrüherkennung – Perspektiven der virtuellen Kolonographie

In Deutschland müssten – laut Angaben des *Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung*³ – ca. 19 Millionen Menschen (ab dem 55. Lebensjahr), einer Darmkrebsvorsorge zugeführt werden. Aus der Perspektive eines bevölkerungsbezogenen Früherkennungsprogrammes ist die Gesamtzahl der tatsächlichen Teilnehmer am offiziellen Koloskopiescreening in Deutschland – nach Ablauf von nunmehr 13 Jahren – weiterhin niedrig. Die über die ersten Jahre nach Einführung der Maßnahme kumulierte Teilnehmerrate⁴ der Männer und Frauen im Alter bis zu 74 Jahre beträgt ca. 20,8% (Männer) und 23% (Frauen).

Zwei grundlegende Strategien in der kolorektalen Vorsorge zeichnen sich demnach ab. Nach dem Motto, der beste Screeningtest ist jener, der durchgeführt wird, ist es wenig plausibel, die organisierte Früherkennung auf nur ein Verfahren wie die Koloskopie beschränken zu wollen. Dies gilt insbesondere dann nicht, wenn die Koloskopie trotz ihrer Wirksamkeit aufgrund ihrer „Invasivität“ eine nur mangelnde Akzeptanz erfährt. Ein effektives Vorsorgeprogramm muss demnach auch diejenigen erreichen, die sich einer Koloskopie nicht unterziehen möchten. Die virtuelle Darmspiegelung könnte als Alternativverfahren hier künftig eine Rolle spielen und helfen, die Teilnehmerzahlen im Rahmen der Darmkrebsvorsorge zu erhöhen.

Die zweite Strategie zielt auf einen möglichst zielgenauen Einsatz von Vorsorgetests im Rahmen einer individualisierten Vorsorge ab. Bei der kolorektalen Vorsorge entscheidet bei den ansonsten Gesunden derzeit allein das Lebensalter über die Teilnahme. Demnach sind alle über 55-Jährigen aufgerufen, sich untersuchen zu lassen. Dies schließt damit auch ein Großteil jener ein, die überhaupt kein erhöhtes Darmkrebsrisiko in sich tragen. Legt man die Zahlen des *Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung*⁵ zugrunde, findet man bei etwa 11% der Teilnehmer sogenannte hyperplastische Polypen und bei 20–31% der Teilnehmer Polypen mit Adenomanteilen, die in der Regel im Sinne eines „Flächeneffektes“ abgetragen werden. Der Anteil der eigentlichen Risikoläsion (sogenanntes fortgeschrittenes Adenom) liegt in der deutschen Bevölkerung bei etwa 6,4%.⁶ Um diese Risikoläsionen quantitativ zu entfernen, muss demnach ein

2 USPSTF 2015: Draft Recommendation Statement Colorectal Cancer Screening: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement38/colorectal-cancer-screening2>.

3 <http://www.zi.de/cms/forschungsgebiete/studien/darmkrebs-frueherkennung/>.

4 Ebenda.

5 Ebenda.

6 Ebenda.

Vielfaches an eigentlich harmlosen Polypen mitentfernt werden. Aus einem rein diagnostischen Verfahren wird in einem großen Teil der Fälle damit ein therapeutisches Verfahren mit nicht negierbaren Begleitrisiken. Bei der Darmspiegelung liegt das Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie Darmperforation oder Blutung nach derzeitiger Datenlage aus Deutschland bei etwa 0,06 %. Dieses für den Einzelnen und in Abwägung zum Nutzen tragbare Risiko potenziert sich im Rahmen eines Vorsorgeprogrammes (Teilnehmer in Deutschland 2003–2008 etwa 2,9 Millionen) auf konkrete 1600 Fälle.⁷ Strategie 2 muss daher darauf abzielen, durch eine bessere individuelle Risikostratifizierung gezielt diejenigen einer invasiven Koloskopie zuzuführen, die tatsächlich ein erhöhtes Risiko in sich tragen. Hier sind klinische Risikoscores genauso wie die Identifikation von sogenannten Biomarkern im Stuhl oder im Blut von „Betroffenen“ (sogenannter DNA-Bluttest) als auch die virtuelle Koloskopie zu nennen. Diese könnten die Bereitschaft zur Früherkennung von Darmkrebs steigern und helfen, Personen mit einer erhöhten Darmkrebswahrscheinlichkeit zu identifizieren.

Der gemeinsame Bundesausschuss hat noch bis zum 30. April 2016 Zeit, eine Richtlinie für eine organisierte Darmkrebsfrüherkennung zu erstellen. Entsprechend der Vorgaben des nationalen Krebsplans und des Krebsregister- und Krebsfrüherkennungsgesetzes sollten qualitätsgesicherte Früherkennungsprogramme für Darmkrebs primär an den von der deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Darmkrebszentren angesiedelt und von dort aus organisiert werden. Basierend auf den Empfehlungen diverser amerikanischer Fachgesellschaften (*American Cancer Society*, *American College of Radiology* usw.) sollte die Implementierung und Evaluation der virtuellen Kolonographie in Deutschland hier auch im Rahmen einer organisierten Vorsorge rechtzeitig angedacht werden. Insbesondere die Rolle der „strahlungsfreien“ virtuellen MR-Kolonographie wird sowohl national als auch international unterschätzt und wissenschaftlich nur unzureichend beleuchtet. GRASER et. al. (2013) konnten unlängst das Potenzial der MR-Kolonographie in der Detektion kolorektaler Adenome ≥ 6 mm bei asymptomatischen Probanden aufzeigen. Eine multizentrische wissenschaftliche Begleitevaluation an entsprechend definierten Referenzzentren in Deutschland könnte hier wichtige Alternativen mit hinreichender statistischer Power herausarbeiten. Die *Arbeitsgemeinschaft Abdominal- und Gastrointestinaldiagnostik* (www.ag-gastro.drg.de) der *Deutschen Röntgengesellschaft* (DRG) könnte hier als zentrale Schaltstelle koordinierend eingebunden werden. Das „Aktionsbündnis gegen Darmkrebs“, eine gemeinsame Initiative der Betriebskrankenkassen sowie der Felix-Burda-Stiftung, hat mit einer Pilotstudie der Umsetzung des ersten Handlungsfelds des nationalen Krebsplans bereits vorgegriffen. Versicherte wurden schriftlich zur Darmkrebsvorsorge eingeladen. Die Gesamtteilnahmerate lag bei 26 %. Dabei fühlten sich besonders die ansonsten als „Präventionsmuffel“ bekannten Männer von dem Einladungsverfahren angesprochen.

5. Rektumkarzinom – Rolle der MRT in der Erstdiagnostik und nach neoadjuvanter Therapie

Das Rektumkarzinom nimmt aufgrund seiner besonderen anatomischen Lage und das hierdurch bedingte hohe Lokalrezidivrisiko gegenüber dem Kolonkarzinom eine Sonderstellung ein. Frühe Rektumkarzinome werden mit alleiniger Operation oder mittels transanaler endoskopischer Mikrochirurgie behandelt. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien (klassischerweise

⁷ Ebenda.

T3–4 und/oder Lymphknoten positiv) hat sich die neoadjuvante Radio- und Radiochemotherapie seit Jahren bewährt (GLIMELIUS et al. 2013, VALENTINI et al. 2013) und zu einer signifikanten Verbesserung der Rezidiv- und der Überlebensrate geführt. Überdies ist auch die Rate der sphinkter-/kontinenserhaltenden Operationen gestiegen. In 15–27 % der Fälle kann sogar eine pathohistologisch gesicherte Komplettremission erzielt werden.

Wissenschaftlich in den Fokus rückt die bessere individuelle Anpassung der Therapieoptionen. Diskutiert wird z. B. der Verzicht auf eine Strahlentherapie und intensivere Chemotherapie bei den früheren T3-Stadien oder etwa der Verzicht einer Operation bzw. Reduktion des Operationsausmaßes bei bildgebend-kompletter Remission nach erfolgter Strahlenchemotherapie (MAAS et al. 2011, PUCIARELLO et al. 2013). Wissenschaftlich im Vordergrund steht deshalb insbesondere die Identifizierung und Validierung prognostisch relevanter Bildparameter, die künftig eine bessere und genauere Abschätzung von Verlauf und Prognose sowie gegebenenfalls Therapie- und Nachsorgestratifizierung erlauben.

Folgerichtig setzt sich für die extramurale Tumorausdehnung – neben der obligaten Bestimmung des sogenannten zirkumferentiellen Resektionsrandes und der extramuralen Gefäßinfiltration (sogenannte EMVI) – gegenwärtig eine differenzierte Betrachtungsweise des T3-Stadiums durch. Anhand der mesorektalen Infiltrationstiefe werden 4 Subgruppen unterschieden (T3a: < 1 mm; T3b: 1–5 mm; T3c: > 5–15 mm; T3d: > 15 mm) (SMITH et al. 2008). Die MRT besitzt nach aktueller Datenlage hierbei eine der Histologie gegenüber gleichwertige Genauigkeit (GROUP et al 2007). Unabhängig vom Nodalstatus haben T3a- und T3b-Tumoren mit 85 % ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten wie T2-Tumoren. Bei T3c-Tumoren fällt diese bereits auf 54 % ab. Die genaue Zuordnung mittels MRT ist damit als valider prognostischer Faktor einzustufen.

Gegenwärtige Herausforderung aus radiologischer Sicht besteht in der kernspintomographischen Verlaufskontrolle des Lokalbefundes unter neoadjuvanter Behandlung. Reaktive Veränderungen des peritumoralen und tumoralen Gewebes mit entsprechenden fibrotisch bzw. desmoplastischen Reaktionen unter der Therapie erschweren die Abgrenzung vom vitalen Tumorgewebe. Entsprechend sinkt die Genauigkeit eines korrekten T-Stagings in dieser Situation auf nur 43–54 % bzw. eines korrekten N-Stagings auf 64–68 % (WIETEK et al. 2012).

Die wissenschaftlichen Entwicklungen fokussieren hier aktuell insbesondere auf die multiparametrische MRT mittels Diffusionsbildgebung sowie dynamischer Kontrastmitteluntersuchungen im Sinne der Beurteilung der Mikrozirkulation bzw. der vaskulären Permeabilität. Karzinome, die auf die Therapie ansprechen, weisen im Zwischenstaging einen ADC-Signalanstieg auf. BIRLIK et al. (2015) fanden bereits vor Therapiebeginn signifikant niedrigere ADC-Werte in der Gruppe der „Non-Responder“ gegenüber den späteren „Respondern“ und definierten jüngst entsprechend prognostisch verwertbare ADC-Schwellenwerte. Derzeit lässt sich durch den Vergleich der DWI vor und nach der neoadjuvanten Therapie ein Therapieansprechen mit einer Genauigkeit von etwa 80–88 % ableiten (LAMBREGTS et al. 2011). Texturanalysen mit ihrer Bedeutung als Biomarker einer Tumorresponse bei 3 Tesla und T2-gewichteten nativen Bildern befinden sich in einem noch frühen Stadium ihrer Entwicklung (DE CECCO et al. 2015).

6. Rektumkarzinom – Perspektiven der MRT

Laut einer Umfrage (Status: zur Aufnahme in *RöFo* 2015 vorgesehen) der *Arbeitsgemeinschaft Abdominal- und Gastrointestinaldiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft* (DRG)

verwenden etwa 60 % der Radiologen beim lokalen Staging des Rektumkarzinoms die „Diffusionsbildgebung“. Hinsichtlich der Angabe des Tumorabstandes zur mesorektalen Faszie wird dieser mit 90 % bei primärer Durchführung einer MRT angegeben. Insgesamt besteht weiterhin Bedarf, die Leitlinienvorgaben sowohl hinsichtlich der technischen Vorgaben, aber auch der notwendigen radiologischen Befundelemente in der Radiologie sicherzustellen. Hier muss auch kritisch auf die Leitlinienentstehung und -pflege aus Sicht der Radiologie in Deutschland eingegangen werden. Es ist sicherlich festzuhalten, dass bei S2- und S3-Leitlinien in Deutschland von einer adäquaten Interdisziplinarität aller wichtigen medizinischen Fachrichtungen ausgegangen werden kann. Dennoch stehen die technische Durchführung und Befundung von radiologischen Untersuchungen nicht im Zentrum dieser Leitlinien, die in der Regel mehr von den allgemeinen operativen und nichtoperativen direkt patientenbetreuenden Fächern gelesen und umgesetzt werden. Die *Arbeitsgemeinschaft Abdominal- und Gastrointestinaldiagnostik* der *Deutschen Röntgengesellschaft* (DRG) sollte auch hier eine koordinierende Funktion wahrnehmen. Dies betreffe einerseits die zunehmende Standardisierung von Untersuchungsprotokollen sowie die Definition von notwendigen Befundelementen. Andererseits sollte die AG die gute Vernetzung zu einer Vielzahl der Darmzentren in Deutschland nutzen, multizentrische Studien in Hinblick auf die Rolle der multiparametrischen Bildgebung beim Rektumkarzinom zu initiieren und zu koordinieren.

Literatur

- BERRINGTON DE GONZALEZ, A., KIM, K. P., and YEE, J.: CT colonography: perforation rates and potential radiation risks. *Gastrointest. Endosc. Clin. North Amer.* 20/2, 279–291 (2010)
- BIRLIK, B., OBUZ, F., ELIBOL, F. D., CELIK, A. O., SOKMEN, S., TERZI, C., SAGOL, O., SARIOGLU, S., GORKEN, I., and OZTOP, I.: Diffusion-weighted MRI and MR-volumetry – in the evaluation of tumor response after preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Magn. Reson. Imaging* 33/2, 201–212 (2015)
- CECCO, C. N. DE, GANESHAN, B., CIOLINA, M., RENGO, M., MEINEL, F. G., MUSIO, D., DE FELICE, F., RAFFETTO, N., TOMBOLINI, V., and LAGHI, A.: Texture analysis as imaging biomarker of tumoral response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients studied with 3-T magnetic resonance. *Invest. Radiol.* 50/4, 239–245 (2015)
- FERLAY, J., STELIAROVA-FOUCHER, E., LORTET-TIEULENT, J., ROSSO, S., COEBERGH, J. W., COMBER, H., FORMAN, D., and BRAY, F.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 49, 1374–1403 (2013)
- GLIMELIUS, B., TIRET, E., CERVANTES, A., ARNOLD, D., and *ESMO Guidelines Working Group*: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 24, Suppl. 6, vi81–vi88 (2013)
- GRASER, A., MELZER, A., LINDNER, E., NAGEL, D., HERRMANN, K., STIEBER, P., SCHIRRA, J., MANSMANN, U., REISER, M. F., GÖKE, B., and KOLLIGS, F. T.: Magnetic resonance colonography for the detection of colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *Gastroenterology* 144/4, 743–750, e2, doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.041 (2013)
- GROUP, M. S.: Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 243/1, 132–139 (2007)
- JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M. M., FERLAY, J., WARD, E., and FORMAN, D.: Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 61, 69–90 (2011)
- JOHNSON, C. D., CHEN, M. H., TOLEDANO, A. Y., HEIKEN, J. P., DACHMAN, A., KUO, M. D., MENIAS, C. O., SIEWERT, B., CHEEMA, J. I., OBREGON, R. G., FIDLER, J. L., ZIMMERMAN, P., HORTON, K. M., COAKLEY, K., IYER, R. B., HARA, A. K., HALVORSEN, R. A. Jr., CASOLA, G., YEE, J., HERMAN, B. A., BURGART, L. J., and LIMBURG, P. J.: Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *New Engl. J. Med.* 359/12, 1207–1217 (2008)
- LAMBREGTS, D. M., MAAS, M., RIEDL, R. G., BAKERS, F. C., VERWOERD, J. L., KESSELS, A. G., LAMMERING, G., BOETES, C., BEETS, G. L., and BEETS-TAN, R. G.: Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer—a per lesion validation study. *Eur. Radiol.* 21/2, 265–273 (2011)
- MAAS, M., BEETS-TAN, R. G., LAMBREGTS, D. M., LAMMERING, G., NELEMANS, P. J., ENGELEN, S. M., VAN DAM, R. M., JANSEN, R. L., SOSEF, M., LEIJTENS, J. W., HULSEWÉ, K. W., BUIJSSEN, J., and BEETS, G. L.: Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 29, 4633–4640 (2011)

- NERI, E., HALLIGAN, S., HELLSTROM, M., LEFERE, P., MANG, T., REGGE, D., STOKER, J., TAYLOR, S., LAGHI, A., and *ESGAR CT Colonography Working Group*: The second ESGAR consensus statement on CT colonography. *Eur. Radiol.* 23/3, 720–729 (2013)
- POOLER, B. D., KIM, D. H., LAM, V. P., BURNSIDE, E. S., and PICKHARDT, P. J.: CT Colonography Reporting and Data System (C-RADS): benchmark values from a clinical screening program. *AJR Amer. J. Roentgenol.* 202/6,1232–1237 (2014)
- POX, C., ARETZ, S., BISCHOFF, S. C., GRAEVEN, U., HASS, M., HEUSSNER, P., HOHENBERGER, W., HOLSTEGE, A., HÜBNER, J., KOLLIGS, F., KREIS, M., LUX, P., OCKENGA, J., PORSCHEN, R., POST, S., RAHNER, N., REINACHER-SCHICK, A., RIEMANN, J. F., SAUER, R., SIEG, A., SCHEPPACH, W., SCHMITT, W., SCHMOLL, H. J., SCHULMANN, K., TANNAPFEL, A., SCHMIEGEL W., *Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e. V., und Deutschen Krebshilfe e. V.*: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 1.0. *Z. Gastroenterol.* 51/8, 753–854 (2013)
- PUCCIARELLI, S., PAOLI, A. DE, GUERRIERI, M., LA TORRE, G., MARETTO, I., MARCHI, F. DE, MANTELLO, G., GAMBACORTA, M. A., CANZONIERI, V., NITTI, D., VALENTINI, V., and COCO, C.: Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: Results of a Multicenter Phase II Clinical Trial. *Dis. Colon Rectum* 56, 1349–1356 (2013)
- SMITH, N., and BROWN, G.: Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol.* 47/1, 20–31 (2008)
- SPADA, C., STOKER, J., ALARCON, O., BARBARO, F., BELLINI, D., BRETTHAUER, M., DE HAAN, M. C., DUMONCEAU, J. M., FERLITSCH, M., HALLIGAN, S., HELBREN, E., HELLSTROM, M., KUIPERS, E. J., LEFERE, P., MANG, T., NERI, E., PETRUZZIELLO, L., PLUMB, A., REGGE, D., TAYLOR, S. A., HASSAN, C., LAGHI, A., *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)*: Clinical indications for computed tomographic colonography: Guideline. *Endoscopy* 46/10, 897–915 (2014), doi: 10.1055/s-0034-1378092. [Epub 2014]
- VALENTINI, V., GLIMELIUS, B., HAUSTERMANS, K., MARIJNEN, C. A., RÖDEL, C., GAMBACORTA, M. A., BOELENS, P. G., ARISTEL, C., and VAN DE VELDE, C. J.: EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: The radiation oncologist's expert review. *Radiother. Oncol.* 110/1, 195–198 (2014)
- WIETEK, B. M., und KRATT, T.: Aktuelle MRT-Diagnostik des Rektumkarzinoms. *RöFo* 184/11, 992–1001 (2012)
- ZAUBER, A. G., WINAWER, S. J., O'BRIEN, M. J., LANSDORP-VÖGELAAR, I., VAN BALLEGOOIJEN, M., HANKEY, B. F., SHI, W., BOND, J. H., SCHAPIRO, M., PANISH, J. F., STEWART, E. T., and WAYE, J. D.: Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *New Engl. J. Med.* 366, 687–696 (2012)

Prof. Dr. med. Johannes WESSLING
Klinik für diagnostische und interventionelle
Radiologie und Neuroradiologie
Clemenshospital Münster
Düesbergweg 124
48153 Münster
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 251 9762621
Fax: +49 251 9762622
E-Mail: j.wessling@clemenshospital.de

Interventionelle Radiologie

Innovative Technologien für die interventionelle Radiologie

Thomas SCHMITZ-RODE und Philipp BRUNERS (Aachen)

Mit 7 Abbildungen

Zusammenfassung

Der demographische Wandel führt zu einer zunehmenden Zahl älterer, multimorbider Patienten. Daher ergibt sich ein steigender Bedarf an schonenden minimal-invasiven, bildgesteuerten Therapieverfahren. Dies gilt insbesondere in den Bereichen Gefäßmedizin und Onkologie. Medizintechnische Innovationen, katalysiert durch die Trends der Digitalisierung, Miniaturisierung und Molekularisierung, führen zu bedeutenden Fortschritten in allen Anwendungsgebieten der interventionellen Radiologie. Im Bereich der vaskulären Interventionen ist neben der Wirkstoffdotierung von Stents und Ballons zur Gefäßaufdehnung vor allem die Entwicklung resorbierbarer und biohybrider Implantate Gegenstand der Forschung. Ein weiterer Trend besteht in der Individualisierung von Prozeduren und Implantaten. Im neuroradiologischen Bereich hat die Entwicklung sogenannter *clot retriever* zu einem Paradigmenwechsel in der akuten Behandlung des ischämischen Schlaganfalls geführt. Interventionelle onkologische Therapieverfahren profitieren ebenfalls von einer Oberflächenfunktionalisierung. So werden Embolisationspartikel mit Chemotherapeutika oder radioaktivem Yttrium dotiert. Bei den perkutan-ablativen Verfahren steht die Entwicklung von Softwaretools für Interventionsplanung, Simulation und Ergebnisbewertung derzeit im Fokus. Hinsichtlich der Bildgebung besteht ein wesentlicher Trend in der Fusion unterschiedlicher Modalitäten und der Kombination mit Navigationstechnologie und Robotik. Die Weiterführung dieser Forschungs- und Entwicklungsaufgaben erfordert eine enge Kooperation medizinischer und ingenieurwissenschaftlicher Einrichtungen, in der Umsetzung auch unter Einbeziehung der medizintechnischen Industrie. Wertvolle Unterstützung leisten interdisziplinäre Projektförderungen des Themenfeldes „Medizin und Technik“ und Einrichtungen zur Verstärkung disziplinübergreifender Kooperationen.

Abstract

Due to the demographic change there will be an increasing number of multimorbid patients generating an increasing demand for minimal-invasive, image-guided therapies. This is especially true for the field of vascular and oncologic interventions. New approaches in medical technology, driven by the trends of digitalization, miniaturization and molecular-biological functionalization, lead to innovative developments in all areas of interventional radiology. Besides absorbable and biohybrid implants, drug-eluting stents and balloons for the treatment of arterial disease are a major research topic in the field of vascular interventions. Another focus lies on the development of patient customization of procedures and implants. Concerning neuro-interventions, the invention of so-called clot retrievers led to a paradigm shift in the treatment of the acute ischemic stroke. Interventional oncologic therapies benefit from the functionalization of surfaces such as drug-eluting beads or Yttrium-coated microspheres. Regarding percutaneous ablation therapies current research topics are the development of software tools for the planning of interventions, simulation and result evaluation. In the field of image-guidance, much attention is paid on fusion of image data from different modalities as well as the combination with navigation technology and robotics. Further research and development in the above-mentioned areas depend on close cooperation between engineering science and medicine. Translational achievements include industrial cooperation partners in biomedical engineering. Funding of interdisciplinary projects in the field of “medicine and technology” and the establishment of interdisciplinary structures are of valuable support.

Aufgrund der demographischen Entwicklung und dem daraus resultierenden erhöhten Aufkommen an älteren multimorbiden Patienten wird der Bedarf an minimal-invasiven, bildgeführten Eingriffen weiter steigen. Entscheidend ist hierbei die Reduktion der Invasivität der

Prozeduren bei gleichzeitiger Verbesserung der Behandlungsqualität, um eine Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer zu erreichen. Positiver Nebeneffekt ist zudem eine Reduktion der entstehenden Kosten. Die fortschreitende technische Entwicklung dient hier als Innovationsmotor. Nach der 2005 erschienenen BMBF-Studie zur deutschen Medizintechnik im internationalen Vergleich sind die Fortschrittskatalysatoren der Medizintechnik:

- Digitalisierung,
- Miniaturisierung,
- Molekularisierung.

Alle drei sind weiterhin aktuell.

- Hinzu kommt als übergreifender Trend in der Medizin die Personalisierung.

Zum Letztgenannten ist unter Federführung der Leopoldina in Zusammenarbeit mit acatech ein Positionspapier *Individualisierte Medizin* erschienen. Ein weiteres Papier zur Bedeutung des Personalisierungstrends für die Medizintechnik ist in Vorbereitung.

Der Einfluss innovativer Technologietrends auf die interventionelle Radiologie soll im Folgenden unter dieser Strukturierung besprochen werden:

(a) Anwendungsfelder:

- vaskuläre Interventionen,
- nicht-vaskuläre Interventionen,
- interventionelle Onkologie,
- interventionelle neuroradiologische Therapie.

(b) Übergreifend für alle Anwendungen:

- Entwicklungen in der Bildgebung,
- Entwicklungen in der Robotik,
- Einfluss der Informationstechnologie.

Generell lässt sich unterscheiden zwischen *vaskulären Interventionen* (unter Einbeziehung der neuroradiologischen) und *nicht-vaskulären Interventionen*, wobei beide auch Aspekte der interventionellen Onkologie betreffen. Darüber hinaus sind übergreifende Entwicklungen für alle Applikationsfelder der interventionellen Radiologie zu besprechen: Entwicklungen der Bildgebung, Entwicklungen der Robotik und der Einfluss der Informationstechnologie.

Die *vaskulären Interventionen* stellen zahlenmäßig das größte Anwendungsfeld der interventionellen Radiologie dar. Technologisch innovative Ansätze umfassen: Miniaturisierung von Punktions-, Sondierungs- und Implantationsbestecken, die Wirkstoffbeladung und Biofunktionalisierung von PTA-Ballons und Stents, neue mechatronische und biologische Implantate, kathetergestützte implantierbare Herzklappen, die Durchführung komplexer vaskulärer Eingriffe mit multimodaler Bildgebung und elektromagnetischer Navigation sowie neue Embolisate und Embolisierungstechniken.

Bezüglich der Miniaturisierung des Equipments sind insbesondere innovative Punktions- und Sondierungsbestecke zu nennen, die eine Punktion peripherer Arterien (Arteria radialis und Arteria dorsalis pedis) und damit eine Katheterbehandlung unter reduziertem Trauma an der arteriellen Punktionsstelle erlauben (PALENA et al. 2014, VALGIMIGLI et al. 2015).

Im Bereich der Stententwicklung konzentriert sich die Forschung nach der Ära der *Bare Metal Stents* und der *Drug Eluting Stents* nun auf die sogenannten *Bioresorbable Scaffolds* (ONUMA et al. 2011). Es gibt hier zwei konkurrierende Ansätze: die Herstellung des Stent-

grundkörpers aus Polymeren (insbesondere Polylactitverbindungen) oder aus Metall, wobei aufgrund der Bioabbaubarkeit Legierungen mit einem hohen Magnesiumanteil favorisiert werden. Grundsätzliches Problem hierbei ist die reduzierte radiale Stützkraft dieser Stentkonstrukte. Insbesondere bei den Polymerstents erfordert dies größere Strebendicken und führt damit verbunden zu negativen Effekten wie Stremenbrüchen oder einem Rückfedern nach Implantation (*Recoil*; GOMEZ-LARA et al. 2011). Erste auf dem Markt befindliche Implantate finden nur langsam Verbreitung, weil die genannten Nachteile dem Vorteil des kontrollierten Abbaus und damit dem Wegfall der mechanischen Wandirritation gegenüberzustellen sind.

Während die vorgenannten Forschungstrends ihre Anwendung insbesondere im koronaren Bereich finden, hält der *Drug Eluting Stent* nun auch im Bereich der peripheren Arterien Einzug. Hier sind bestimmte Ausgestaltungen, z. B. für besonders bewegungsintensive Gefäßsegmente, wie die Arteria poplitea, Forschungsgegenstand (IDA et al. 2015). Ein Alternativkonzept stellen die *Drug Coated Balloons* dar. Die Devise lautet hier: *The best stent is no stent*. Untersuchungen an Präparaten aus Tierversuchen zeigen jedoch, dass die Dotierung der pathologischen Gefäßläsion mit dem Wirkstoff (in der Regel Antiproliferativa) suboptimal ist und relativ schnell inaktiviert wird (KOPPARA et al. 2015).

Ein weiterer Ansatz besteht in der personalisierten, hämokompatiblen „Verpackung“ eines Stents vor Implantation in dem biologischen Material des Empfängerpatienten, bis hin zum Besatz mit autologen, d. h. patienteneigenen, Zellen wie Myofibroblasten und Endothelzellen (Abb. 1). Dieses sogenannte *Biostent*-Konzept erfordert allerdings in vollständiger Form eine 10-tägige Kultivierung und Konditionierung im Bioreaktor und ist damit für den Notfalleinsatz nicht geeignet (WEINANDY et al. 2012). Alternativkonzepte erforschen daher eine reduzierte Beschichtung mit biologischem Material, die mit einer minimalen Konditionierungszeit vereinbar ist (DETORRE et al. 2015). Generell stellen „biohybride Implantate“, d. h. Implantate mit der Kombination aus biologisch aktiven und technischen Trägermaterialien, ein neues Forschungsfeld dar, das auch eine spezielle Bildgebung erfordert (FRESE et al. 2013). Die Dotierung solcher Implantate mit bildgebenden Markern erlaubt die zerstörungsfreie Untersuchung und damit ein Monitoring der Integration der biologischen Implantatkomponenten, inklusive der Remodellierung implantierter Zellen und der Biodegradation des Trägermaterials (MERTENS et al. 2015).

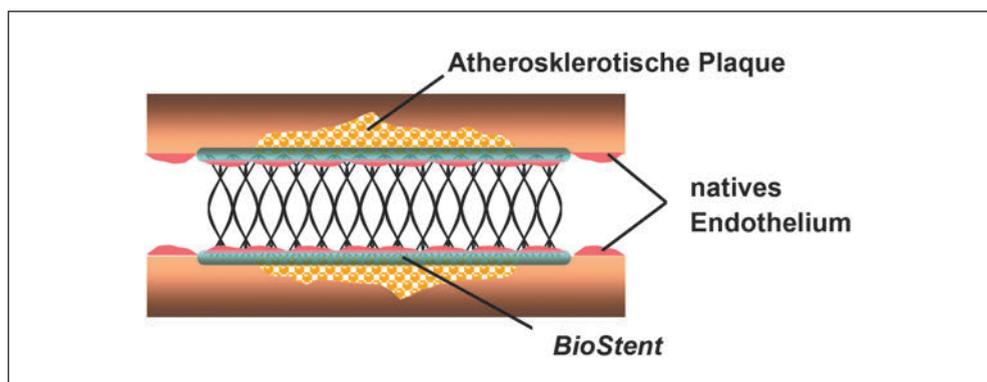


Abb. 1 Biostent (AME, RWTH Aachen University)

Beispiele für miniaturisierte und baulich hoch-integrierte, sogenannte „mechatronische“, Implantate sind Herzschrittmacher, die mit innovativer Sensorik und Aktorik ausgestattet sind. So kann durch ein Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes bei Patienten mit Herzinsuffizienz frühzeitig eine Dekompensation erkannt und durch eine passende Ansteuerung im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie dieser insuffizienten Herzaktion entgegengewirkt werden (PFENNIG et al. 2013).

Infolge einer materialtechnischen Optimierung und Miniaturisierung können Herzklappen minimalinvasiv kathetergestützt implantiert werden (KÜTTING et al. 2011). Klinisch eingeführt sind entfaltbare Aortenklappen (TAVI – *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) (MACK et al. 2015). Darüber hinaus wird auch die minimalinvasive Behandlung funktionsgestörter Mitralklappen entwickelt. Eine akkurate Ausführung solcher Klappenplatzierungen erfordert eine abgestimmte Bildgebung während des Eingriffes (KARAR et al. 2011). In der Regel werden C-Bogen-Röntgen, Angiographie und transösophagiale Echokardiographie miteinander kombiniert. Die Rolle der kardialen Magnetresonanztomographie ist hier Forschungsgegenstand (TZIFA et al. 2010).

Eine individuelle Anpassung eines Implantats im Sinne der Personalisierung kann anhand des Designs eines TAVI-Klappenstents dargestellt werden. Durch den Aufbau des Stents aus mehreren Modulen, die in verschiedenen Variationen zusammengesetzt werden können, kann eine optimale anatomische Passform erreicht werden (Abb. 2). Die anatomische Personalisierungsreferenz ist hier der 3D-Datensatz aus der Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung (Abb. 3). Mit diesen Daten kann die Passgenauigkeit *in silico*, d. h. in der Computersimulation, erprobt werden (POTT et al. 2012).

Im Bereich der *neuroradiologischen Interventionen* liegen innovative technologische Impulse in der Einführung neuer Instrumente und Embolisationsmaterialien. Relativ großlumi-



Abb. 2 Implantierter pulmonalarterieller Drucksensor (AME / RAD, RWTH Aachen University)

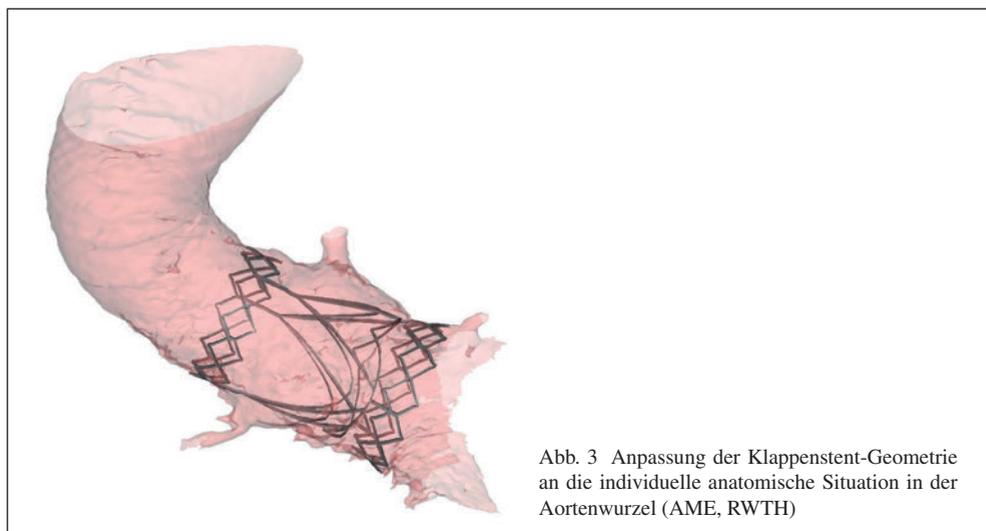


Abb. 3 Anpassung der Klappenstent-Geometrie an die individuelle anatomische Situation in der Aortenwurzel (AME, RWTH)

ge Katheter können aufgrund ihrer Flexibilität und Knickstabilität bis in die Arteria carotis communis vorgeführt und mit einem sogenannten *clot retriever* kombiniert werden, einem Katheter mit einem entfaltbaren Korb an der Spitze, mit dem Emboli in sehr kleinen Hirngefäßen entfernt werden können (DORN et al. 2015). Man kann sagen, dass diese technische Entwicklung zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie des ischämischen Schlaganfalls geführt hat. Eine andere Entwicklung ist der *flow diverter*, eine Art Stentüberbrückung des Einganges („Hals“) von Hirnarterienaneurysmen, die dazu führt, dass das Aneurysma spontan thrombosierte (DE VRIES et al. 2013). Auch bei der Behandlung großer arteriovenöser Malformationen gibt es technische Neuerungen. Hier setzt sich die Anwendung von Flüssigembolisaten auf der Basis von Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer (EVOH) und Dimethylsulfoxid (DMSO) durch.

Ein Trend in der *Bildsteuerung interventionell-radiologischer Eingriffe* besteht darin, die Bildinformation verschiedener Modalitäten (CT, MRT, Ultraschall, Positronenemissionstomographie [PET], Angiographie) miteinander zu verbinden und mit einem Navigationssystem zu kombinieren (Abb. 4). Ein Beispiel ist das Projekt HyTher im Rahmen des Cluster-Vorhabens med.in.NRW (PENZKOFER et al. 2014). Hier wurde die Kombination von Angio-CT mit Ultraschall und elektromagnetischer Navigation für komplexe Gefäßeingriffe, wie die TIPSS¹-Prozedur, oder die Fenestration von Aortenprothesen zur Reanastomosierung an die Viszeralarterie erprobt. Weitere innovative Forschungsvorhaben in diesem Zusammenhang widmen sich der Optimierung von Planungs- und Navigationssoftware, inklusive einer 3D-Visualisierung von Zielgebiet und Instrument, sowie einer Bewegungs- und Atmungskompensation, um die Behandlung atembeweglicher Targets (z. B. Lebertumoren) zu optimieren.

Die *interventionelle Onkologie* besteht sowohl aus vaskulären als auch nicht-vaskulären Eingriffen. Zu den vaskulären Verfahren zählen die unterschiedlichen transarteriellen Embolisationsverfahren, die sich technisch vor allem im Hinblick auf die verwendeten Embolisate

¹ TIPSS – transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt.



Abb. 4 Kombination aus C-Bogen-CT-Angiographie, Ultraschall und elektromagnetischer Navigation

(permanent *versus* temporär bzw. Partikel- *versus* Flüssigembolisate) als auch das zytotoxische Agens (Chemotherapeutikum *versus* Radioaktivität) unterscheiden. Neue Entwicklungen, die derzeit Gegenstand der Forschung sind, umfassen mit unterschiedlichen Chemotherapeutika beladbare Partikel sowie die selektive interventionelle Radioembolisationstherapie (SIRT) mit Yttrium⁹⁰-dotierten Glas- oder Kunstharzpartikeln. Die transarterielle Chemoembolisierung (TACE) profitiert technologisch von einer Optimierung der Embolisationspartikel bezüglich Monodispersität und Wirksamkeit der Pharmakadotierung. Die Entwicklung superselektiver Mikrokatheter (~ 0,5 mm Außendurchmesser) erlaubt bei allen Embolisationsverfahren eine zunehmend selektive und damit schonendere Anwendung.

Demgegenüber stehen lokal-ablative perkutane Verfahren, bei denen in der Regel CT-, MRT- oder Ultraschall-gesteuert Sonden durch das Organewebe hindurch in einem Tumor platziert werden.

Neben den etablierten thermisch wirkenden *lokal-ablativen Verfahren* wie der Radiofrequenzablation (RFA) oder der Mikrowellenablation (MWA) ist die irreversible Elektroporation (IRE) bisher kaum klinisch eingeführt, hat jedoch ein hohes, noch nicht erschlossenes Anwendungspotenzial. Im Gegensatz zur RFA sind hier Pulsweite und Feldstärke etwas reduziert, womit sich eine im Kernareal irreversible und in den Randbereichen reversible Elektroporation erzielen lässt, die mit einer Zytostatika-Applikation kombiniert werden kann. Da es sich um ein nicht thermisches Verfahren handelt, werden vulnerable Strukturen wie Gefäßwände, Gallenwege und andere Hohlgane geschont, so dass eine Anwendung bei bislang nicht oder nur schlecht therapierbaren Tumorentitäten (wie z. B. dem nicht-resektablen Pankreaskarzinom) möglich erscheint (MARTIN et al. 2015). Vorteilhaft sind zudem kürzere Ablationsdauer und die Konfigurierung des Ablationsareals nicht nur aufgrund der Elektro-

dengeometrie, sondern auch durch individuelle elektrische Ansteuerung multipler Elektroden, die an sich sehr flexibel und dünn sein können. Auch ist eine E-Feld-Verteilung sehr gut per Computersimulation planbar (Abb. 5).

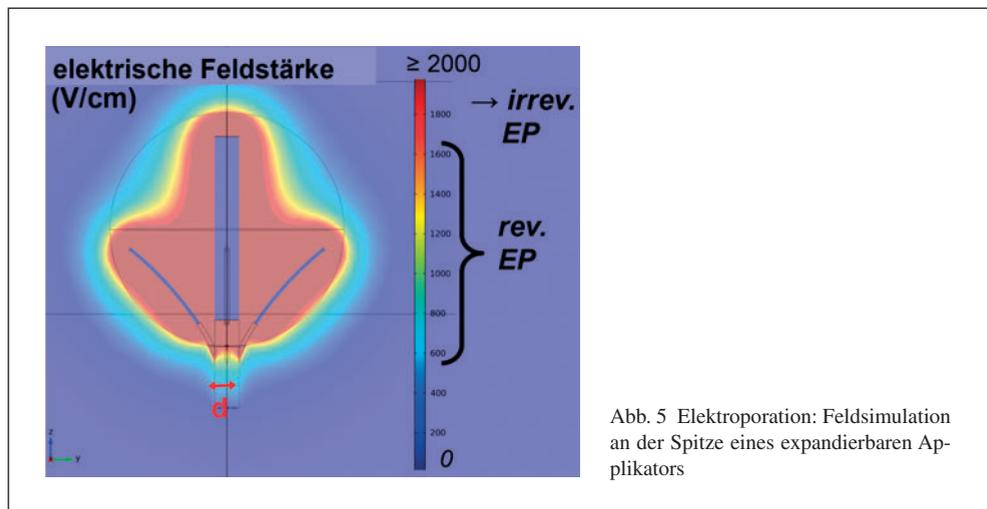


Abb. 5 Elektroporation: Feldsimulation an der Spitze eines expandierbaren Applikators

Der Einfluss der *Informationstechnologie* und der zunehmenden *Digitalisierung* zeigt sich nicht nur bei der Bildfusion von präoperativer und intraoperativer sowie multimodaler Bildgebung und deren Kombination mit der Navigation (PENZKOFER et al. 2014). Weitere Anwendungen sind die Kombination von 3D-CT-Datensatz-Nachverarbeitung (*CT Maximum Intensity Projection*) und der Überlagerung mit dem Angiographie-Durchleuchtungsbild bei innovativen 3D-CT-Angiographiesystemen, dem generellen Einsatz von Simulation und Modellierung bei der Therapieplanung, dem Training von interventionellen Eingriffen *in silico*, neuen Ansätzen im Bereich *augmented reality* und dem Einsatz der Robotik in Bildgebungssystemen und Assistenzsystemen.

So können präoperative MRT-Datensätze durch Registrierung und Referenzierung den im intraoperativen Ultraschall dargestellten Knochenkanten bei Gelenkeingriffen zugeordnet und überlagert werden (HEGER et al. 2005). Bei der komplizierten vaskulären Architektur der Leber können unter Berücksichtigung der Ausdehnung eines zu entfernenden Tumors präoperative Bilddaten zur Ermittlung der optimalen Resektionsfläche als Operationsvorbereitung genutzt werden (ENDO et al. 2007). Ein weiteres Anwendungsbeispiel ist die Unterstützung der Zugangswegplanung bei der interventionellen bildgestützten Sondenplatzierung von Tumorablationssonden (Abb. 6; SCHUMANN et al. 2015).

Während vor ca. 10 Jahren bereits Forschungsprojekte zur sogenannten *augmented reality* mit relativ unkomfortablen *head-mounted displays* durchgeführt wurden, ermöglicht die moderne Datenbrille (*google glass*) einen neuen Ansatz in der Verbindung von direkter Sicht auf den Zielbereich und der Einblendung prä- und intraoperativer Bilddaten (DAS et al. 2006).

Die Robotik hat bereits Einzug in die Bildgebung und in die interventionelle Radiologie gehalten. Längst etabliert ist der robotisch aufgehängte 3D-CT-fähige C-Bogen in der Angiographie. Auch der Einsatz eines Roboters zur Patientenlagerung ist bereits etabliert. Hier

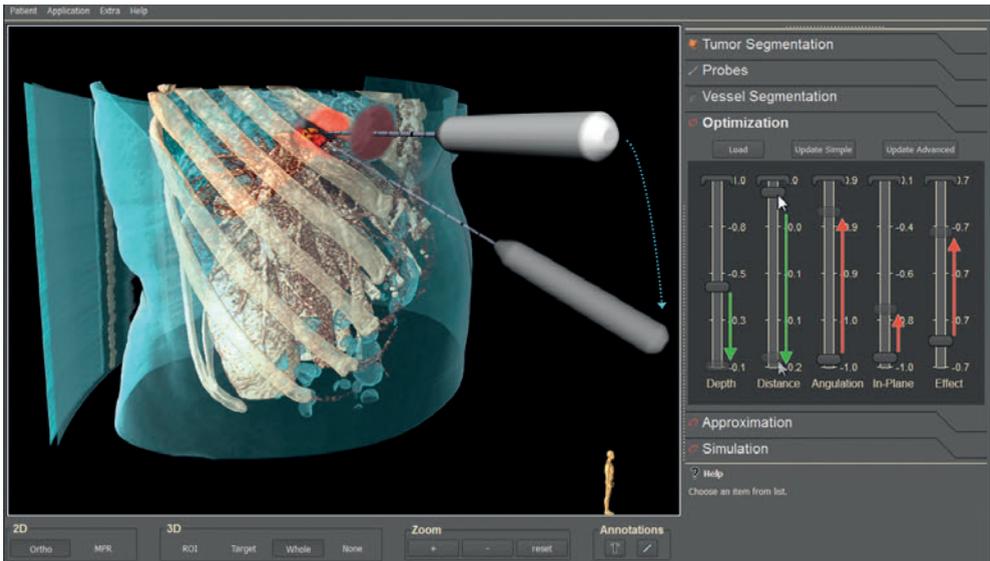


Abb. 6 Unterstützung der Zugangswegplanung bei einer CT-gesteuerten Radiofrequenzablation (RAD-UKA und MEVIS)



Abb. 7 Kombination aus robotisch geführtem C-Bogen und robotisch geführtem Punktionsbesteck (PENZKOFER et al. 2010)

bieten sich Konzepte zur Atem- und Bewegungskompensation unter Einbezug der Steuerung der robotischen Patientenlagerung an, um beispielsweise die Strahlentherapie beweglicher Targets zu optimieren. Im Rahmen des OrthoMIT-Vorhabens wurde ein robotisch aufgehängter C-Bogen mit einem robotisch geführten Instrumentenhalter zur bildgeführten Biopsie oder Drainageanlage kombiniert (Abb. 7; PENZKOFER et al. 2010). Zur robotisch geführten Instrumentenhalterung oder Platzierung gibt es bereits mehrere Studien (TOVAR-ARRIGA et al. 2011). Auch für vaskuläre Eingriffe sind bereits dedizierte Robotiksysteme entwickelt worden (RIGA et al. 2013).

Generell lässt sich durch den Einsatz von Robotik in der interventionellen Radiologie unter optimalen Randbedingungen eine verbesserte Genauigkeit einer Prozedur oder eines prozeduralen Schrittes erreichen. Außerdem besteht die Möglichkeit zur Bewegungsskalierung von Handbewegungen, einer verkürzten Prozedurzeit (nach einer Lernkurve) und insbesondere einer Reduktion der direkten Strahlenbelastung für den Operateur, da Eingriffe im *Remote-control*-Modus durchführbar sind (SALIBA et al. 2008). Ein noch nicht vollständig gelöstes Forschungsthema ist die Integration robotischer Komponenten in den „Workflow“ etablierter Prozeduren und bei Operationsrobotern die fehlende haptische Rückkopplung für den Operateur.

Literatur

- DAS, M., SAUER, F., SCHOEPP, U. J., KHAMENE, A., VOGT, S. K., SCHALLER, S., KIKINIS, R., VAN SONNENBERG, E., and SILVERMAN, S. G.: Augmented reality visualization for CT-guided interventions: system description, feasibility, and initial evaluation in an abdominal phantom. *Radiology* 240/1, 230–235 (2006)
- DETORRE, I. G., WOLF, F., SANTOS, M., RONGEN, L., ALONSO, M., JOCKENHÖVEL, S., RODRÍGUEZ-CABELLO, J. C., and MELA, P.: Elastin-like recombinamer-covered stents: Towards a fully biocompatible and non-thrombogenic device for cardiovascular diseases. *Acta Biomaterialia* 12, 146–155 (2015)
- DORN, F., PROTHMANN, S., PATZIG, M., LOCKAU, H., KABBASCH, C., NIKOUBASHMAN, O., LIEBIG, T., ZIMMER, C., BRÜCKMANN, H., WIESMANN, M., STETEFELD, H., POPPERT, H., REICH, A., KELLERT, L., and FESL, G.: Stent retriever thrombectomy in patients who are ineligible for intravenous thrombolysis: A multicenter retrospective observational study. *AJNR Amer. J. Neuroradiol.* 3 (2015) [Epub ahead of print]
- ENDO, I., SHIMADA, H., SUGITA, M., FUJII, Y., MORIOKA, D., TAKEDA, K., SUGAE, S., TANAKA, K., TOGO, S., BOURQUAIN, H., and PEITGEN, H. O.: Role of three-dimensional imaging in operative planning for hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 142/5, 666–675 (2007)
- FRESE, J., MORGENROTH, A., MERTENS, M. E., KOCH, S., RONGEN, L., VÖGG, A. T. J., ZLATOPOLSKIY, B. D., NEUMAIER, B., GESCHE, V. N., LAMMERS, T., SCHMITZ-RODE, T., MELA, P., JOCKENHOEVEL, S., MOTTAGHY, F. M., and KIESSLING, F.: Nondestructive monitoring of tissue-engineered constructs. *Biomed. Tech. (Berl.)* 1/59(2), 165–175 (2014)
- GOMEZ-LARA, J., RADU, M., BRUGALETTA, S., FAROOQ, V., DILETTI, R., ONUMA, Y., WINDECKER, S., THUESEN, L., MCCLEAN, D., KOOLEN, J., WHITBOURN, R., DUDEK, D., SMITS, P. C., REGAR, E., VELDHOFF, S., RAPOZA, R., ORMISTON, J. A., GARCIA-GARCIA, H. M., and SERRUYS, P. W.: Serial analysis of the malapposed and uncovered struts of the new generation of everolimus-eluting bioresorbable scaffold with optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc. Interv.* 4/9, 992–1001 (2011)
- HEGER, S., PORTHEINE, F., OHNSORGE, J. A., SCHKOMMODAU, E., and RADERMACHER, K.: User-interactive registration of bone with A-mode ultrasound. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 24/2, 85–95 (2005)
- IDA, O., TAKAHARA, M., SOGA, Y., NAKANO, M., YAMAUCHI, Y., ZEN, K., KAWASAKI, D., NANTO, S., YOKOI, H., and UEMATSU, M.: 1-year results of the ZEPHYR registry (zilver PTX for the femoral artery and proximal popliteal artery): Predictors of restenosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 8, 1105–1112 (2015)
- KARAR, M. E., JOHN, M., HOLZHEY, D., FALK, V., MOHR, F. W., and BURGER, O.: Model-updated image-guided minimally invasive off-pump transcatheter aortic valve implantation. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 14/1, 275–282 (2011)

- KOPPARA, T., JONER, M., SCHULT, I., ROY, K., and VIRMANI, R.: Paclitaxel-positive staining of arteries post-DCB deployment from 15 minutes to 14 days. *ACC* (2015)
- KÜTTING, M., ROGGENKAMP, J., URBAN, U., GROMANN, K., SCHMITZ-RODE, T., and STEINSEIFER, U.: Anchoring percutaneous heart valves. *J. Med. Imaging Health Informatics* 1/3, 262–266 (2011)
- MACK, M. J., LEON, M. B., SMITH, C. R., MILLER, D. C., MOSES, J. W., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., DOUGLAS, P. S., ANDERSON, W. N., BLACKSTONE, E. H., KODALI, S. K., MAKAR, R. R., FONTANA, G. P., KAPADIA, S., BAVARIA, J., HAHN, R. T., THOURANI, V. H., BABALIAROS, V., PICHARD, A., HERRMANN, H. C., BROWN, D. L., WILLIAMS, M., AKIN, J., DAVIDSON, M. J., and SVENSSON, L. G.: 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 20/385, 2477–2484 (2015)
- MARTIN, R. C., KWON, D., CHALIKONDA, S., SELLERS, M., KOTZ, E., SCOGGINS, C., MCMASTERS, K. M., and WATKINS, K.: Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann. Surg.* 262, 486–494, discussion 492–494 (2015)
- MERTENS, M. E., KOCH, S., SCHUSTER, P., WEHNER, J., WU, Z., GREMSE, F., SCHULZ, V., RONGEN, L., WOLF, F., FRESE, J., GESCHÉ, V. N., VAN ZANDVOORT, M., MELA, P., JOCKENHOEVEL, S., KIESSLING, F., and LAMMERS, T.: USPIO-labeled textile materials for non-invasive MR imaging of tissue-engineered vascular grafts. *Biomaterials* 39, 155–163 (2015)
- ONUMA, Y., ORMISTON, J., and SERRUYS, P. W.: Bioresorbable scaffold technologies. *Circulation J.* 75/3, 509–520 (2011)
- PALENA, L. M., BROCCO, E., and MANZI, M.: The clinical utility of below-the-ankle angioplasty using “transmetatarsal artery access” in complex cases of CLI. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 1/83, 123–129 (2014)
- PENZKOFER, T., ISFORT, P., BRUNERS, P., WIEMANN, C., KYRIAKOU, Y., KALENDER, W. A., GÜNTHER, R. W., SCHMITZ-RODE, T., and MAHNKEN, A. H.: Robot arm based flat panel CT-guided electromagnetic tracked spine interventions: phantom and animal model experiments. *Eur. Radiol.* 20, 2656–2662 (2010)
- PENZKOFER, T., ISFORT, P., NA, H. S., WILKMANN, C., OSTERHUES, S., BESTING, A., HÄNISCH, C., BISPLINGHOFF, S., JANSING, J., WERDER, S. VON, GOODING, J., DE LA FUENTE, M., MAHNKEN, A. H., DISSSELHORST-KLUG, C., SCHMITZ-RODE, T., KUHL, C. K., and BRUNERS, P.: Technical concepts for vascular electromagnetic navigated interventions: aortic in situ fenestration and transjugular intrahepatic porto-systemic shunts. *Biomed. Tech. (Berl.)* 1/59, 153–163 (2014)
- PFENNIG, M., CLEVEN, N., BIELA, S., URBASZEK, A., OUYEN, A. V., GÖRTZ, M., MOKWA, W., and SCHMITZ-RODE, T.: Ongoing development and first long-term trials of a cardiac output monitoring system in the pulmonary artery (compass). *Biomed. Tech. (Berl.)* 7, doi: 10.1515/bmt-2013-4220 (2013)
- POTT, D., MALASA, M., URBAN, U., KÜTTING, M., SAFI, Y., ROGGENKAMP, J., STEINSEIFER, U., HATAM, N., AUTSCHBACH, R., SPILLNER, J., and AMERINI, A.: A novel approach to an anatomical adapted stent design for the percutaneous therapy of tricuspid valve diseases: preliminary experiences from an engineering point of view. *ASAIO J.* 58/6, 568–573 (2012)
- RIGA, C. V., BICKNELL, C. D., ROLLS, A., CHESHIRE, N. J., and HAMADY, M. S.: Robot-assisted fenestrated endovascular aneurysm repair (FEVAR) using the Magellan system. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 24/2, 191–196 (2013)
- SALIBA, W., REDDY, V. Y., WAZNI, O., CUMMINGS, J. E., BURKHARDT, J. D., HAISSAGUERRE, M., KAUTZNER, J., PEICHL, P., NEUZIL, P., SCHIBGILLA, V., NOELKER, G., BRACHMANN, J., DI BIASE, L., BARRETT, C., JAIS, P., and NATALE, A.: Atrial fibrillation ablation using a robotic catheter remote control system: Initial human experience and long-term follow-up results. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 51/25, 2407–2411 (2008)
- SCHUMANN, C., RIEDER, C., HAASE, S., TEICHERT, K., SÜSS, P., ISFORT, P., BRUNERS, P., and PREUSSER, T.: Interactive multi-criteria planning for radiofrequency ablation. *J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 23 (2015) [Epub ahead of print]
- TOVAR-ARRIAGA, S., TITA, R., PEDRAZA-ORTEGA, J. C., GORROSTIETA, E., and KALENDER, W. A.: Development of a robotic FD-CT-guided navigation system for needle placement-preliminary accuracy tests. *Int. J. Med. Robot.* 7/2, 225–236 (2011)
- TZIFA, A., KROMBACH, G. A., KRÄMER, N., KRÜGER, S., SCHÜTTE, A., WALTER, M. VON, SCHAEFFTER, T., QURESHI, S., KRASEMANN, T., ROSENTHAL, E., SCHWARTZ, C. A., VARMA, G., BUHL, A., KOHLMEIER, A., BÜCKER, A., GÜNTHER, R. W., and RAZAVI, R.: Magnetic resonance-guided cardiac interventions using magnetic resonance-compatible devices: a preclinical study and first-in-man congenital interventions. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 3, 585–592 (2010)

- VALGIMIGLI, M., GAGNOR, A., CALABRÓ, P., FRIGOLI, E., LEONARDI, S., ZARO, T., RUBARTELLI, P., BRIGUORI, C., ANDÒ, G., REPETTO, A., LIMBRUNO, U., CORTESE, B., SGANZERLA, P., LUPI, A., GALLI, M., COLANGELO, S., IERNA, S., AUSIELLO, A., PRESBITERO, P., SARDELLA, G., VARBELLA, F., ESPOSITO, G., SANTARELLI, A., TRESOLDI, S., NAZZARO, M., ZINGARELLI, A., CESARE, N. DE, RIGATTIERI, S., TOSI, P., PALMIERI, C., BRUGALETTA, S., RAO, S. V., HEG, D., ROTHENBÜHLER, M., VRANCKX, P., and JÜNI, P.: Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomized multicentre trial. *Lancet* 20/385, 2465–2476 (2015)
- VRIES, J. DE, BOOGAARTS, J., VAN NORDEN, A., and WAKHLOO, A. K.: New generation of flow diverter (surpass) for unruptured intracranial aneurysms: a prospective single-center study in 37 patients. *Stroke* 44/6, 1567–1577 (2013)
- WEINANDY, S., RONGEN, L., SCHREIBER, F., CORNELISSEN, C., FLANAGAN, T. C., MAHNKEN, A., GRIES, T., SCHMITZ-RODE, T., and JOCKENHOEVEL, S.: The BioStent: novel concept for a viable stent structure. *Tissue Eng. Part A*. 18/17–18, 1818–1826 (2012)

Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Thomas SCHMITZ-RODE
Chairman, Applied Medical Engineering
RWTH Aachen University
Pauwelsstraße 20
52074 Aachen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 241 8087111
Fax: +49 241 8082026
E-Mail: smiro@ame.rwth-aachen.de

PD Dr. med. Philipp BRUNERS
Leitender Oberarzt
Institut für Angewandte Medizintechnik
und Klinik für Diagnostische und interventionelle Radiologie
Pauwelsstraße 20
52074 Aachen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 241 8088522
Fax: +49 241 8082411
E-Mail: pbruners@ukaachen.de

Nachhaltigkeit in der Wissenschaft

Leopoldina-Workshop
am 12. November 2012 in Berlin

Nova Acta Leopoldina N. F. Bd. 117, Nr. 398
Herausgegeben von Jörg HACKER (Halle/Saale, Berlin)
(2013, 128 Seiten, 20 Abbildungen, 1 Tabelle, 21,95 Euro,
ISBN: 978-3-8047-3188-2)

Im Mittelpunkt der weltweiten Überlegungen zur Bewältigung zentraler Herausforderungen des 21. Jahrhunderts steht das Konzept der Nachhaltigkeit. Damit dieses Prinzip sich in konkreten Handlungsvorschlägen widerspiegeln kann, bedarf es der Präzisierung. Der Band untersucht daher die Nachhaltigkeit in der Wissenschaft, der wichtigsten Informationsquelle der Gesellschaft. Dabei wird Nachhaltigkeit sowohl der Strukturen als auch der Aktivitäten in Forschung und Lehre betrachtet. Behandelt werden die „Erforschung von Nachhaltigkeit“, die Strategien zum besseren Verständnis liefern soll, der Komplex „nachhaltig forschen“, der Voraussetzungen, Verläufe und Folgen von Forschung gemäß den Kriterien der Nachhaltigkeit analysiert, und die „Nachhaltigkeit von Forschung“, die Wesensprinzipien der Wissenschaft – etwa die Falsifizierbarkeit ihrer Resultate – im Lichte der Idee der Nachhaltigkeit untersucht. Schwerpunkte der Analyse bilden in allen Bereichen einerseits das Spannungsverhältnis zwischen Freiheit und Nachhaltigkeit der Wissenschaft sowie andererseits die Auswirkungen der Debatte auf die Strukturen des Wissenschaftssystems.

Interventionell radiologische Präzisionstherapie – Multiparametrische bildgestützte Navigation

Frank WACKER (Hannover)

Mit 7 Abbildungen

Zusammenfassung

Die interventionell radiologische Therapie hat sich in den letzten Jahrzehnten im klinischen Alltag etabliert. Durch Innovationen sowohl in der diagnostischen Bildgebung als auch bei den bildgestützten Eingriffen sind Therapien möglich, die vor wenigen Jahren noch undenkbar waren. Dabei ist es auch erforderlich, dass die komplexe, multiparametrische Information, die vor einem Eingriff erfasst wurde, passend aufgearbeitet und, tief in das jeweilige Szenario einer multiparametrischen bildgestützten Navigation integriert, während des Eingriffs zur Verfügung steht. Anhand einiger Beispiele aus dem klinischen Alltag sind technische Lösungen für die multiparametrische Navigation dargestellt, die deutlich machen, dass bei der Durchführung solcher Eingriffe sowohl das grundlegende Verständnis für diagnostische Bildgebung als auch für bildgestützte Therapie erforderlich ist. Beides sind Kernkompetenzen im Fachgebiet Radiologie, sie werden aber auch für andere Fachgebiete der Medizin immer wichtiger. Um in Deutschland die technischen Innovationen weiter voranzutreiben und Lösungen zu entwickeln, die sich dem klinischen Workflow anpassen und intuitiv zu bedienen sind, ist die enge Kooperation mit Informatikern, Ingenieuren, Physikern und der Industrie notwendig. Hier gibt es noch Forschungsbedarf, der aktuell u. a. durch verschiedene Initiativen z. B. des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bearbeitet wird.

Abstract

Precision therapy in interventional radiology is clinically accepted. Driven by innovations in both diagnostic and interventional radiology, we can now perform image guided interventions that were previously unthinkable. During such an interventional procedure, information acquired prior to the intervention must be made available to the radiologist. If complex, multiparametric information is available, it should be preprocessed and deeply integrated into the clinical workflow in order to facilitate effective navigation. Clinical applications presented in the article demonstrate technical solutions already available for multiparametric navigation. Thorough understanding of both, diagnostic imaging and therapeutic interventions are mandatory to perform such procedures, as these are core competences in radiology and increasingly involve other specialties as well. In order to advance technical innovations in the field and to develop novel solutions, close collaboration with computer scientists, engineers, physicists and industry professionals will be necessary. The demand for research and development in this field is addressed by different initiatives, e. g. BMBF and DFG.

1. Entwicklung der interventionell radiologischen Präzisionstherapie bis heute

Mit dem medizinischen Fortschritt der letzten Jahrzehnte ist das Verständnis über die Entstehung von Krankheiten gewachsen. Als Konsequenz aus diesen Erkenntnissen sind auch die Therapien für viele Erkrankungen zielgerichteter geworden. Im angloamerikanischen Sprachraum ist der Begriff „targeted therapy“ vorwiegend durch die Onkologie genutzt, dies suggeriert zumindest das Ergebnis einer entsprechenden Online-Suche. Mit diesem Begriff wird in der Regel der selektive Angriff onkologischer Therapeutika auf Tumorzellen beschrieben, ohne dass die gesunden Zellen nennenswert geschädigt werden.

Betrachtet man den Begriff „Präzisionstherapie“ aus chirurgischer Sicht, so würde vermutlich jeder Operateur sagen, dass er im Rahmen seiner Eingriffe regelhaft eine Präzisionstherapie durchführt. Er verlässt sich dabei auf seine Erfahrung, auf seine anatomischen Kenntnisse, auf präoperative Bildgebung und auf die Aussage des Pathologen im Schnellschnitt. Zunehmende Bedeutung gewinnt die Bildgebung, die während des Eingriffes durchgeführt werden kann. Dabei spielt zum Beispiel in der Leberchirurgie die intraoperative Sonografie eine wichtige Rolle (BONANNI et al. 2014), in der Unfallchirurgie ist traditionell die konventionelle intraoperative Röntgendiagnostik etabliert. In der Neurochirurgie wird die intraoperative Magnetresonanztomographie seit den 1990er Jahren durchgeführt (HECKL et al. 2012), aber auch optische Verfahren (DE BOER et al. 2015), z. B. zur Kontrolle von Tumorsektionsrändern, werden angewendet. Die Entwicklung der intraoperativen Bildgebung wurde gefördert durch die zunehmende Verfügbarkeit endoskopischer Verfahren, bei denen die taktile Rückkopplung geringer ist als bei offener Chirurgie und somit der Bildgebung ein größerer Stellenwert zukommt (BENCKERT und BRUNS 2014).

Parallel zur endoskopischen Chirurgie hat sich seit den 1950er Jahren die interventionelle Radiologie entwickelt. Die unter diesem Begriff zusammengefassten Therapieverfahren nutzen sehr kleine Eintrittspforten in den Körper, durch die sowohl transvaskulär als auch perkutan miniaturisierte Sonden, Nadeln und Katheter in den Körper eingebracht werden. Im Gegensatz zur Endoskopie und laparoskopischen Chirurgie besteht keine direkte Sicht auf das Organ. Damit ist umso verständlicher, warum gerade in diesem Feld sehr großer Wert auf eine gute bildgebende Darstellung während des Eingriffes gelegt wird und warum Radiologen diese Methoden entwickelt haben. Nur genaue Kenntnisse der bildgebenden Verfahren und geübter Umgang mit der Technik erlauben es, Ziele präzise zu lokalisieren, anzusteuern und zu behandeln.

Die Grundprinzipien der interventionellen Radiologie, aber auch die historische Entwicklung zur echten Präzisionstherapie lassen sich anhand von angiographisch gesteuerten Eingriffen, z. B. der Aufdehnung von Stenosen an peripheren Gefäßen der Beine darstellen. In den Jahren nach der Erstbeschreibung der Methode (DOTTER und JUDKINS 1964) und der Entwicklung und Anwendung von Ballonkathetern (GRÜNTZIG und KUMPE 1979) wurden diese Eingriffe unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Die endoluminale Injektion von Kontrastmittel erlaubte die präzise Lokalisation einer Engstelle im Gefäß. Gemäß dem damaligen Stand der Technik war nur der flüchtige Bildeindruck auf dem Durchleuchtungsmonitor verfügbar. In der Regel wurde eine präinterventionelle Blattfilmangiographie durchgeführt, die den Gefäßstatus auf Röntgenfilmen zeigte. Zusätzlich wurden filmbasierte Subtraktionstechniken entwickelt, um die Gefäße (und die Gefäßengungen oder -verschlüsse) ohne störende Überlagerung z. B. durch Knochen zu visualisieren. Da die Filmentwicklung und Subtraktion jedoch eine ganze Zeit dauerten, verging zwischen diagnostischer Blattfilmangiographie und Therapie immer Zeit. Der Eingriff konnte dann nur unter Kontrolle von flüchtigen Bildern durchgeführt werden. Die Fusion von präinterventioneller Bildgebung und Durchleuchtung fand im Kopf der Radiologen statt. Diese Technik wird heute wortgewandt als „kognitive Fusion“ beschrieben. Dieses Vorgehen änderte sich für vaskuläre Interventionen nachhaltig erst mit Einführung der digitalen Bildverarbeitung und der digitalen Subtraktionsangiographie. Heutzutage lässt sich eine hochaufgelöste digitale Subtraktionsangiographie erstellen, die dann als Maske für das Durchleuchtungsbild während der Intervention dient. Somit gelingt eine präzise Positionierung des Ballonkatheters basierend auf dem Status quo. Durch die in Abbildung 1 dargestellte Überlagerungstechnik kann nicht nur eine viel präzisere Po-

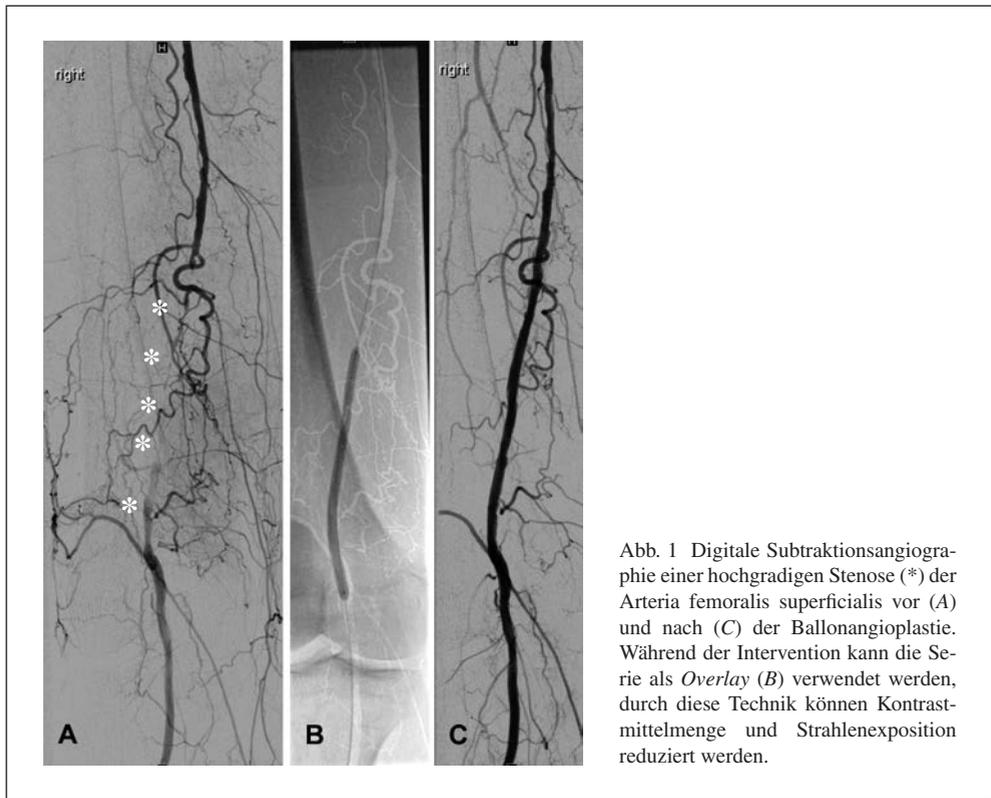


Abb. 1 Digitale Subtraktionsangiographie einer hochgradigen Stenose (*) der Arteria femoralis superficialis vor (A) und nach (C) der Ballonangioplastie. Während der Intervention kann die Serie als *Overlay* (B) verwendet werden, durch diese Technik können Kontrastmittelmenge und Strahlenexposition reduziert werden.

sitionierung des Ballonkatheters erfolgen, sondern der Eingriff wird durch Reduktion der Kontrastmittelmenge und der Strahlenexposition auch schonender. Viele der heute unter angiographischer Kontrolle durchgeführten Präzisionseingriffe, die u. a. die Sondierung von Gefäßen mit 1–2 mm Durchmesser erfordern, wären ohne die digitale Bildnachverarbeitung und -überlagerung nicht möglich.

Auch die radiologischen Schnittbildverfahren Ultraschall, Computertomographie (CT) und Kernspintomographie werden, ähnlich wie die Durchleuchtung und die Angiographie, zur Planung, Steuerung und Kontrolle von Eingriffen verwendet. Betrachtet man die Entwicklung dieser Verfahren, so ist jeweils nur wenige Jahre nach Einführung jedes dieser bildgebenden Verfahren genutzt worden, um damit bildgestützte Eingriffe durchzuführen. Als Prototyp sei hier die CT genannt, die sehr früh zur Abszessdrainage oder zur bildgesteuerten Entnahme einer Gewebeprobe verwendet wurde (HAAGA und ALFIDI 1976). Bei den ersten dieser Eingriffe waren die Zielstrukturen zumeist ohne besondere Techniken, wie z. B. der intravenösen Kontrastmittelgabe, sichtbar. Die Punktion erfolgte im Vertrauen auf das räumliche Vorstellungsvermögen des Radiologen ohne weitere Navigationshilfe. Auch die Möglichkeit von Kontrollaufnahmen war limitiert, da die Röhrenöffnungen der Computertomographen eng waren. Trotzdem hat sich an dieser grundlegenden Technik bis heute nicht sehr viel geändert. Ist die Zielstruktur im CT-Bild gut zu erkennen, wird die Nadel immer noch häufig inkremental vorgeführt, dazwischen wird der Patient immer wieder in das Zen-

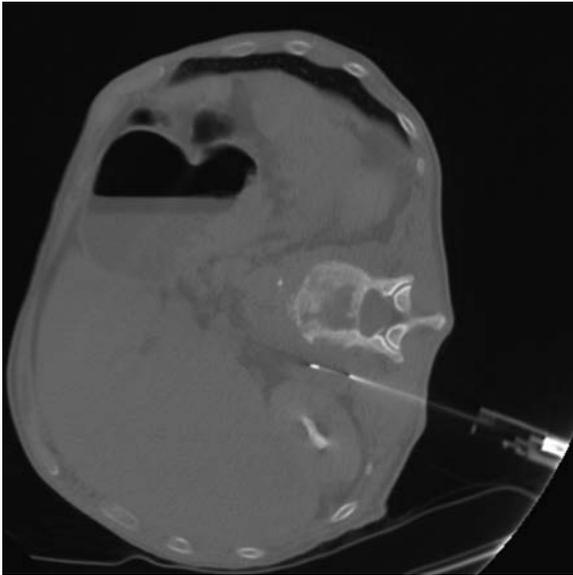


Abb. 2 CT-gesteuerte Punktion einer paravertebralen Raumforderung

trum des Computertomographen geschoben, um dort Bilder zu generieren, die die Nadel und das Ziel zeigen (Abb. 2). Darüber hinaus werden inzwischen CT-Fluoroskopie-Verfahren angeboten, die im Vergleich zur einfachen Rein-Raus-Technik ein interaktiveres und zeiteffizienteres Vorgehen zulassen. Allerdings haben diese Verfahren den Nachteil, dass auch bei Verwendung von Niedrigdosis-Protokollen die Strahlenexposition, insbesondere des Arztes, nicht unerheblich ist (KLOECKNER et al. 2013).

Ist die Darstellung der Zielstruktur mit einer nativen CT nicht möglich, so detektiert der Radiologe mittels einer diagnostischen Bildgebung die zu punktierende Läsion. Dies kann kurz vor der Intervention im CT erfolgen. Vorteil ist dabei, dass die diagnostische Information, sofern der Patient sich nicht bewegt, im gleichen Koordinatensystem vorliegt, in dem die Intervention durchgeführt wird. Verwendet man Informationen, die zu einem früheren Zeitpunkt bzw. mit einer anderen Modalität aufgenommen wurden, und versucht, diese dann im Rahmen der Intervention im CT räumlich zuzuordnen, so wird auch heute noch in vielen Fällen die kognitive Fusion eingesetzt. Auch wenn sich dieses Verfahren in den Händen (oder besser den Gehirnen, die die kognitive Fusion durchführen) bewährt hat, so sind kleinere Läsionen damit oftmals nicht sicher zu lokalisieren. Zudem sind die Anforderungen an die Zielgenauigkeit von Punktionen auch durch die Etablierung lokaler Verfahren der Tumordestruktion (Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, Laserablation, Kryoablation, irreversible Elektroporese) in der interventionellen Onkologie gestiegen. Hier ist die präzise Navigation von einem oder mehreren Applikatoren notwendig, um den gesamten Tumor mit Sicherheitssaum zu behandeln. Informationen über vitale Tumoranteile und Nekrosen helfen, die Therapie zu verbessern. Auch bei Biopsien hat sich die Aufgabenstellung in den letzten Jahren geändert. Während früher die Histologie einer Probe im Vordergrund stand, die mehr oder weniger willkürlich aus einem Teil des Tumors gewonnen wurde, um die Diagnose zu

stellen, stehen heute eine Vielzahl von Biomarkern zur Verfügung, die es ermöglichen, Tumoren zum Beispiel anhand von Rezeptoren oder DNA-Analysen zu klassifizieren. Dies kann nur gelingen, wenn man die Heterogenität der Bildgebung vieler Tumoren beachtet und die Areale biopsiert, die mit hoher Wahrscheinlichkeit vitalen Tumor enthalten. Somit gewinnen u. a. Informationen über hohe Stoffwechselaktivität in einem Tumor aus einer Positronenemissionstomographie (PET)-Untersuchung an Bedeutung, die Teile eines Tumors als Ziel der Gewebeentnahme markieren. Diese sind indirekt „kognitiv“ oftmals nicht zuverlässig zu punktieren. Gerade in Anbetracht der aktuellen Diskussionen um die sogenannte personalisierte Medizin sind solche spezifischen molekularen oder genetischen Diagnosen in den Fokus gerückt.

2. Forschungsschwerpunkte und -bedarf im nächsten Jahrzehnt

Es existiert somit ein großer Bedarf, sowohl therapeutische als auch diagnostische Prozeduren unter Bildkontrolle möglichst exakt zu führen, während des Eingriffs sämtliche Information über die zu punktierende Struktur zur Verfügung zu haben und diese so intuitiv wie möglich darzustellen. Sowohl im klinischen als auch im experimentellen Umfeld wurde eine Vielzahl von Möglichkeiten vorgestellt, diese Aufgaben der Registrierung und Visualisierung umzusetzen. Insbesondere für die intuitive Darstellung der Information sind parallele Entwicklungen in Massenmärkten, wie z. B. die Verfügbarkeit von Programmen zur Darstellung augmentierter Realität auf Tablet-Computern oder von 3D-Brillen für Spielekonsolen sicherlich fördernd. Diese Produkte genügen in der Regel nicht den Anforderungen, die an Medizinprodukte gestellt werden, und können bisher zumeist nur experimentell evaluiert werden (MITRASINOVIC et al. 2015). Allerdings gibt es auch eine ganze Reihe von kommerziell verfügbaren Systemen, die Bildfusion bzw. Einblenden von vorab aufgenommener Information während minimal invasiver Eingriffe erlauben und schon heute multiparametrische bildgestützte Präzisionstherapie ermöglichen. Im Folgenden stellen wir einige Beispiele aus dem klinischen Alltag vor. Dabei handelt es sich nicht um eine umfassende Darstellung sämtlicher technischer Möglichkeiten, gezeigt wird nur ein kleiner Ausschnitt der zur Verfügung stehenden Methoden.

3. Stand der Technik der multiparametrischen bildgestützten Navigation

Das erste Beispiel zeigt eine Eingriffstechnik aus dem Bereich der Gefäßinterventionen. Komplexe Eingriffe, wie z. B. die Angioplastie bei chronischen Stenosen in der Strombahn der Pulmonalarterien, sind ohne fortgeschrittene Führungstechniken nicht sicher möglich. Um die sichere Passage einer hochgradigen Stenose im fragilen Lungengewebe zu ermöglichen und die Perforation zu vermeiden, ist die Kenntnis des Weges durch die Webstenose wichtig. Eine einfache *Overlay*-Technik, wie in Abbildung 1 gezeigt, ist nicht ausreichend. Am besten gelingt die Darstellung der Pulmonalarterien zur Interventionsplanung derzeit mit der C-Arm-CT vor dem Eingriff (HINRICHS et al. 2015). Durch die lokale Applikation von Kontrastmittel wird eine hohe Dichte im Gefäß erzielt, die hohe Ortsauflösung der C-Arm-CT ermöglicht eine sehr genaue Darstellung der zum Teil sehr dünnen Septen. Wir führen daher regelhaft im Rahmen des ersten Eingriffs bei Patienten mit chronisch embolischer pul-

monaler Hypertonie (CTEPH) eine C-Arm-CT durch, in der die Pfade für den Draht und Ballonkatheter eingezeichnet werden (Abb. 3A/B). Diese Information wird dann für den sich unmittelbar anschließenden Eingriff, aber auch für Folgeeingriffe mit dem Live-Fluoroskopiebild fusioniert, um den Weg durch die komplexe Gefäßanatomie der Lunge, in diesem Fall in der Lingula, zu finden (Abb. 3C). Am Ende der Prozedur dient die farbkodierte Flussquantifizierung (syngo iFlow, Siemens Healthcare) während der lokalen standardisierten Kontrastmittelinjektion zur Darstellung des Therapieerfolges (Abb. 3D).

Ein Beispiel für multiparametrische Bildgebung und Intervention ist die Magnetresonanztomographie (MRT)-Ultraschall-Fusionbiopsie der Prostata. Hierbei wird die multiparametrische MRT der Prostata verwendet, um Areale zu identifizieren, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom haben. Im Gegensatz zu einer systematischen Probenentnahme aus der gesamten Drüse mittels Standardbiopsie können so relevante Tumoren lokalisiert und segmentiert werden (Abb. 4A). Diese Information wird dann im Echtzeit-Ultraschallbild überlagert (Abb. 4B) und kann gezielt biopsiert werden (TEWES et al. 2015). Damit scheint eine verbesserte Detektion von relevanten Hochrisikokarzinomen gewährleistet zu werden,

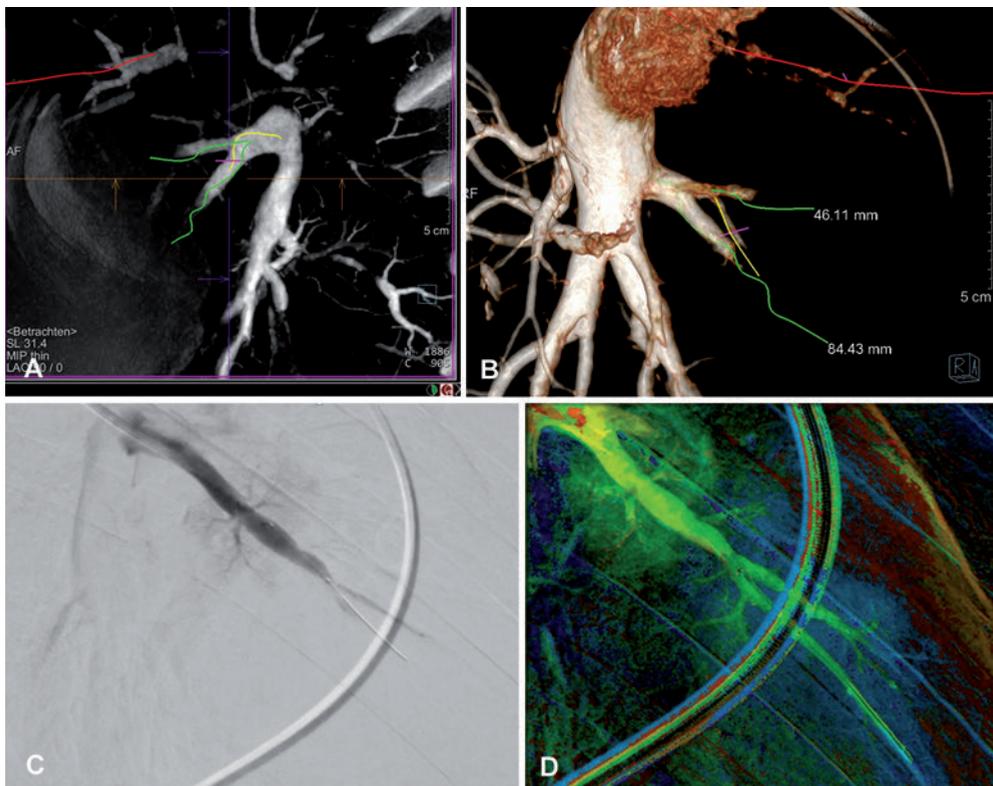


Abb. 3 C-Arm-CT der Pulmonalarterien bei einem Patienten mit CTEPH. Durch die lokale Injektion von Kontrastmittel wird eine präzise Darstellung auch hochgradig stenosierter Gefäße erzielt, die es erlaubt, den Pfad durch das Gefäß einzuzeichnen (A/B). Diese Information wird dann während der Durchleuchtung überlagert, um den Ballonkatheter zu platzieren (C). Am Ende der Prozedur dient die farbkodierte Flussquantifizierung (syngo iFlow, Siemens Healthcare) zur Darstellung des Therapieerfolges (D).

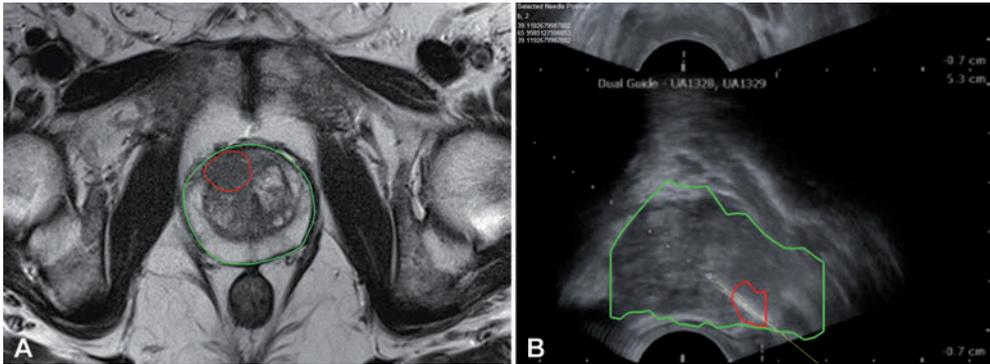


Abb. 4 MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata. Manuelle Segmentierung der Prostata (grün) und des in der multiparametrischen MRT der Prostata identifizierten suspekten Areals (rot), in dem gezeigten Fall eine PI-RADS4-Läsion. Diese Information wird mit dem Live-Ultraschallbild fusioniert (BioJet System, D&K Technologies GmbH). Die rot markierte Läsion wird dann punktiert (B). Die Nadel wurde entlang der gelben Hilfslinie eingebracht und ist in der Läsion sichtbar. (Kooperation mit der Klinik für Urologie und Urologische Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Direktor Professor Dr. med. Markus KUCZYK.)

gleichzeitig wird die Überdiagnose (Detektion nicht relevanter Niedrigrisiko-Tumoren) verhindert (SIDDIQUI et al. 2015).

Das dritte Beispiel zeigt, dass neben der multiparametrischen Darstellung (in diesem Fall MRT mit verschiedenen Wichtungen und CT bzw. C-Arm-CT) auch die Art des Zugangsweges und die interventionelle Umgebung eine Bedeutung haben. Bei dem Patienten mit Prostata- und Nierenmalignom war in der MRT eine kleine ossäre Läsion aufgefallen (Abb. 5A/B), die im CT nicht zu sehen war. Solche im Wirbelkörper gelegenen suspekten Läsionen mit intakter Kortikalis sind oftmals schwer zu erreichen, wenn die initiale Planung des Punktionsweges aufgrund nicht ganz exakter Lokalisation schwierig ist. Dies führte im dargestellten Fall dazu, dass die CT-gestützte Biopsie, die ohne eine Bildfusion mit dem diagnostischen MRT erfolgte, kein verwertbares Ergebnis lieferte. Für die Wiederholung des Eingriffs wurden einige Alternativen diskutiert. Die offene Biopsie wurde aufgrund der Größe des chirurgischen Eingriffes nicht in Erwägung gezogen. Die Punktion im MRT wurde diskutiert, da nur hier die später als Metastase bestätigte Läsion sicher dargestellt werden konnte. Allerdings ist der Zugang zu der Läsion im MRT schwierig. Ferner ist aus eigenen Arbeiten bekannt, dass mit einem navigierten Vorgehen mit Fusion der MRT-Information mit dem C-Arm-CT eine vergleichbare Präzision erreicht werden kann (MEYER et al. 2013). Für die Fusion wurde zunächst eine native C-Arm-CT erstellt und mittels 3D-3D-Registrierung das MRT fusioniert (Abb. 5C). Somit konnte die Information der MRT für die Planung der Intervention (Abb. 5D) genutzt werden, die Nadelführung erfolgte dann unter Durchleuchtungskontrolle, wobei der Pfad der Punktion durch farbige Linien vorgegeben ist (Abb. 5E). Die histopathologische Aufarbeitung zeigte eine Metastase des Prostatakarzinoms.

Das vierte Beispiel zeigt einen Patienten mit Galleleck nach Leberteilresektion. Zur gezielten Punktion und Therapie wurde eine Kombination von MRT mit speziellem gallegängigem Kontrastmittel und durchleuchtungsgestützter elektromagnetischer Navigation verwendet. Ganz ähnlich wie in Beispiel 3 dient die MRT mit Kontrastmittel zur Lokalisierung der Pathologie. Dabei wird eine besondere Eigenschaft des Kontrastmittels (Gd-EOB-DTPA,

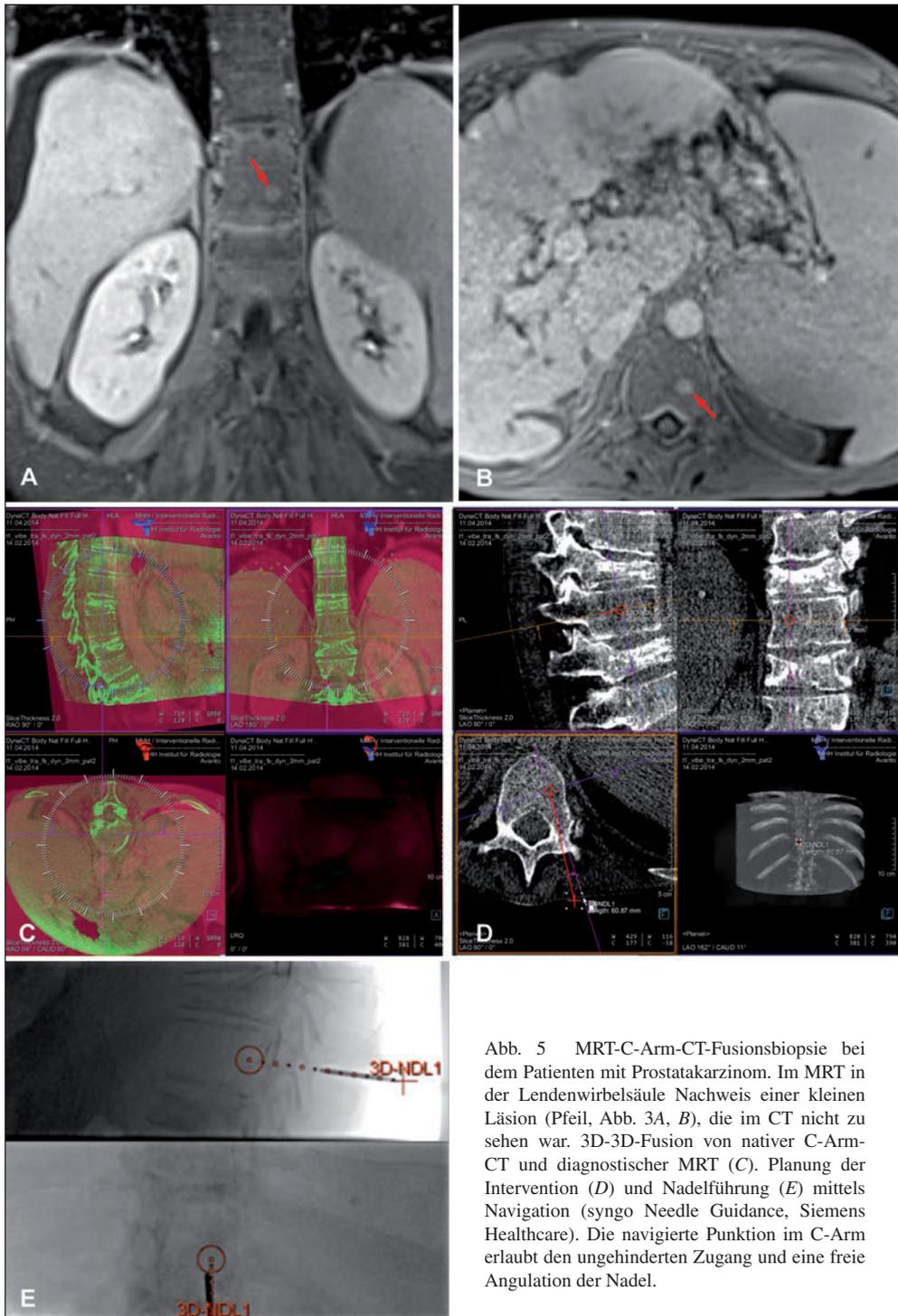


Abb. 5 MRT-C-Arm-CT-Fusionsbiopsie bei dem Patienten mit Prostatakarzinom. Im MRT in der Lendenwirbelsäule Nachweis einer kleinen Läsion (Pfeil, Abb. 3A, B), die im CT nicht zu sehen war. 3D-3D-Fusion von nativer C-Arm-CT und diagnostischer MRT (C). Planung der Intervention (D) und Nadelführung (E) mittels Navigation (syngo Needle Guidance, Siemens Healthcare). Die navigierte Punktion im C-Arm erlaubt den ungehinderten Zugang und eine freie Angulation der Nadel.

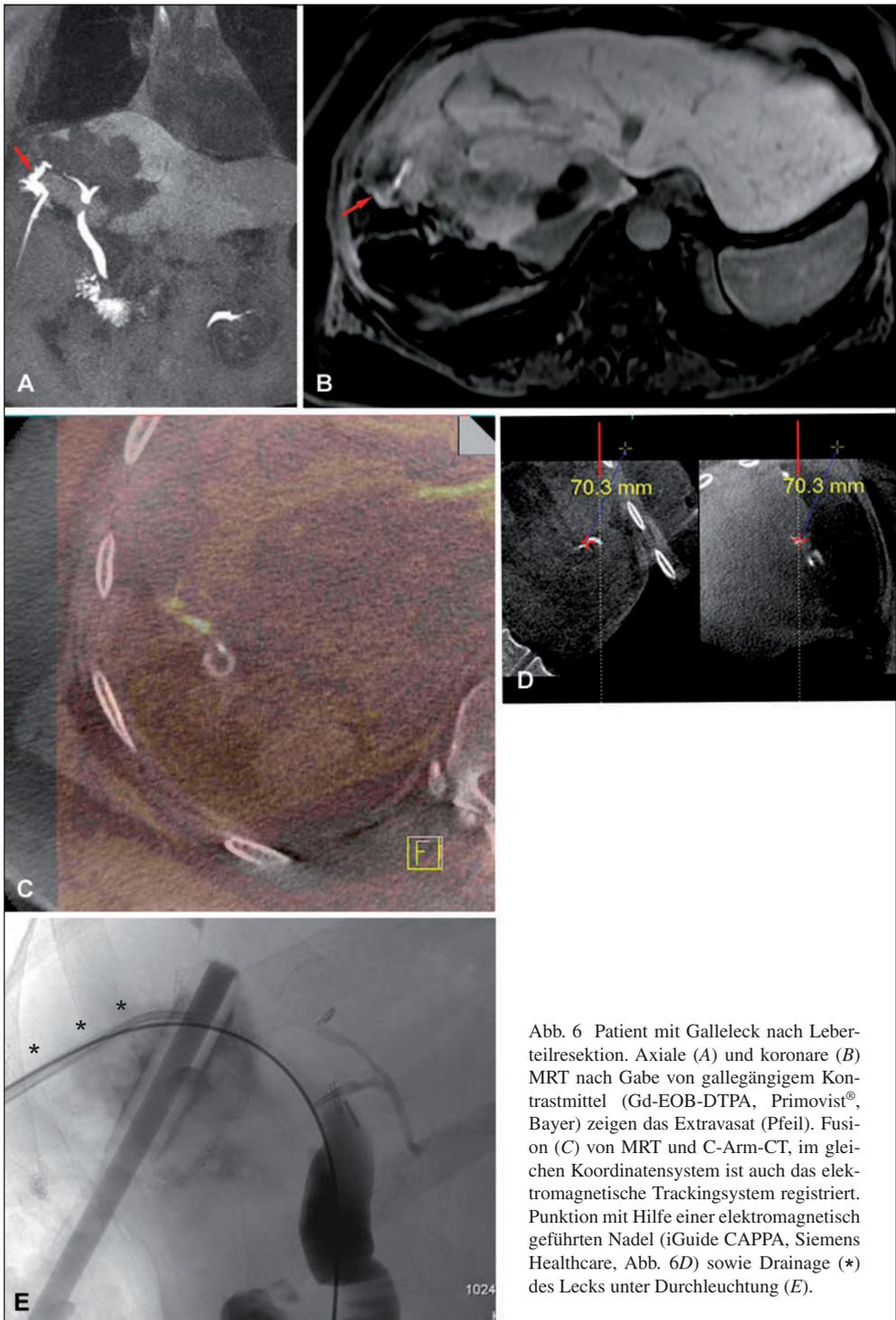


Abb. 6 Patient mit Galleleck nach Leber-
teilresektion. Axiale (A) und koronare (B)
MRT nach Gabe von gallegängigem Kon-
trastmittel (Gd-EOB-DTPA, Primovist®,
Bayer) zeigen das Extravasat (Pfeil). Fusi-
on (C) von MRT und C-Arm-CT, im glei-
chen Koordinatensystem ist auch das elek-
tromagnetische Trackingsystem registriert.
Punktion mit Hilfe einer elektromagnetisch
geführten Nadel (iGuide CAPP, Siemens
Healthcare, Abb. 6D) sowie Drainage (*)
des Lecks unter Durchleuchtung (E).

Primovist® , Bayer) ausgenutzt, das vorwiegend über die Gallenwege ausgeschieden wird. Die Darstellung des Gallelecks gelingt damit ähnlich problemlos (Abb. 6A/B) wie die Fusion (Abb. 6C) und die Punktion mit Hilfe einer elektromagnetisch geführten Navigation (iGuide CAPPA, Siemens Healthcare, Abb. 6D) sowie Drainage des Lecks (Abb. 6E).

Neben morphologischen und funktionellen Informationen stehen für eine gezielte bildgeführte Diagnostik und Therapie auch molekulare Informationen zur Verfügung. Als Beispiel sei hier die Diagnostik von Metastasen des Prostatakarzinoms genannt, für die ein mit Gallium-68-markierter Ligand verfügbar ist, der spezifisch an das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) bindet, das sich auf der Oberfläche von Tumorzellen befindet. In der PET-Diagnostik wird dann die Strahlung des am Tumor akkumulierten radioaktiven Stoffes detektiert. Damit gelingt zum Beispiel die Darstellung kleiner Tumorabsiedlungen (Abb. 7A) in CT-morphologisch unauffälligen Lymphknoten (Abb. 7B). Basierend auf der PET-Information und einer Ultraschall-PET-CT-Fusion kann dann der Lymphknoten identifiziert, mit einem Marker markiert und sehr einfach gezielt unter Ultraschallkontrolle (Abb. 7C) punktiert werden, um Tumorgewebe zur weiteren Charakterisierung zu entnehmen.

4. Ausblick

Wie die Beispiele zeigen, hat sich die multiparametrische bildgestützte Diagnostik und Therapie in den letzten Jahrzehnten im klinischen Alltag etabliert. Das liegt zum einen am Fortschritt der diagnostischen Bildgebung, die von der Darstellung der Morphologie über die

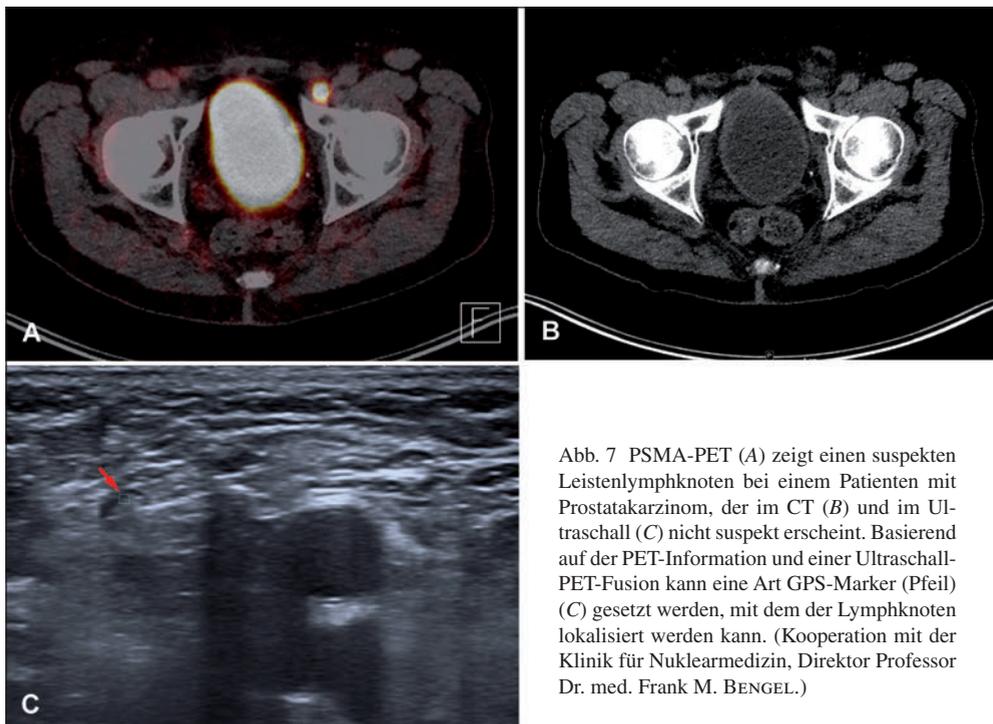


Abb. 7 PSMA-PET (A) zeigt einen suspekten Leistenlymphknoten bei einem Patienten mit Prostatakarzinom, der im CT (B) und im Ultraschall (C) nicht suspekt erscheint. Basierend auf der PET-Information und einer Ultraschall-PET-Fusion kann eine Art GPS-Marker (Pfeil) (C) gesetzt werden, mit dem der Lymphknoten lokalisiert werden kann. (Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin, Direktor Professor Dr. med. Frank M. BENGEL.)

funktionelle Bildgebung bei der Bildgebung auf molekularer Ebene angekommen ist. Daneben haben sich die minimal invasiven therapeutischen Methoden ebenfalls rasant entwickelt. Die vorgestellten Beispiele zeigen eine ganze Reihe von technischen Lösungen, wie vor der Intervention aufgenommene, hoch entwickelte bildgebende Diagnostik für die Steuerung eines bildgestützten Eingriffs verwendet werden kann. Im Zeitalter der individualisierten Präzisionsmedizin ermöglichen solche Techniken z. B. die gezielte Entnahme von Gewebeproben, aber auch die lokale minimal invasive Therapie. Wichtig ist bei der Durchführung solcher Eingriffe sowohl das grundlegende Verständnis für die diagnostische Bildgebung als auch für die bildgestützte Therapie. Beides sind Kernkompetenzen im Fachgebiet der Radiologie. Dies erklärt, warum viele der Techniken von Radiologen ein- und durchgeführt werden. Darüber hinaus haben solche Techniken natürlich auch in anderen Fachgebieten Einzug gehalten, oftmals mit dem Effekt, dass durch bildbasierte Navigation operative Zugänge kleiner und die Eingriffe weniger invasiv werden.

Für die technischen Innovationen ist in radiologischen Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen die enge Zusammenarbeit mit Informatikern, Ingenieuren, Physikern und der Industrie etabliert. Diese Kooperationen sind wichtig, um Lösungen zu entwickeln, die sich dem klinischen Workflow anpassen und intuitiv zu bedienen sind. Hier gibt es noch Optimierungspotential. Darüber hinaus wird in Zukunft eine Kommunikation und Kooperation mit der molekularen Medizin von Bedeutung sein, die individuelle Diagnostik, z. B. anhand von etablierten gewebsbasierten Markern, ermöglicht. Diese können wiederum mit bildbasierten Biomarkern korreliert werden. Die Flut von multimodaler Information unterschiedlicher Herkunft, die durch Kombination der Methoden entsteht, sollte dann zum Zeitpunkt der minimal invasiven Präzisionstherapie wieder beim Patienten ankommen. Ziel muss es sein, alle für einen Eingriff relevante Information rechtzeitig, vorsortiert, passend aufgearbeitet und tief in das jeweilige Szenario einer multiparametrischen bildgestützten Navigation integriert verfügbar zu machen. Hier gibt es noch enormen Entwicklungsbedarf.

Literatur

- BENCKERT, C., and BRUNS, C.: The surgeon's contribution to image-guided oncology. *Viszeralmedizin* 30, 232–236 (2014)
- BOER, E. DE, HARLAAR, N. J., TARUTTIS, A., NAGENGAST, W. B., ROSENTHAL, E. L., NTZIACHRISTOS, V., and VAN DAM, G. M.: Optical innovations in surgery. *Br. J. Surg.* 102, e56–e72 (2015)
- BONANNI, L., DE'LIQUORI CARINO, N., DESHPANDE, R., AMMORI, B. J., SHERLOCK, D. J., VALLE, J. W., TAM, E., and O'REILLY, D. A.: A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 40, 545–550 (2014)
- DOTTER, C. T., and JUDKINS, M. P.: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 30, 654–670 (1964)
- GRÜNTZIG, A., and KUMPE, D. A.: Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruntzig balloon catheter. *AJR Amer. J. Roentgenol.* 132, 547–552 (1979)
- HAAGA, J. R., and ALFIDI, R. J.: Precise biopsy localization by computer tomography. *Radiology* 118, 603–607 (1976)
- HECKL, S., FEIGL, G. C., HONEGGER, J., SCHUMANN, M., HORGER, M., TATAGIBA, M., und ERNEMANN, U.: Intraoperative MRT (iMRT) in der Neurochirurgie: eine radiologische Sichtweise. *RöFo* 184, 1–5 (2012)
- HINRICHS, J. B., MARQUARDT, S., FALCK, C. VON, HOEPER, M. M., OLSSON, K. M., WACKER, F. K., and MEYER, B. C.: Comparison of C-arm computed tomography and digital subtraction angiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* [Epub ahead of print] (2015)
- KLOECKNER, R., DOS SANTOS, D. P., SCHNEIDER, J., KARA, L., DUEBER, C., and PITTON, M. B.: Radiation exposure in CT-guided interventions. *Eur. J. Radiol.* 82, 2253–2257 (2013)

- MEYER, B. C., BROST, A., KRAITCHMAN, D. L., GILSON, W. D., SROBEL, N., HORNEGGER, J., LEWIN, J. S., and WACKER, F. K.: Percutaneous punctures with MR imaging guidance: comparison between MR imaging-enhanced fluoroscopic guidance and real-time MR Imaging guidance. *Radiology* 266, 912–919 (2013)
- MITRASINOVIC, S., CAMACHO, E., TRIVEDI, N., LOGAN, J., CAMPBELL, C., ZILINYI, R., LIEBER, B., BRUCE, E., TAYLOR, B., MARTINEAU, D., DUMONT, E. L., APPELBOOM, G., and CONNOLLY, E. S. Jr.: Clinical and surgical applications of smart glasses. *Technol. Health Care* 23, 381–401 (2015)
- SIDDIQUI, M. M., RAIS-BAHRAMI, S., TURKBAY, B., GEROG, A. K., ROTHWAX, J., SHAKIR, N., OKORO, C., RASKOLINIKOV, D., PARNES, H. L., LINEHAN, W. M., MERINO, M. J., SIMON, R. M., CHOYKE, P. L., WOOD, B. J., and PINTO, P. A.: Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313, 390–397 (2015)
- TEWES, S., HUEPER, K., HARTUNG, D., IMKAMP, F., HERRMANN, T. R., WEIDEMANN, J., RENCKLY, S., KUCZYK, M. A., WACKER, F., and PETERS, I.: Targeted MRI/TRUS fusion-guided biopsy in men with previous prostate biopsies using a novel registration software and multiparametric MRI PI-RADS scores: first results. *World J. Urol.* 33, 1707–1714 (2015)

Prof. Dr. Frank WACKER
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 511 5323421
Fax: +49 511 5329421
E-Mail: wacker.frank@mh-hannover.de

Interventionelle Onkologie – Möglichkeiten und Grenzen

Thomas HELMBERGER (München)

Mit 2 Abbildungen

Zusammenfassung

Für die meisten soliden Organumoren gilt die chirurgische Entfernung als kurative Behandlung. Dies ist aber nur in einer begrenzten Zahl der Fälle möglich. Deshalb sind die Hauptkomponenten für adjuvante, neoadjuvante und schließlich palliative Therapien die ständig wachsende Zahl an Chemo- und Biotherapien. Häufig liefern diese Therapien jedoch keinen definitiven oder langanhaltenden Erfolg oder werden nicht gut toleriert, so dass ein hoher Bedarf an anderweitigen Therapiekonzepten besteht. Mittlerweile stellen die radiologischen, lokal ablativen, interventionellen Techniken die Hauptkomponente dieser Konzepte:

- Chemoablation (perkutane Alkoholablation, transarterielle Chemoembolisation, Chemoperfusion);
- Thermoablation (Radiofrequenz-, Mikrowellen-, Laserablation, Cryoablation);
- Radioablation (Radioembolisation, interstitielle Brachytherapie, perkutane stereotaktische Radiatio);
- Elektro-/mechanische Ablation (irreversible Elektroporation, hoch-intensivierter, fokussierter Ultraschall).

Diese Ablationstechniken unterscheiden sich untereinander signifikant hinsichtlich Wirkweise, lokaler Effekte, Indikationen und Kontraindikationen. Ihr Vorteil ist die hohe Toleranz, begleitet von hoher therapeutischer Effizienz, und die einfache Kombinierbarkeit mit anderen Behandlungsmodalitäten. So ist z. B. die Rolle der interventionellen Onkologie bei der Behandlung des Leberkrebses gut etabliert und stellt den Eckstein der Therapie des hepatozellulären Karzinoms dar. Das spiegelt sich in fast allen nationalen und internationalen Leitlinien wider. Dennoch wird die Behandlung nicht-operabler Patienten weltweit im Wesentlichen durch onkologische Therapien dominiert, obwohl umfangreiche Evidenz bezüglich Effizienz und Effektivität interventioneller onkologischer Verfahren als adjuvanten Therapieformen in Kombination mit onkologischen Therapien oder sogar als Alternative zur Chirurgie vorliegt. Es ist zu hoffen und zu erwarten, dass sich die interventionelle Onkologie, die zudem ein verbessertes Überleben und erhöhte Lebensqualität im Rahmen individualisierter Therapien erlaubt, als die vierte Säule der Tumorthherapie neben Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie etablieren kann.

Abstract

In most of solid malignant tumours surgical resection is considered the curative treatment. However, this is possible only in a limited number of the cases. The main components for adjuvant, neo-adjuvant and finally palliative therapy are the permanently growing number of chemo- and biological therapies. In many cases these therapies provide no definitive or long-lasting success or are not well tolerated necessitating alternative treatment concepts. Meanwhile, local ablative techniques represent the main components of these concepts. The main minimal-invasive tumor-ablative fields can be differentiated:

- chemo-ablation (percutaneous alcohol injection, transarterial chemo-embolization, chemo-perfusion);
- thermo-ablation (radiofrequency-, microwave-, laser-ablation, cryo-ablation);
- radio-ablation (radio-embolization, interstitial brachytherapy, percutaneous stereotactic radiation);
- electro-/mechanical ablation (irreversible electroporation, high intensified focused ultrasound).

These ablation techniques are differing significantly among each other with respect of their mode of action, local efficacy, and indications and contraindications. Their benefit is the high tolerance paralleled by a high therapeutic efficacy, which easily can be combined with other treatment modalities. At present, the role of radiological interventional techniques is well established in liver cancer. In this setting interventional therapies are the cornerstone in

treatment of the majority of patients with hepatocellular carcinoma – as reflected by almost all national and international guidelines. In contrast, the treatment of non-surgical candidates is world-wide still dominated mainly by medical oncology. Nevertheless, there is already a substantial body of evidence regarding the efficacy and efficiency of interventional therapies as adjuvant therapy in combination with medical treatments or even as alternative to surgery. Interventional oncology will be the fourth column of cancer treatment parallel to surgery, chemotherapy and radiationtherapy enabling improved survival and life quality for individualized treated patients.

Die radiologisch interventionellen, onkologischen Therapieverfahren haben sich in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten aus dem Gebiet der interventionellen Radiologie heraus entwickelt. Dabei beschränkt sich der interventionell-onkologisch tätige Radiologe nicht mehr nur auf die Diagnostik von Tumorerkrankungen, sondern ist auch aktiv an deren Behandlung beteiligt. Der Vorteil dieser interventionellen Behandlungsverfahren liegt in ihrer minimalen Invasivität und präzisen bildgestützten Steuerung, ihrer hohen lokalen Effektivität und den gleichzeitig geringen Nebenwirkungen. Wie diese Therapieverfahren aktuell in moderne onkologische Behandlungskonzepte eingeordnet werden können, wird im Folgenden unter Berücksichtigung medizinisch-konzeptioneller, gesundheitspolitischer und -ökonomischer Aspekte erörtert.

1. Klinische Rolle bei großen Krankheitskollektiven

Die demographische Entwicklung in Deutschland lässt, ähnlich wie in den anderen europäischen Ländern und der westlichen Welt, eine signifikante Zunahme an bösartigen Erkrankungen erwarten. So prognostiziert der Gesundheitsbericht des Bundes (*Robert Koch-Institut* 2006) eine Zunahme an onkologischen Erkrankungen von bis zu 50 % bis zum Jahr 2020: „Die Zahl neuer Krebsfälle wird bis zum Jahr 2020 deutlich steigen. Für die kommenden Jahrzehnte ist wegen der wachsenden Zahl älterer Menschen insgesamt mit einem deutlichen Anstieg der Krebserkrankungsfälle zu rechnen.“ Dies legen Berechnungen nahe, die auf der 10. Bevölkerungsvorausschätzung des Statistischen Bundesamtes und den vom Robert Koch-Institut geschätzten altersspezifischen Krebserrkrankungsraten des Jahres 2000 beruhen. „Danach würde sich bis 2020 die Zahl der jährlichen Krebsneuerkrankungen bei über 65-jährigen Männern um mindestens 50 Prozent und bei über 65-jährigen Frauen um mindestens 25 Prozent erhöhen.“

Zu der gleichen Prognose kam auch die *World Health Organization* (WHO) in ihrem Bericht von 2003 und bestätigte diese Einschätzung in ihrer Prognose für die Jahre 2015 bis 2030 (MATHERS und LONCAR 2006, STEWARD und WILD 2014). In dieser Prognose wird in den Jahren 2015 bis 2030 für Europa eine Abnahme der Todesfälle bei Herz-Kreislauf-erkrankungen von 23,7 auf 20,5 % und bei Schlaganfall von 13,7 auf 13,0 %, jedoch eine Zunahme der Todesfälle bei Lungenerkrankungen einschließlich Lungenkrebs von 4,5 auf 4,7 %, bei kolorektalen Karzinomen von 2,8 auf 3,3 % sowie ebenso bei Magen-, Bauchspeicheldrüsen- und Leberkrebs erwartet (MATHERS und LONCAR 2006, STEWARD und WILD 2014).

Die „klassische“ Therapie der meisten Organumoren (z. B. Dickdarm-, Magen-, Bauchspeicheldrüsen- und Lungenkrebs) beinhaltet dabei im günstigsten Fall die isolierte Entfernung des Tumors durch Operation oder Strahlentherapie und bei fortgeschrittenen Tumorleiden mit Tochtergeschwülsten (Metastasen) die weitere Kombination mit Chemotherapie sowie in jüngerer Zeit zunehmend mit zielgerichteten Antikörpern. Trotz massiver Forschungsanstrengungen und enormer finanzieller Investitionen halten sich die Erfolge moderner Chemo- und Antikörpertherapien jedoch in Grenzen und sind häufig mit ausgeprägten Nebenwirkungen mit signifikanten Einschränkungen der Lebensqualität für den Patienten verbunden.

Parallel zeichnet sich in den letzten Jahren jedoch ein Konzeptionswandel in der Krebstherapie ab, weg vom (frustranten) Heilungsversuch hin zur situationsadaptierten Therapie einer chronischen Erkrankung. Diese Entwicklung wurde im Wesentlichen auch durch die Erfolge der radiologischen, minimal-invasiven Tumortherapien (Interventionelle Onkologie) initiiert und mitbestimmt. Bemerkenswert erscheint dabei, dass die führenden internationalen onkologischen Fachgesellschaften diese Entwicklungen aktuell in ihre Behandlungsempfehlungen aufnehmen. So war beispielhaft die Empfehlung zur Behandlung des Kolonkarzinoms der *European Society of Medical Oncology* (ESMO), an der sich die meisten nationalen Fachgesellschaften orientieren, durch ein komplexes Regime verschiedener Abfolgen von Chemotherapeutika und Antikörper für das metastasierte Kolonkarzinom gekennzeichnet. Der Behandlungserfolg ließ sich jedoch allenfalls mit einigen wenigen Monaten zusätzlicher Überlebenszeit beziffern (VAN CUTSEM et al. 2014). Die für Ende 2015 erwartete aktualisierte Leitlinienempfehlung der ESMO wird demgegenüber erstmals nahezu alle interventionellen onkologischen Verfahren aufnehmen und diese für eine mehr individualisierte Therapie empfehlen.

Hintergrund ist die Erfahrung, dass sich die Kontrolle über die absolute Tumormasse maßgeblich auf progressionsfreies und Gesamtüberleben auswirkt. Ähnlich einer chirurgischen Resektion erlauben die radiologischen, minimalinvasiven Ablationsverfahren dabei eine umschriebene Tumorzerstörung und somit eine Reduktion bis hin zur vollständigen Entfernung der gesamten Tumorlast.

2. Aktuelle Fortschritte – Technik/Methodik

Die radiologisch, interventionell-onkologischen Verfahren haben sich über die letzten 30 Jahre vielfach weg von individuellen Heilversuchen hin zu potenten Techniken, die sich mit nahezu allen anderen Therapieoptionen verbinden lassen, entwickelt. Technisch und methodisch werden diese Verfahren folgendermaßen differenziert:

- chemoablative Verfahren (perkutane Alkoholinjektion, transarterielle Chemoperfusion, transarterielle Chemoembolisation ± mit Chemotherapie beladbare Mikropartikel);
- radioablative Verfahren (selektive interne Radiotherapie, Radioembolisation, interstitielle kathetergestützte Brachytherapie);
- thermoablative Verfahren (Radiofrequenz-, Mikrowellen-, Cryo-, Laserablation);
- elektro-/mechanisch ablative Verfahren (irreversible Elektroporation, hochintensiver fokussierter Ultraschall).

2.1 Technik der ablativen Verfahren

Allen diesen Techniken ist die umschriebene Wirkung auf einen Tumor oder ein Organ bei fehlenden oder minimierten systemischen Nebenwirkungen gemeinsam und die unkomplizierte Kombinierbarkeit mit den üblichen Therapien, wie sie von Chirurgie, Onkologie oder Strahlentherapie angeboten werden.

Prinzipiell werden die transvaskulären von den perkutanen Verfahren unterschieden. Bei den transvaskulären Verfahren wird in der Regel die arterielle Versorgung eines Tumors verwendet, um mittels spezieller Katheter eine Wirksubstanz möglichst nahe an/in einen Tumor und/oder seine Umgebung zu bringen. Dabei können größere Tumorareale u. a. isoliert mit einer Chemotherapie „durchspült“ (Chemoperfusion) oder umschriebene Tumoren, wie z. B. das

Leberzellkarzinom, durch zusätzliche flüssige oder partikuläre Embolisate (Substanzen zum Verschluss von kleinen und kleinsten Gefäßen) sowohl von ihrer Blutversorgung abgeschnitten und gleichzeitig einer hochkonzentrierten Chemotherapie (Chemoembolisation, Transarterielle Chemoembolisation [TACE]) ausgesetzt werden. Alternativ kann in ähnlicher Technik bei Tumoren, die wenig oder nicht mehr sensitiv gegenüber einer Chemotherapie sind, eine radioaktive Substanz (Yttrium 90, β -Strahler mit sehr kurzer Reichweite) in das Gefäßbett eines oder mehrerer Tumoren eingebracht werden, wodurch lokal eine viel höhere Strahlendosis verabreicht werden kann, als dies mit herkömmlichen Bestrahlungstechniken möglich wäre (Radioembolisation [RE], „Radioresektion“, selektive interne Radiotherapie [SIRT]).

Bei den perkutanen Verfahren werden thermisch oder elektrisch aktive Sonden über eine direkte, transkutane – meist in örtlicher Betäubung vorgenommene – Punktion in einen Tumor eingebracht. Bei den *hyperthermen* Ablationen, z. B. Radiofrequenz-(RFA)-, Mikrowellen-(MWA)- und Laserablation, werden über Radio- oder Mikrowellen bzw. Laserlicht um die Sondenspitzen Temperaturen bis 160 °C erreicht, was zu einer raschen Verkochung von Tumorgewebe führt. Die am meisten verbreiteten und entwickelten Techniken sind derzeit die Radiofrequenz- und Mikrowellenablation. Mit beiden Verfahren können Ablationsvolumina von ca. 5 cm Durchmesser sicher und reproduzierbar erzeugt werden, wobei mit der Mikrowellenablation höhere Temperaturen in kürzerer Zeit erzielt werden. Für bestimmte Fragestellungen, z. B. bei Nierentumoren, bietet sich u. a. als *hypothermes* Verfahren die Cryoablation an, bei der durch kontrolliertes Einfrieren bei Temperaturen bis ca. –80 °C Tumorgewebe in einem Eisball zerstört wird.

Bei der irreversiblen Elektroporation (IRE) werden durch Hochspannungspulse (bis 2000 V) Zellmembranen vollständig desintegriert, wodurch es zum Zelltod kommt. Beim hochintensiven fokussierten Ultraschall (HifU) werden energiereichere Ultraschallwellen transkutan in einen Tumorbereich fokussiert, wodurch Zellen im Wesentlichen durch mechanische Schwingungen zerstört werden. Nach überwiegend an gutartigen Gebärmutterknoten (Myomen) erworbenen Erfahrungen wird dieses Verfahren derzeit auch an bösartigen Tumoren erprobt.

2.2 Ergebnisse der ablativen Verfahren

Zu den chemoablativen Verfahren (TACE) liegen Erfahrungen von mehr als 30 Jahren vor. Dies gilt insbesondere für die Behandlung des fortgeschrittenen lebereigenen Karzinoms (sogenanntes hepatozelluläres Karzinom), für das es keine wirksame Chemotherapie gibt. Die Behandlung wird dadurch erschwert, dass die meist begleitende Lebergrunderkrankung (Leberzirrhose, Hepatitis-B/C-Infektion) zusätzlich lebenslimitierend wirkt. Mit Hilfe der TACE sind jedoch selbst in fortgeschrittenen Stadien, in denen auch keine Operation möglich ist, Fünfjahresüberlebensraten von bis zu 40 % erzielbar. Inwieweit sich diese Ergebnisse durch die Verwendung von Chemotherapie mit beladbaren Mikropartikeln (Kügelchen der Größe 40 bis 200 μm , die an ihrer Oberfläche Chemotherapeutika aufnehmen können) verbessern lassen, ist derzeit Gegenstand der Forschung (MALAGARI et al. 2012). Vielversprechend sind ebenfalls die Ergebnisse der TACE mit beladenen Mikropartikeln bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome, wo ähnliche Überlebensraten wie mit intensivierten systemischen Chemotherapien bei jedoch deutlich weniger Nebenwirkungen erreicht werden können (FIORENTINI et al. 2014).

Für die thermoablativen Verfahren ist die Datenlage bei lebereigenen Tumoren jener der Chirurgie gleichwertig oder überlegen. So sind durch Radiofrequenzablation (RFA) selbst bei schwieriger Tumorlokalisation in der Leber Fünfjahresüberlebensraten von bis zu 40 % mög-

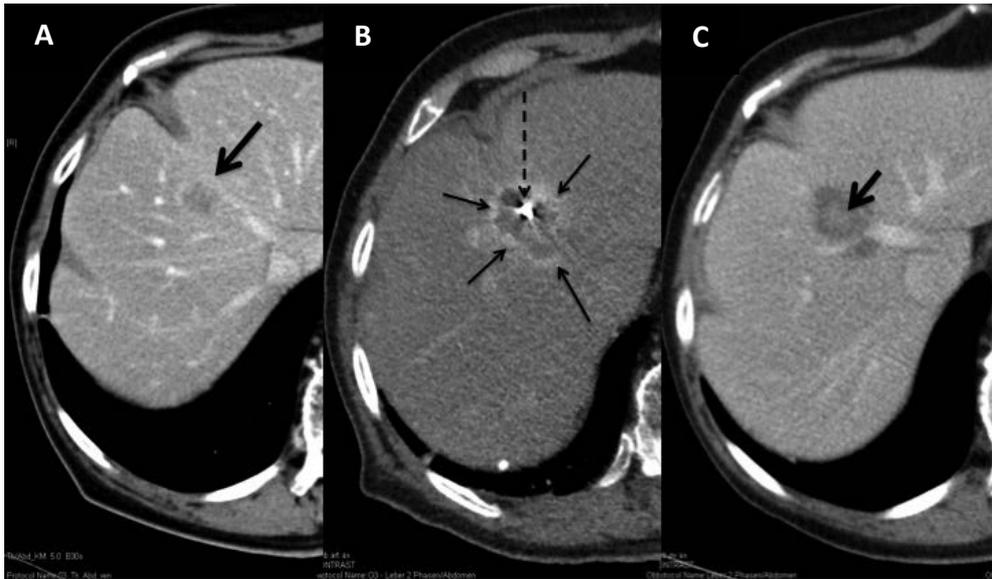


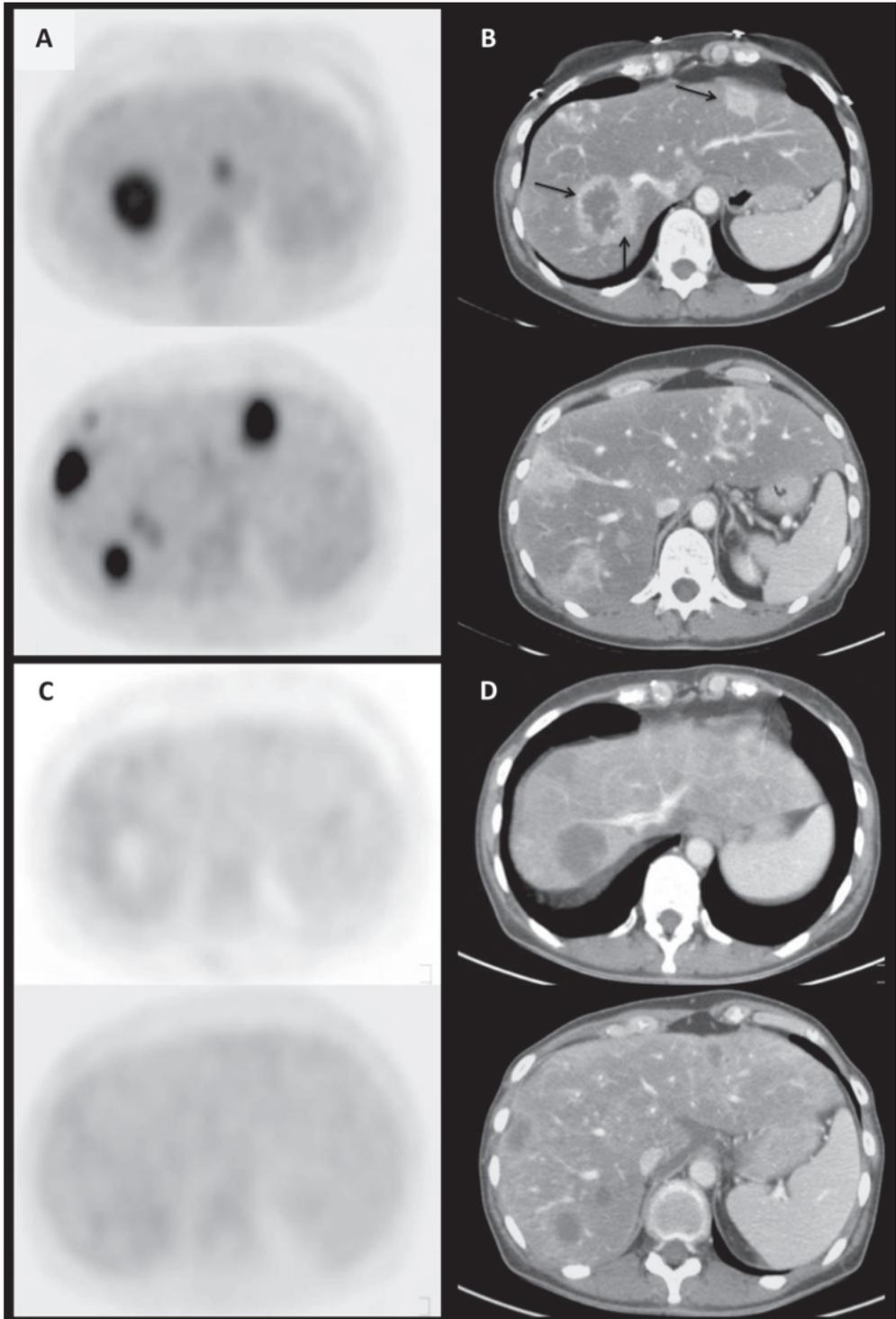
Abb. 1 Kontrastmittel-verstärkte CT vor (A), während (B) und nach (C) Mikrowellenablation einer 15 mm großen Metastase (Pfeil) eines Kolonkarzinoms im Segment 8 der Leber (A). Unmittelbar nach Mikrowellenablation (Nadelspitze →) große Ablationszone (Pfeile) um die ursprüngliche Metastase (B). Typisches Ergebnis ein Monat nach Ablation, wobei die ehemalige Metastase zentral gering dichter („heller“) als der umgebende Sicherheitsraum noch erkennbar (Pfeil) ist (C).

lich, weshalb in nahezu allen nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung des Leberzellkarzinoms die Ablation als erste Behandlungsoption empfohlen wird. Mittlerweile liegen auch für die Behandlung von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms vergleichende Daten zur Chirurgie vor, wobei sich mittels Thermoablation Fünf- und Achtjahresüberlebensraten von fast 50% bzw. 36% in einem multimodalen Ansatz (d. h. RFA bei Bedarf kombiniert mit Chemotherapie usw.) erreichen lassen (SOLBIATI et al. 2012, RUERS et al. 2015). Ähnliche Ergebnisse werden für die RE erwartet, allerdings stehen die Überlebensdaten aus mehreren internationalen Studien mit über 1000 Patienten erst 2017 zur Verfügung (GIBBS et al. 2015).

3. Gegenwärtige Forschungsschwerpunkte und Forschungsbedarf im nächsten Jahrzehnt

Die aktuelle weltweite Forschung hinsichtlich ablativer Therapieverfahren fokussiert meist im Rahmen von Phase-II- und -III-Studien auf die klinische Evaluierung der Kombination ablativer Verfahren mit Chemotherapien bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, z. B. bei Metastasen des kolorektalen Karzinoms oder beim hepatozellulären Karzinom.

In den letzten Jahren ist erfreulicherweise ein zunehmendes Interesse von Onkologie und Chirurgie an den minimal-invasiven Therapien, wie sie von der Radiologie angeboten werden, zu erkennen. Verbunden mit den Limitationen (begrenzte Effektivität, z. T. hohe Nebenwirkungsraten, z. T. extrem hohe Kosten) von Chemotherapien und biologischen Therapien nimmt deshalb der Bedarf an „einfachen“ tumorkontrollierenden/-zerstörenden Therapiefor-



men deutlich zu. Dieser Bedarf wird zusätzlich verstärkt durch einen onkologischen Paradigmenwechsel, bei dem mehr patientenzentrierte, individualisierte Therapieformen in den Fokus rücken. Dabei erlaubt die Integration der interventionellen onkologischen Verfahren in bisherige Therapieregime bis hin zu multimodalen Konzepten eine wesentlich verbesserte therapeutische Patientenorientierung. Diese Konzepte sind jedoch noch nicht auf breiter Basis etabliert, woraus sich im Rahmen der Versorgungsforschung noch ein erheblicher Nachholbedarf ergibt, um nicht zuletzt auch die sozioökonomischen Effekte dieser Konzepte zu prüfen.

4. Stand der Forschung(smöglichkeiten) in Deutschland im internationalen Vergleich (inklusive Transfer in die Klinik)

An mehreren deutschen Kliniken werden kleinere, monozentrische Studien mit umschriebenen Fragestellungen zu Thermo- oder Chemoablation bei bestimmten Tumorentitäten durchgeführt. Aktuell nehmen deutsche Kliniken nur an zwei internationalen Studien teil.¹ Die Übertragung der Forschungsergebnisse in den klinischen Alltag gelingt dabei derzeit – ähnlich wie in den meisten anderen europäischen Ländern – nur langsam und erst dann, wenn die versorgungspolitischen Hürden (z. B. Aufnahme in das Vergütungssystem durch das Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus [InEK]) genommen wurden.

5. Hemmnisse, Schwierigkeiten, Lösungsansätze

Grundsätzliches Hemmnis bei der Definition und Durchführung optimierter und individualisierter Therapien, zu denen die interventionelle Radiologie/Onkologie wertvolle Bausteine liefert, scheint vielfach das fehlende interdisziplinäre Verständnis zu sein. Gerade onkologische Erkrankungen fordern in ihrer Komplexität ein interdisziplinäres Zusammenwirken. Dieses kann durch multidisziplinäre Behandlungszentren und Boards qualitätssichernd erreicht werden, die als unabdingbare Voraussetzung für eine moderne Tumortherapie gelten müssen. Mittlerweile werden sogenannte Tumor-Boards im Rahmen zahlreicher Zertifizierungsprozesse für Tumorzentren schon zwingend gefordert. Darüber hinaus müssen sich die verschiedenen Fachgesellschaften über eventuelle territoriale Verteilungsdiskussionen hinwegsetzen und um mehr Interdisziplinarität bemühen.

1 Abfrage www.ClinicalTrials.gov Stand 1. 10. 2015: Study of ThermoDox with Standardized Radiofrequency Ablation (RFA) for Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC) (OPTIMA) durch 6 Universitätskliniken; Sorafenib and Microtherapy Guided by Primovist Enhanced MRI in Patients with Inoperable Liver Cancer (SORAMIC) durch 11 Kliniken.

Abb. 2 Patient mit mehreren Lebermetastasen ca. 9 Monate nach Entfernung eines Bauchspeicheldrüsenkarzinoms und mehreren erfolglosen Chemotherapien. Die Metastasen zeigen in der Positronenemissionstomographie (PET) (A) eine hohe Stoffwechselaktivität, erkennbar an den „dunklen“ Flecken. Korrespondierend hierzu in der Computertomographie mehrere Leberherde mit deutlicher Kontrastmittelaufnahme im Randbereich als Ausdruck des aggressiven Wachstums (B). 4 Monate nach Radioembolisation mit Yttrium-90 ist in der PET keine Stoffwechselaktivität (C) und in der CT keine Kontrastmittelaufnahme (D) mehr nachweisbar als Zeichen der vollständigen Zerstörung der Metastasen.

6. Konsequenzen bzw. Forderungen an Aus-, Weiter- und Fortbildung

Die Techniken der interventionell onkologischen Verfahren sind grundsätzlich als Lerninhalte in der deutschen Weiterbildungsordnung für Radiologie enthalten. Eine Präzisierung erfolgt zusätzlich durch das zertifizierende Qualifizierungsprogramm der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DeGIR). Notwendige und erweiterte Kenntnisse und Fähigkeiten werden zudem durch die nationalen (Deutsche Röntgengesellschaft und DeGIR) und internationalen Fachgesellschaften (*Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe* [CIRSE], *European Society of Radiology*) auf zahlreichen Veranstaltungen regelmäßig vermittelt. Auch wenn so der Kenntnisstand zur interventionellen Onkologie innerhalb der Radiologie mittlerweile gut ausgebaut wurde, so fehlt bei den angrenzenden Fachdisziplinen, die die Adressaten für diese interventionellen Therapieformen sind, häufig noch das Wissen über die grundsätzliche Existenz solcher Verfahren. Dieses Defizit lässt sich sicherlich durch vermehrte interdisziplinäre Präsenz der interventionellen Radiologie und angepasste Lerninhalte der verschiedenen Weiterbildungsordnungen beheben.

7. Ökonomische Aspekte (Kosten, Aussicht auf Vermeidung wirkungsloser Therapien)

Für die minimal-invasiven onkologischen interventionellen Therapien liegen vereinzelt gesundheitsökonomische Daten vor, die einerseits belegen, dass mit geringerem Kostenaufwand, z. B. im Vergleich zur Chirurgie, vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können. Außerdem kann aufgrund der geringen Nebenwirkungen die Lebensqualität betroffener Patienten auf höherem Niveau und länger erhalten werden, wobei z. B. belastende systemische Chemotherapien reduziert oder passager ausgesetzt werden können (sogenannte Chemoferien).

In Anbetracht der hohen Kosten im Gesundheitswesen bieten die interventionellen, radiologisch-onkologischen Verfahren wertvolle therapeutische Bausteine, die über ihre hohe therapeutische Effizienz hinaus, im Vergleich zu den möglicherweise konkurrierenden „klassischen“ Verfahren, günstig im DRG-System abgebildet sind und somit gerade bei langen Krankheitsverläufen mit immer wiederkehrendem Behandlungsbedarf zu Kosteneinsparungen führen können. Voraussetzung hierfür ist jedoch, nicht immer alles, was möglich ist, sondern zum richtigen Zeitpunkt das Richtige zu tun.

8. Fazit

Die interventionell radiologische Onkologie ist im Vergleich zu anderen Disziplinen eine noch relativ junge Subspezialität, die in der Radiologie verankert ist. Die verwendeten Techniken machen sich die Grundprinzipien der „klassischen“ Therapieformen zunutze, wirken jedoch überwiegend lokal. Bei passender Indikationsstellung erzielt die lokal umschriebene Wirkung der thermo-, chemo- oder radioablativen Verfahren dabei ein den klassischen Techniken ebenbürtiges oder lokal sogar überlegenes Resultat ohne oder mit nur geringen Nebenwirkungen.

Die bisherige Entwicklung der interventionellen Onkologie und ihre Ergebnisse bieten ein hohes therapeutisches Potenzial, das sich einfach mit den herkömmlichen Therapien kombinieren lässt, und damit deren Wirkung unter Umständen ersetzt, steigert oder ergänzt, und dies in der Regel zu im Vergleich deutlich geringeren Kosten. Somit ist die interventionelle

Onkologie die ideale Ergänzung zur Chirurgie, zur medizinischen Onkologie und zur Strahlentherapie, weshalb ihre Etablierung als „vierte Therapiesäule“ in den zunehmend individualisierten Therapieregimen wünschenswert und anzustreben ist.

Literatur

- FIorentini, G., ALIBERTI, C., TILLI, M., MULAZZANI, L., GRAZIANO, F., GIORDANI, P., MAMBRINI, A., MONTAGNANI, F., ALESSANDRONI, P., CATALANO, V., and COSCHIERA, P.: Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 32/4, 1387–1395 (2014)
- GIBBS, P., HEINEMANN, V., SHARMA, N. K., FINDLAY, M. P. N., RICKE, J., GEBSKI, V., VAN BUSKIRK, M., VAN HAZEL, G. A., and *SIRFLOX Study Group*: SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 ± bevacizumab (bev) versus mFOLFOX6 + selective internal radiation therapy (SIRT) ± bev in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 33, Suppl., Abstr. 3502 (2015)
- MALAGARI, K., POMONI, M., MOSCHOURIS, H., BOUMA, E., KOSKINAS, J., STEFANIOTOU, A., MARINIS, A., KELEKIS, A., ALEXOPOULOU, E., CHATZIOANNOU, A., CHATZIMICHAEL, K., DOURAKIS, S., KELEKIS, N., RIZOS, S., and KELEKIS, D.: Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 35/5, 1119–1128 (2012)
- MATHERS, C. D., and LONCAR, D.: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Evidence and information for policy cluster. World Health Organization, Geneva, Switzerland. *PLOS Medicine* 3/11, e442 (2006) (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/: GHE_DthWHOReg6_Proj_2015_2030.xls, online)
- Robert Koch-Institut* (Hrsg.): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin 2006 in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt: Gesundheit in Deutschland, 2006. Kapitel: 1.2.6 Krebs. (<https://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2006.pdf>, online)
- RUERS, T., PUNT, C. J. A., VAN COEVORDEN, F., PIERIE, J.-P., RINKES, I. B., LEDERMANN, J. A., POSTON, G. J., BECHSTEIN, W. O., LENTZ, M.-A., MAUER, M. E., VAN CUTSEM, E., LUTZ, M. P., and NORDLINGER, B.: Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J. Clin. Oncol.* 33, Suppl., Abstr. 3501 (2015)
- SOLBIATI, L., AHMED, M., COVA, L., IERACE, T., BRIOSCHI, M., and GOLDBERG, S. N.: Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology* 265/3, 958–968 (2012)
- STEWART, P., and WILD, C. P. (Eds.): *World Cancer Report 2014*. IARC Non Serial Publication (ISBN-13 9789283204299)
- VAN CUTSEM, E., CERVANTES, A., NORDLINGER, B., ARNOLD, D., and *ESMO Guidelines Working Group*: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 25, Suppl. 3, iii1–iii9 (2014)

Prof. Dr. Thomas HELMBERGER
Chefarzt des Instituts für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie
Neuroradiologie und Nuklearmedizin
Klinikum Bogenhausen der Städtischen Klinikum
München GmbH, Lehrkrankenhaus der TU München
Englschalkingerstraße 77
80925 München
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 89 92702201
E-Mail: thomas.helmberger@klinikum-muenchen.de

Was ist Leben?

Vorträge anlässlich der Jahresversammlung
vom 23. bis 25. September 2011 zu Halle (Saale)

Nova Acta Leopoldina N. F. Bd. 116, Nr. 394

Herausgegeben von Jörg HACKER (Halle/Saale, Berlin) und Michael HECKER
(Greifswald)

(2012, 284 Seiten, 115 Abbildungen, 3 Tabellen, 29,95 Euro,

ISBN: 978-3-8047-3060-1)

Es gibt nur wenige Fragen, welche die Menschheit seit Beginn ihrer geistigen Auseinandersetzung mit sich selbst und der sie umgebenden Welt unaufhörlich begleitet haben. „Was ist Leben?“ zählt zu diesen Grundfragen des menschlichen Daseins. Angesichts der beeindruckenden Erfolge der empirischen Forschung an Lebewesen wird die Schwierigkeit immer offenkundiger, eine allgemein überzeugende Antwort auf die Frage nach den grundlegenden Eigenschaften derjenigen Systeme zu geben, die wir „lebendig“ nennen. Diese Rätselhaftigkeit fasziniert Natur-, Geistes- und Kulturwissenschaftler und bringt sie dazu, gemeinsam das Wesen des Lebens zu erkunden. In dem Band behandeln hervorragende Vertreter der unterschiedlichsten Wissenschaftsdisziplinen den noch nicht zufriedenstellend geklärten Ursprung des Lebens. Sie untersuchen das neue, umfassende Verständnis der molekularen Grundlagen von Lebensprozessen aus der Sicht der Genomforschung und beschreiben die Möglichkeiten, Leben in Analogie zu Maschinen zu modellieren. Sie behandeln die ungeheure Vielfalt des Lebens, die Beeinflussbarkeit des Lebens durch menschliche Eingriffe und die Grenzen des Lebens aus biologischer, psychologischer und philosophischer Sicht. Dabei wird deutlich, wie hartnäckig sich die Frage nach dem Leben durch die Wissenschaftsgeschichte, ja durch die ganze Geistesgeschichte zieht und welche Brisanz sie angesichts aktueller Forschungsergebnisse erhalten hat.

Die Rolle der interventionellen Radiologie in der Gefäßmedizin

Dierk VORWERK (Ingolstadt) und Rolf W. GÜNTHER ML (Aachen/Berlin)

Zusammenfassung

Die Rolle der interventionellen Radiologie in der vaskulären Medizin und Forschung wird beispielhaft bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) beleuchtet. Das Problem der Re-Stenosierung rekanalisierter Gefäße wird dauerhaft ein Forschungsthema bleiben. Hierbei kann die interventionelle Radiologie in der klinischen Forschung ihre Position durch aktive Bildung von Forschergruppen, am besten institutsübergreifend besser einbringen und als wichtiger Partner, z. B. für die Industrie, zur Erprobung neuer Konzepte dienen. Im praktischen Umfeld ist und bleibt die Radiologie der Großanbieter solcher Eingriffe. Diese Rolle verstehen die interventionellen Radiologen leider nicht immer in ausreichendem Ausmaße einzusetzen. Um im Forschungskonzert weiterhin präsent zu bleiben, ist eine deutliche Aktivierung der universitären Forschung und der Verbundforschung mit anderen Disziplinen erforderlich, um hier den Anschluss zu behalten.

Abstract

The role of Interventional Radiology in vascular medicine and research is exemplified in peripheral artery disease (PAD). Restenosis following arterial recanalization will continue to remain an essential and permanent research topic. Radiology can use its position in clinical research best by actively forming interdisciplinary research teams which may function as an important partner, e.g. for the industry, for evaluating new concepts. In practice, radiology remains the most important provider for those interventions in the health care system, even though it is sometimes difficult for interventional radiologists to fulfill this role in a sufficient manner. In order to remain present in the today's research, further development of an appropriate infrastructure and interdisciplinary academic collaboration is necessary for Interventional Radiology to keep pace with a competitive environment.

1. Einleitung

Selten hat sich ein Bereich in der Medizin so rasant entwickelt wie die interventionellen Techniken in der Radiologie innerhalb der letzten 30 Jahre. Dies betrifft sowohl die Gefäßinterventionen als auch nichtvaskuläre Interventionen einschließlich der interventionellen Onkologie.

Die nachfolgende Darstellung beschäftigt sich aus dem großen Gebiet der Gefäßmedizin beispielhaft mit dem wichtigen Bereich der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK).

Die Vorzeichen in der Forschung der interventionellen Radiologie (IR) haben sich deutlich verändert, da durch die Gesetzgebung von Europäischer Union (EU) und amerikanischer *Food and Drug Administration* (FDA), durch die deutlich steigenden Kosten, das Patentrecht, die Berücksichtigung der gestärkten Patientenrechte und Sicherheitsaspekte die Entwicklung von neuen interventionellen Instrumenten oder Verfahren aus dem klinischen Alltag heraus erschwert wird. Die neuen Zulassungsbedingungen durch die *Medical Device Directive* wer-

den negative Auswirkungen auf Innovation und Umsetzung neuer Techniken in der IR, aber auch auf die Gesundheitskosten und die mittelständische Industrie haben.

Weiterhin hat sich die Rolle des interventionellen Radiologen vom Erfinder zum Anwender neuer Verfahren, deren Entwicklung durch die Forschung in der Industrie betrieben und gesteuert wird, verschoben. Die medizinische Forschung in der Radiologie fokussiert sich daher im Wesentlichen auf klinische Applikationen, während die vorklinische Forschung sich eher im industriellen Bereich ansiedelt. Daraus ergibt sich eine zunehmende Industrieabhängigkeit. Die Forschung in der Radiologie ist von unterstützenden Investoren abhängig, und individuelle Innovationen haben im Rahmen dieses industriellen Komplexes eher geringe Chancen. Die erforderlichen Daten und Ergebnisse werden mit Unterstützung durch die Industrie gesammelt, und damit ist die Gefahr der Datenfilterung und des Datenbias verbunden. In der Gruppe der Anwender ergibt sich durch das zunehmende Interesse auch anderer Disziplinen an der Radiologie das Problem der Zuständigkeit und damit verbundener Gebietsstreitigkeiten („Turfbattle“).

2. Versorgungslage

Die interventionelle Radiologie in Deutschland ist führend bei der klinischen Anwendung interventioneller Verfahren, wobei der Löwenanteil unverändert mit fast 50 % auf Techniken der arteriellen Rekanalisation fällt (HEUSER et al. 2012). Als Zukunftsthemen in der interventionellen Gefäßmedizin spielen neben den perkutanen Rekanalisationsverfahren der PAVK die perkutane Einbringung von Gefäßendoprothesen und die nichtoperative arterielle Thrombektomie eine Rolle.

Von hohem wissenschaftlichem Interesse, klinisch aber schwieriger in der Umsetzung sind Themen der venösen Thrombektomie/Thrombolyse (WATSON et al. 2014), vor allem bei Patienten mit Mehretagenthrombosen, sowie die perkutane Therapie von Gefäßmalformationen (PEREIRA-DA-SILVA et al. 2015), die insbesondere unter dem Problem der kleinen Zahlen leidet. Die nichtonkologische Embolisierungstherapie hat sich als Standard etabliert, während die interventionelle Onkologie zunehmend Bedeutung erlangt.

3. Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK)

Im Folgenden soll vor allem die Behandlung der PAVK besprochen werden, welche über zwei entscheidende Phasen verfügt.

In der frühen technischen Phase soll eine optimale Lumenwiederherstellung angestrebt und gleichzeitig eine Vermeidung von Frühokklusionen durch Thrombosen erreicht werden. In der späteren Phase liegt der Schwerpunkt auf der Verhinderung einer signifikanten Restenose.

Mittlerweile liegen zahlreiche Studien vor, welche nachweisen können, dass insbesondere die Länge einer Läsion darüber bestimmt, wie oft und wie frühzeitig es zu einer Reobstruktion des wiedereröffneten Lumens kommt. Insgesamt zeigen erste Studien, dass bei sehr langen Läsionen Stentgrafts von Vorteil sind, während bei kürzeren Läsionen dieser Vorteil eher verloren geht und auch mit selbstexpandierbaren, normalen Prothesen entsprechende Ergebnisse erreicht werden können. Darüber hinaus existieren randomisierte Daten, welche einen Vorteil von medikamentenbeschichteten Ballons in der frühen Phase nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) aufweisen können, die eine signifikant bessere Durchgängigkeit als

normale Ballons aufweisen (SETHI et al. 2015). Dies kann für verschiedene Systeme unterschiedlicher Hersteller, insbesondere von mit Paclitaxel beschichteten Ballons, nachgewiesen werden (SCHELLER et al. 2003). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass ein medikamentenbeschichteter Ballon nicht dem anderen gleicht, da es unterschiedliche Trägersubstanzen, unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen mit zum Teil unterschiedlichen Wirkstoffen gibt, die nicht immer einheitliche Langzeitergebnisse zeigen.

Darüber hinaus ist der Ursprungszustand des Gefäßes zum Zeitpunkt der Intervention ein entscheidender Faktor, wie gut medikamentenbeschichtete Ballons wirken können. Insofern beeinträchtigt eine starke Verkalkung der Gefäße zum einen die mechanische Lumenregeneration, zum anderen auch die Applikation des Medikamentes vor Ort. Des Weiteren spielt auch die Läsionslänge eine entscheidende Rolle.

4. Neuentwicklungen

Einen idealen Kompromiss zwischen einem Stent und einer lokalen topischen Applikation von Neointima hemmenden Medikamenten bietet zumindest theoretisch die Entwicklung von bioabsorbierbaren Stents, welche zum Zeitpunkt der Intervention lokal das Gefäß temporär stabilisieren, sich rückstandsfrei auflösen und als Träger von Medikamenten dienen können. Hierzu gibt es einige Prototypenentwicklungen, von denen wenige in die klinische Anwendung Eingang gefunden haben und vor allem in Koronargefäßen getestet wurden (BYRNE 2015, SERRUYS et al. 2015). Neuere Entwicklungen verwenden Magnesiumstents oder verbesserte Polymergerüste als temporäre Stents. Umfangreichere Studienergebnisse bei peripheren Gefäßen liegen hierzu noch nicht vor. Welche Bedeutung andere Neuentwicklungen, wie etwa die Stoßwellen-Lithoplastie, haben werden, wird man abwarten müssen.

5. Klinische Relevanz

Aus klinischer Sicht ist darauf hinzuweisen, dass einige Interventionen im Bereich des Ober- und Unterschenkels zwar Patienten mit gleicher Grunderkrankung, aber einem klinisch völlig anderen Verlauf betreffen. Während bei Patienten mit Oberschenkelläsionen ohne Unterschenkelläsionen ein Beinerhalt in der Regel nicht in Frage gestellt wird, sind Patienten mit Unterschenkelgefäßerkrankungen von einem Amputationsrisiko bedroht. Das Ziel der Intervention ist hier nicht die dauerhafte Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit des Gefäßes durch die Intervention, sondern zunächst eine temporäre Wiedereröffnung des Gefäßes mit der Möglichkeit, den zugrundeliegenden Ulzerationen und Gewebeschäden Einhalt und Gelegenheit zur Abheilung zu bieten.

Die bisher vorliegenden Studien haben nicht ergeben, dass durch Stents, medikamentbeschichtete Stents oder andere Maßnahmen Mortalitäts- und Amputationsraten signifikant verbessert werden können (BAERLOCHER et al. 2015). Entscheidend ist, dass die Durchgängigkeit eines Gefäßabschnittes bis zum Fuß hin wiederhergestellt werden kann. In diesem Zusammenhang wurde auf das Konzept der sogenannten Angiosomen (ROTHER et al. 2015) mit der Vorstellung zurückgegriffen, dass das Gefäß am besten wieder zu eröffnen ist, welches die Region anatomisch versorgt. Dieses Konzept hat sich in einigen Studien als brauchbar erwiesen, andere Studien zeigen keinen Unterschied zwischen sogenannter Target-Revaskularisati-

on und Non-Target-Revaskularisation. Hierbei ist ebenfalls zu berichten, dass die Kollateralisation der Fußarterien über andere als die Target-Arterie sehr ausgeprägt sein kann, sodass das Angiosom-Konzept wahrscheinlich nur eingeschränkt die klinische Wirklichkeit abbildet.

Literatur

- BAERLOCHER, M. O., KENNEDY, S. A., RAJEBI, M. R., BAERLOCHER, F. J., MISRA, S., LIU, D., and NIKOLIC, B.: Meta-analysis of drug-eluting balloon angioplasty and drug-eluting stent placement for infrainguinal peripheral arterial disease. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 26/4, 459–473 e4; quiz 474, doi: 10.1016/j.jvir.2014.12.013 [Epub.] (2015)
- BYRNE, R. A.: Bioresorbable vascular scaffolds – Will promise become reality? *New Engl. J. Med.*, doi: 10.1056/NEJMe1512331 (2015)
- HEUSER, L., ARNOLD, C. N., MORHARD, D., GROSS-FENGELS, W., and BÜCKER, A.: Quality report 2011 of the German Society of Interventional Radiology (DeGIR) – report about treatment quality of minimal invasive procedures. *RöFo* 184/6, 570–576 (2012)
- PEREIRA-DA-SILVA, T., MARTINS, J. D., SOUSA, L. DE, FIARRESGA, A., TRIGO PEREIRA, C., CRUZ FERREIRA, R., and FERREIRA PINTO, F.: Percutaneous occlusion of vascular malformations in pediatric and adult patients: 20-Year experience of a single center. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, doi: 10.1002/ccd.26220 [Epub. ahead of print] (2015)
- ROTHER, U., KAPUST, J., LANG, W., HORCH, R. E., GEFELLER, O., and MEYER, A.: The angiosome concept evaluated on the base of micro-perfusion in CLI patients – an O2C guided study. *Microcirculation*, doi: 10.1111/micc.12249 [Epub. ahead of print] (2015)
- SHELLER, B., SPECK, U., ROMEIKE, B., SCHMITT, A., SOVAK, M., BÖHM, M., and STOLL, H. P.: Contrast media as a carrier for local drug delivery: Successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model. *Eur. Heart J.* 24/15, 1462–1467 (2003)
- SERRUYS, P. W., CHEVALIER, P., DUDEK, D., CEQUIER, A., CARRIÉ, D., INIGUEZ, A., DOMINICI, M., VAN DER SCHAAF, R. J., HAUDE, M., WASUNGU, L., VELDHOF, S., PENG, L., STAEHR, P., GRÜNDEKEN, M. J., ISHIBASHI, Y., GARCIA-GARCIA, H. M., and ONUMA, Y.: A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet* 385/9962, 43–54 (2015)
- SETHI, A., MALHOTRA, G., SINGH, S., SING, P. P., and KHOSIA, S.: Efficacy of various percutaneous interventions for in-stent restenosis: Comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 8/11, pii: e002778, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002778 (2015)
- WATSON, L., BRODERICK, C., and ARMON, M. P.: Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD002783, doi: 10.1002/14651858.CD002783.pub3 (2014)

Prof. Dr. med. Rolf W. GÜNTHER
Preusweg 28
52074 Aachen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 241 79301
Fax: +49 3222 4381185
E-Mail: roguac@t-online.de

Prof. Dr. med. Dierk VORWERK
Institut für diagnostische und
interventionelle Radiologie
Klinikum Ingolstadt
Krumenauerstraße 25
85049 Ingolstadt
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 841 8802800
Fax: +49 841 8802809
E-Mail: dierk.vorwerk@klinikum-ingolstadt.de

Interventionelle Neuroradiologie: Die Behandlung von Gefäßerkrankungen von Hirn und Rückenmark

Michael FORSTING ML (Essen)

Mit 5 Abbildungen

Zusammenfassung

Die Entwicklung der interventionellen Neuroradiologie erlaubt es heute, viele Gefäßerkrankungen am Gehirn und am Rückenmark erfolgreich mit Mikrokathetertechniken zu behandeln. Die größte Herausforderung für die nächsten Jahre ist in Deutschland der Ausbau der Infrastruktur, z. B. durch sogenannte Angiographie-Anlagen, so dass die Behandlung des akuten Schlaganfalls innerhalb kurzer Zeit nach Beginn der Symptome wohnortnah erfolgen kann. Dazu sind Investitionen nötig, und die Anzahl der Ärztinnen und Ärzte, die eine solche Behandlung durchführen können, muss erhöht werden. Deutschland ist bei der Bewältigung der Herausforderungen im internationalen Vergleich auf einem sehr guten Weg. Es ist aber erforderlich, die Forschung auf dem Gebiet der Gefäßerkrankungen weiter zu intensivieren, um die Pathophysiologie der Erkrankungen von Gehirn und Rückenmark besser zu verstehen und die Möglichkeiten der endovaskulären Therapie weiter auszubauen.

Abstract

The development of interventional neuroradiology allows us today to treat many vascular diseases of the brain and the spine very successful using microcatheter techniques. The challenge for the upcoming years will be to improve the infrastructure in Germany on one side and the personal capacity on the other side specifically for acute stroke patients. They need an emergency treatment and time-consuming transportation should be avoided. In general, Germany is on a good way to achieve these goals during the next years. In addition to that, we have to increase our research efforts to get a better understanding of the complex pathophysiology of vascular diseases of the brain and spine.

Der medizinische Laie hat von Radiologie und Neuroradiologie immer noch die Vorstellung, dass es rein diagnostische Fächer sind. Nur wenige wissen, dass die Fächer seit vielen Jahrzehnten wichtige therapeutische Funktionen haben. Der Vertreter der interventionellen Neuroradiologie hat nach einer Facharztausbildung zum Radiologen (5 Jahre) eine dreijährige Zusatzausbildung zum Neuroradiologen gemacht. Dabei hat er unter anderem gelernt, mit extrem dünnen Mikrokathetern (1,5 bis 2 mm im Durchmesser), die über die Leistenarterie eingeführt werden, sehr komplexe Gefäßerkrankungen von Hirn und Rückenmark zu behandeln. Diese Therapieform wird im Fachjargon „endovaskuläre Therapie“ oder gerne auch „minimalinvasive Therapie“ genannt.

1. Akuter Schlaganfall

Ursache für einen akuten Schlaganfall ist bei 70–80 % der Patienten der Verschluss einer hirnversorgenden Arterie. Oft sind sehr kleine Arterien des Gehirns betroffen – meistens sind dann auch die klinischen Auswirkungen des Schlaganfalls nicht so gravierend; – bei ca. 20 % der

Patienten sind aber auch die großen Hirnbasisarterien embolisch verschlossen (Abb. 1). „Groß“ ist allerdings relativ, denn auch diese Arterien sind oft nur 2–3 mm weit. Mitte der 1980er Jahre war es der deutsche Professor Hermann ZEUMER – damals noch an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen, später Lehrstuhlinhaber für Neuroradiologie am Universitätsklinikum (UKE) in Hamburg –, der erstmalig den Verschluss einer lebenswichtigen Hirnstammarterie – der sogenannten Arteria basilaris – rekanalisierte, indem er einen Mikrokateter an den Thrombus heranführte und ein thrombusauflösendes Medikament in diesen injizierte (ZEUMER et al. 1982). Seit Ende der 1990er Jahre war die intravenöse Gabe von thrombusauflösenden Medikamenten allerdings die Standardtherapie des akuten Schlaganfalls. Die Evidenz für diese Therapie war in großen Multicenter-Studien abgesichert, und die Therapie war aufgrund der relativ einfachen Applikationsform des Medikaments flächendeckend verfügbar. Die Kathethertherapie wurde allerdings weiter parallel eingesetzt, insbesondere bei langstreckigen Gefäßverschlüssen, von denen man wusste, dass die intravenös gegebenen Medikamente diese nicht auflösen konnten. Die ständige Weiterentwicklung der Kathetertechnik erlaubte etwa ab 2010, den Thrombus mit Hilfe eines Stent-ähnlichen Systems aus dem Blutgefäß mechanisch zu entfernen. Damit war die Prozedur sehr viel schneller geworden – man musste nicht mehr auf die Wirksamkeit eines Thrombolytikums warten, sondern zog den Thrombus einfach heraus, und das Gefäß war offen –, und das Blutungsrisiko war durch die jetzt nicht mehr nötige Gabe des Medikaments deutlich reduziert.

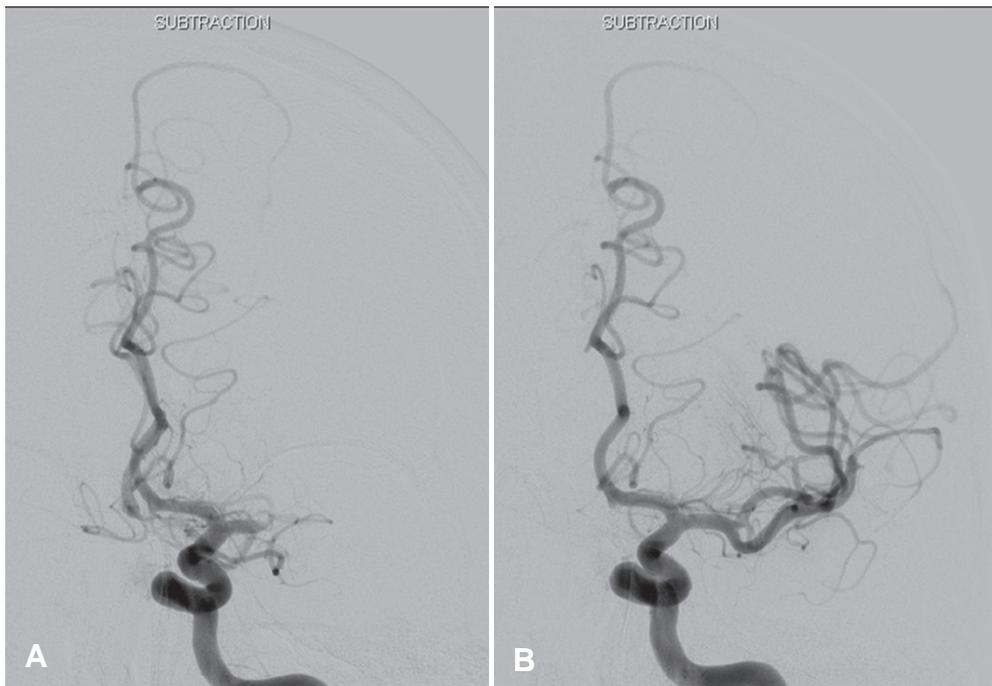


Abb. 1 (A) DSA-Aufnahmen (Katheterdarstellung der Blutgefäße im Kopf) eines 47-jährigen Mannes mit einer akuten Halbseitenlähmung rechts. Die A. cerebri media links ist komplett verschlossen. (B) Wenige Minuten nach Beginn der Katheterangiographie ist das Gefäß durch Entfernung des Embolus wieder komplett durchgängig. Die Symptome des Patienten haben sich komplett zurückgebildet.

In mehreren Studien konnte mittlerweile gezeigt werden, dass diese Form der Therapie der intravenösen Therapie des akuten Schlaganfalls deutlich überlegen ist (BERKHEMER et al. 2015). Die Herausforderung besteht jetzt darin, möglichst schnell die personellen und apparativen Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass diese Therapie möglichst vielen Patienten flächendeckend zur Verfügung gestellt wird. Wirksam ist die Gefäßeröffnung beim akuten Schlaganfall bei den meisten Patienten nur in einem relativ engen Zeitfenster innerhalb der ersten Stunden nach dem klinischen Beginn der Schlaganfallsymptomatik, so dass weite Transportwege für die Patienten vermieden werden müssen. Im Vergleich zu anderen Ländern ist die Infrastruktur in Deutschland zwar noch nicht perfekt, aber deutlich besser. Die Entwicklung der interventionellen Neuroradiologie bei anderen Erkrankungen (siehe weiter unten) hat in Deutschland über die letzten Jahre schon dazu geführt, dass endovaskuläre Behandlungen bei weitem nicht nur an universitären Kliniken, sondern auch in Krankenhäusern der Maximalversorgung und an mittelgroßen Krankenhäusern angeboten werden. Auch die Ausbildung in der interventionellen Neuroradiologie gehört weltweit zu den besten Programmen, so dass auch die personelle Situation gegenwärtig schon gut ist, bei steigendem Bedarf für die Schlaganfallpatienten aber quantitativ noch gesteigert werden muss.

2. Intrakranielle Aneurysmen

Aneurysmen sind „Ausbuchtungen“ von Blutgefäßen und kommen im gesamten Blutgefäßsystem des Menschen vor. Diese Aneurysmen stellen rein mechanisch Schwachstellen dar, können einreißen und dann zu Blutungen führen. Bei Aneurysmen der hirnvorsorgenden Gefäße kommt es im Rupturfall zu Blutungen in den Kopf, meistens unter die sogenannte weiche Hirnhaut, die Arachnoidea. Dieser Blutungstyp wird „subarachnoidale Blutung“ genannt. Die Patienten bekommen einen extremen Kopfschmerz. Wenn die Blutung sich aus dem Subarachnoidalraum in das Gehirn ausdehnt, kommt es auch zu Schlaganfallsymptomen mit neurologischen Ausfällen wie Halbseitenlähmungen, Sprach- oder Sehstörungen. Ein Drittel der Patienten stirbt unmittelbar an dieser Blutung, bei den überlebenden Patienten muss dieses Aneurysma möglichst schnell behandelt werden.

Die Standardtherapie war bis Ende der 1990er Jahre das sogenannte neurochirurgische Clipping des Aneurysmahalses. Dabei wurde durch den Neurochirurgen ein Teil des Schädelsknochens entfernt und nach sorgfältiger Präparation an der Unterseite des Gehirns ein Gefäßclip – im weitesten Sinne eine Art Wäscheklammer – auf den Aneurysmahals gesetzt und so die Gefahrenstelle aus der Blutzirkulation ausgeschaltet. Dieses OP-Verfahren wurde über viele Jahrzehnte immer weiter perfektioniert und war in den Händen erfahrener Neurochirurgen sehr sicher. Endovaskuläre Verfahren wurden seit Mitte der 1980er Jahre für solche Aneurysmen entwickelt, die einem offenen neurochirurgischen Zugang nur mit sehr hohem Risiko zugänglich waren. In den ersten Jahren wurden Miniballons auf die Spitze der Mikrokatheter montiert, die dann im Aneurysma abgelöst wurden und so von innen einen Verschluss des Aneurysmas bewirkten. Die Methode hatte allerdings Probleme in der sicheren Applikation des Ballons und auch in der Dauerhaftigkeit des Verschlusses. In den 1990er Jahren wurden dann erstmals Platinspiralen, die ebenfalls durch den Mikrokatheter geschoben werden konnten, für den Aneurysmaverschluss eingesetzt. Der Durchbruch dieser Therapie gelang, nachdem der Italiener GUGLIELMI die Idee hatte, diese Platinspiralen an den Führungsdraht zu „löten“ und nach der sicheren Platzierung im Aneurysma kontrolliert elek-

trolytisch abzulösen (GUGLIELMI et al. 1991) (Abb. 2). In einer großen Multicenter-Studie wurde 2002 bewiesen, dass diese Therapie für viele Patienten schonender ist als das offene neurochirurgische Clipping (MOLYNEUX et al. 2002). Heute wird bei allen Patienten mit einem intrakraniellen Aneurysma interdisziplinär zwischen Neuroradiologen und Neurochirurgen beraten, welche Methode für das individuelle Aneurysma die beste Behandlungsmethode ist. Große Zentren behandeln zwischen 150 und 200 Aneurysmen im Jahr und haben so viel Erfahrung in der Bewertung beider Methoden, dass eine solche interdisziplinäre Beratung in der Notfallsituation nur wenige Minuten dauert.

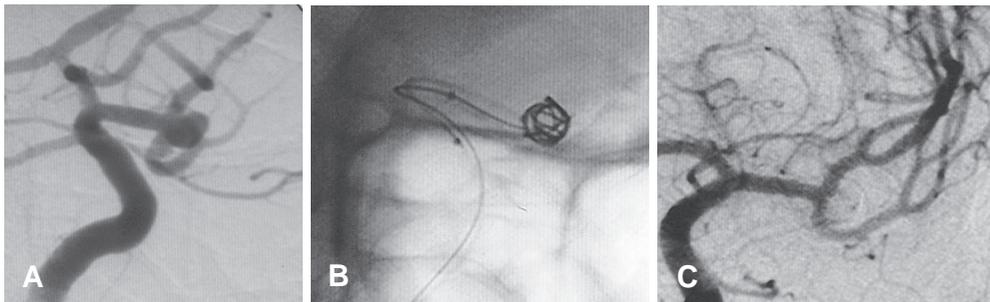


Abb. 2 Aufnahmen einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) eines Patienten mit einer akuten Subarachnoidalblutung. (A) Hier ist das Aneurysma an der Media-Teilungsstelle zu erkennen. (B) Die Abbildung zeigt die Situation mit zwei Mikrokathetern und einem partiell durch Platinspiralen verlegten Aneurysma. (C) Die Abbildung zeigt die Abschlusskontrolle mit komplett verschlossenem Aneurysma.

Ein anderes Problem stellen Patienten dar, bei denen ein solches Aneurysma zufällig bei einer Magnetresonanztomographie (MR)- oder Computertomographie (CT)-Untersuchung, die aus einem ganz anderen Grund durchgeführt wurde, entdeckt wird. Für Westeuropa und die USA kann man annehmen, dass etwa 1–2% der Bevölkerung ein solches asymptomatisches Aneurysma hat. Während man noch vor 20 Jahren dachte, dass alle diese Aneurysmen gefährlich sind und prophylaktisch behandelt werden müssen, ist die Einstellung heute deutlich differenzierter. Grundsätzlich weiß man, dass das Blutungsrisiko statistisch bei etwa 2% pro Jahr liegt. Man weiß auch, dass das Blutungsrisiko abhängig ist von der Aneurysmagröße und Aneurysmaform, jüngere Patienten ein höheres Rupturrisiko haben und auch Patienten mehr rupturgefährdet sind, wenn es in der Familie weitere Aneurysmaträger gibt. Außerdem kennt man äußere Risikofaktoren – Rauchen, hoher Blutdruck und hoher Alkoholkonsum –, die eine Aneurysmaruptur begünstigen. Nicht zuletzt spielt auch die genaue Lage des Aneurysmas eine Rolle bei der Risikobewertung.

Nach der Bewertung des Krankheitsrisikos erfolgt in der Beratung dieser Patienten eine Bewertung des Behandlungsrisikos. Mit genügend Erfahrung kann man auch hier individuell sehr genau sagen, mit welcher Behandlungsmethode welches Risiko verbunden ist. Auch das ist abhängig vom Lebensalter des Patienten, von der Gefäßanatomie, von der Anatomie des Aneurysmas und von der Lage des Aneurysmas. Patienten, bei denen zufällig ein Aneurysma gefunden wurde, brauchen also eine sehr ausführliche Beratung über Nutzen und Risiken der Therapie, die idealerweise auch in Zentren stattfindet, die eine große Erfahrung haben.

3. Arteriovenöse Malformationen

Arteriovenöse (AV) Malformationen sind Gefäßfehlbildungen, bei denen der Blutfluss aus einer Arterie direkt in eine Vene mündet. Das übliche Kapillarsystem, welches zum Sauerstoffaustausch zwischen roten Blutkörperchen und Geweben dient, aber auch zu einer Regulation vom hohen arteriellen Druck und zur Anpassung an den niedrigen venösen Druck führt, fehlt. Die Gefäßwand einer Vene ist also im Normalfall deutlich dünner und auch nicht für den arteriellen Blutdruck „ausgelegt“. Das Hauptrisiko einer arteriovenösen Malformation ist also, dass es zu einer Blutung kommt, liegt die AV-Malformation im Kopf oder im Hirn, kommt es zu einer Hirnblutung.

Vor der Entwicklung der interventionellen Neuroradiologie wurden diese AV-Malformationen neurochirurgisch behandelt, d. h., wieder über eine Entfernung eines Teils des Schädelsknochens wurden die Gefäße freipräpariert und in einer sehr langen Operation einzeln verschlossen. Selbst in den Händen sehr erfahrener Neurochirurgen ist dies – je nach Lage und Größe der AV-Malformation – eine risikoreiche Operation. Schon früh nach der Entwicklung der Mikrokatheter kam daher die Idee auf, diese Technik zum Verschluss der AV-Malformationen zu nutzen. Als Embolisationsmaterialien wurden in der Anfangszeit zum Teil kleine Polyvinylpartikel benutzt, später dann Klebstoffe, die ähnlich wie „Sekundenkleber“ funktionierten. Einen zuverlässigen Verschluss der gesamten AV-Malformation konnte man aber nur selten erreichen. Erst mit der Entwicklung neuer Klebstoffe, die ähnlich wie Lava den gesamten Komplex der krankhaft veränderten Gefäße durchdringen, und mit der Weiterentwicklung der Mikrokatheter gelang es, die Verschlussraten der endovaskulären Technik deutlich zu verbessern (PANAGIOTOPOULOS et al. 2009) (Abb. 3). Ähnlich wie bei den Aneurysmen hat man aber auch gelernt, dass man nicht jede AV-Malformationen behandeln muss (MOHR et al. 2014). Durch die verbreitete Schnittbilddiagnostik (CT und MRT) werden immer mehr AV-Malformationen entdeckt, die bislang keine Symptome verursacht haben bzw. nicht geblutet haben. Die Risikoabwägung – prophylaktische Behandlung *versus* Nicht-Behandlung bei hohem Behandlungsrisiko – ist bei den AV-Malformationen jedoch komplexer, weil der

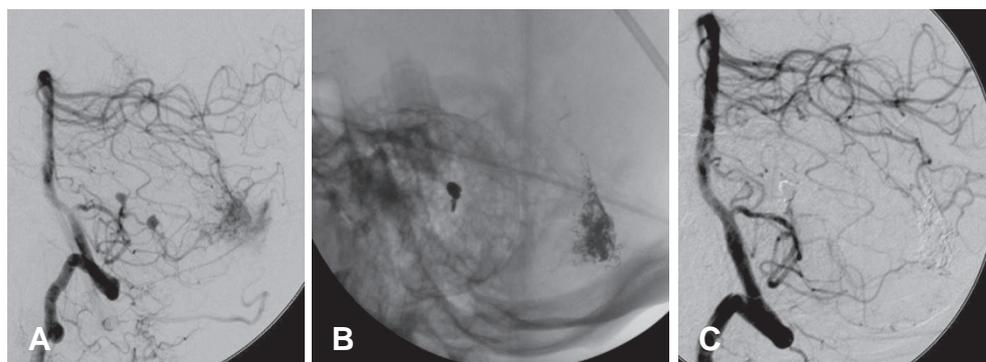


Abb. 3 Angiographie der A. vertebralis bei einem Patienten mit einer akuten Blutung in der hinteren Schädelgrube. Das Angiogramm (A) zeigt ein kleines Aneurysma an einem zuführenden Gefäß und ein Angiom am Kleinhirn. Teilabbildung (B) zeigt, dass das Aneurysma mit Platinspiralen endovaskulär versorgt wurde, und zeigt den Ausguss des Angiomnidus mit einem röntgendichten Embolisat. Teilabbildung (C) zeigt die Kontrollangiographie mit komplettem Verschluss des Aneurysmas und komplettem Verschluss des Angioms.

Kriterienkatalog für die Abwägung deutlich weniger evidenzbasiert ist als bei den Aneurysmen. Hier ist noch ein großer Forschungsbedarf. Bei solchen AV-Malformationen, bei denen aufgrund der Anamnese des Patienten eine klare Behandlungsindikation gegeben ist, wird interdisziplinär zwischen Neurochirurgen, Strahlentherapeuten und Neuroradiologen nach der besten Lösung für den individuellen Patienten gesucht.

Eine auf den ersten Blick ähnliche, aber anatomisch und von den Symptomen andere Erkrankung, stellen die sogenannten duralen AV-Malformationen dar. Hier kommt es durch verschiedene Pathomechanismen zu einem Kurzschluss zwischen solchen Arterien, die die harte Hirnhaut versorgen, und Venen, die das Blut aus dem Hirn oder Rückenmark drainieren. Ursächlich für das Entstehen solcher Kurzschlüsse ist bei vielen Patienten eine Thrombose einer Vene, die durch körpereigene Mechanismen rekanalisiert wird. Bei diesem Rekanalisierungsprozess kommt es dann am Ende zu Kurzschlussverbindungen zwischen der ursprünglich verschlossenen Vene und nahe gelegenen Arterien.

Viele dieser duralen AV-Malformationen liegen in der Nähe des Felsenbeins – also von Mittel- und Innenohr – und verursachen durch den hohen Blutfluss ein pulssynchrones Ohrgeräusch. Dieses Ohrgeräusch ist für viele Patienten so quälend, dass sie den Spaß am Leben verlieren. Erschwerend kommt hinzu, dass es oft sehr lange dauert, bis die richtige Diagnose gestellt wird. Ganz viele Patienten durchlaufen eine wahre Odyssee, bis endlich jemand auf die Idee kommt, dass eine gut behandelbare Ursache hinter dem pulssynchronen Ohrgeräusch steckt. Ähnlich wie bei den AV-Malformationen im Gehirn kann man diese duralen AV-Malformationen über einen Mikrokatheter mit einem Klebstoff verschließen und den Patienten heilen (DEUSCHL et al. 2015) (Abb. 4).

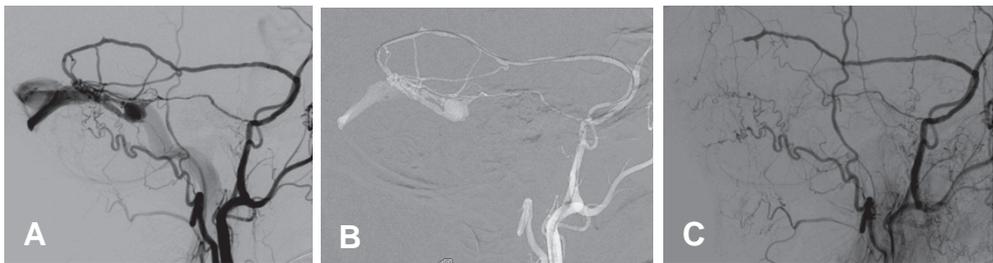


Abb. 4 DSA eines Patienten mit einem seit mehreren Monaten bestehenden und quälenden pulssynchronen Ohrgeräusch. (A) Hier zeigt sich der Shunt zwischen der A. meningea media und dem Sinus transversus auf der linken Seite. (B) Hier sieht man den Mikrokatheter über die A. meningea media in die Embolisationsposition gebracht. (C) Diese Abbildung zeigt einen kompletten Verschluss der duralen AV-Fistel. Der Patient war anschließend symptomfrei.

Durale Gefäßfehlbildungen gibt es außerdem am Rückenmark. Diese Patienten entwickeln eine Gangstörung – ihr Gang wird unsicher, sie stolpern – und haben oft auch Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion. Und auch bei dieser Erkrankung dauert es oft sehr lange, bis die richtige Diagnose gestellt wird. Die meisten dieser spinalen – also am Rückenmark gelegenen – AV-Malformationen kann man ebenfalls mit der Mikrokathetertechnik komplett verkleben und damit ein Fortschreiten der Erkrankung sicher verhindern (WANKE und RÜFENACHT 2015).

Weitere Krankheiten, die interventionell behandelt werden können, sind Engstellen von hirnversorgenden Gefäßen (Abb. 5). In großen Studien hat sich allerdings herausgestellt, dass die medikamentöse Therapie und/oder die gefäßchirurgische Therapie der endovaskulären

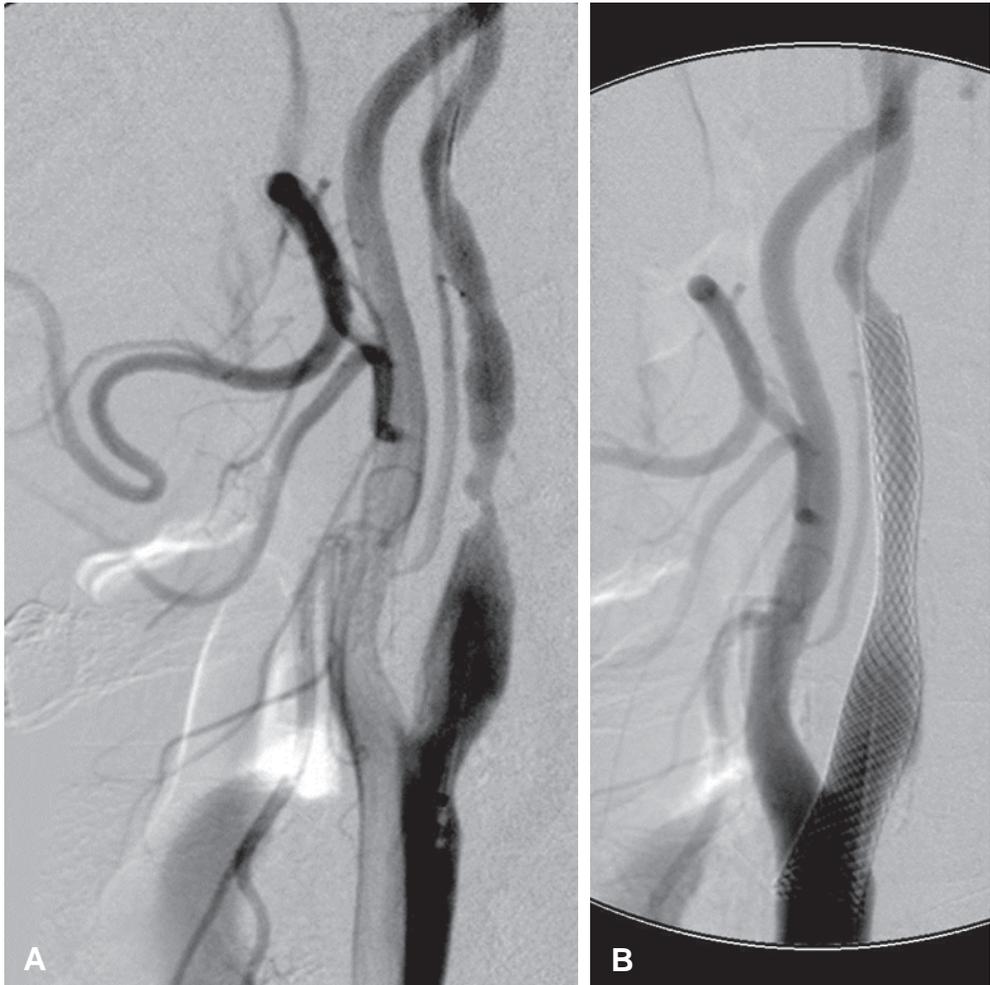


Abb. 5 (A) Katheterangiographie einer hochgradigen Stenose der A. carotis interna vor endovaskulärer Versorgung. (B) Die Abbildung zeigt die mit einem Stent und anschließender Ballondilatation behandelte Situation. Die Stenose ist komplett beseitigt.

Therapie überlegen ist, so dass die Indikation sehr sorgfältig gestellt werden muss (CHIMOWITZ et al. 2011/2012, RINGLEB et al. 2006).

Die Entwicklung der interventionellen Neuroradiologie hat also in den letzten Jahren dazu geführt, dass viele Gefäßerkrankungen am Gehirn und am Rückenmark erfolgreich über Mikrokathetertechniken behandelt werden können. Die größte Herausforderung wird in den nächsten Jahren darin bestehen, die Infrastruktur – man braucht sogenannte Angiographie-Anlagen – in Deutschland so auszubauen, dass besonders die Behandlung des akuten Schlaganfalls innerhalb kurzer Zeit nach Beginn der Symptome wohnortnah erfolgen kann. Dazu sind Investitionen nötig. Parallel muss die Zahl der Ärztinnen und Ärzte erhöht werden, die eine solche Behandlung durchführen können. Deutschland ist im internationalen Vergleich

auf einem sehr guten Weg, und ich bin sehr optimistisch, dass wir die Herausforderungen bewältigen werden. Außerdem – und das ist der Anspruch an die Universitätskliniken – muss die Forschung auf dem Gebiet der Gefäßerkrankungen weiter intensiviert werden. Unsere Behandlungsmethoden können nur besser werden, wenn wir die Krankheiten besser verstehen und gemeinsam mit der Industrie die Technik der endovaskulären Therapie weiter verbessern.

Literatur

- BERKHEMER, O. A., FRANSEN, P. S., BEUMER, D., VAN DEN BERG, L. A., LINGSMA, H. F., YOO, A. J., SCHONEWILLE, W. J., VOS, J. A., NEDERKOORN, P. J., WERMER, M. J., VAN WALDERVEEN, M. A., STAALS, J., HOFMEIJER, J., VAN OOSTAYEN, J. A., LYCKLAMA, A., NIJEHOLT, G. J., BOITEN, J., BROUWER, P. A., EMMER, B. J., BRUIJN, S. F. DE, VAN DIJK, L. C., KAPPELLE, L. J., LO, R. H., VAN DIJK, E. J., VRIES, J. DE, KORT, P. L. DE, VAN ROOIJ, W. J., VAN DEN BERG, J. S., VAN HASSELT, B. A., AERDEN, L. A., DALLINGA, R. J., VISSER, M. C., BOT, J. C., VROOMEN, P. C., ESHGHI, O., SCHREUDER, T. H., HEIJBOER, R. J., KEIZER, K., TIELBEEK, A. V., DEN HERTOEG, H. M., GERRITS, D. G., VAN DEN BERG-VOS, R. M., KARAS, G. B., STEYERBERG, E. W., FLACH, H. Z., MARQUERING, H. A., SPRENGERS, M. E., JENNISKENS, S. F., BEENEN, L. F., VAN DEN BERG, R., KOUDESTAAL, P. J., VAN ZWAM, W. H., ROOS, Y. B., VAN DER LUGT, A., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., MAJOIE, C. B., DIPPEL, D. W., and *MR CLEAN Investigators*: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *New Engl. J. Med.* 372/1, 11–20 (2015)
- CHIMOWITZ, M. I., LYNN, M. J., DERDEYN, C. P., TURAN, T. N., FIORELLA, D., LANE, B. F., JANIS, L. S., LUTSEP, H. L., BARNWELL, S. L., WATERS, M. F., HOH, B. L., HOURIHANE, J. M., LEVY, E. I., ALEXANDROV, A. V., HARRIGAN, M. R., CHIU, D., KLUCZNIK, R. P., CLARK, J. M., MCDUGALL, C. G., JOHNSON, M. D., PRIDE, G. L. Jr., TORBEY, M. T., ZAIDAT, O. O., RUMBOLDT, Z., CLOFT, H. J., and *Sammpris Trial Investigators*: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *New Engl. J. Med.* 365/11, 993–1003 (2011); Erratum in *New Engl. J. Med.* 367/1, 93 (2012)
- DEUSCHL, C., GÖRICKE, S., GRAMSCH, C., ÖZKAN, N., LEHNERDT, G., KASTRUP, O., RINGELSTEIN, A., WANKE, I., FORSTING, M., and SCHLAMANN, M.: Value of DSA in the diagnostic workup of pulsatile tinnitus. *PLOS ONE* 10/2 (2015)
- GUGLIELMI, G., VIÑUELA, F., DION, J., and DUCKWILER, G.: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J. Neurosurg.* 75/1, 8–14 (1991)
- MOHR, J. P., PARIDES, M. K., STAPF, C., MOQUETE, E., MOY, C. S., OVERBEY, J. R., AL-SHAHI, SALMAN, R., VICAUT, E., YOUNG, W. L., HOUDART, E., CORDONNIER, C., STEFANI, M. A., HARTMANN, A., KUMMER, R. VON, BIONDI, A., BERKEFELD, J., KLIJN, C. J., HARKNESS, K., LIBMAN, R., BARREAU, X., MOSKOWITZ, A. J., and *International ARUBA Investigators*: Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 383/9917, 614–621 (2014)
- MOLYNEUX, A., KERR, R., STRATTON, I., SANDERCOCK, P., CLARKE, M., SHRIMPTON, J., HOLMAN, R., and *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group*: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360/9342, 1267–1274 (2002)
- PANAGIOTOPOULOS, V., GIZEWSKI, E., ASGARI, S., REGEL, J., FORSTING, M., and WANKE, I.: Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx). *AJNR Amer. J. Neuroradiol.* 30/1, 99–106 (2009)
- RINGLEB, P. A., ALLENBERG, J., BRÜCKMANN, H., ECKSTEIN, H. H., FRAEDRICH, G., HARTMANN, M., HENNERICI, M., JANSSEN, O., KLEIN, G., KUNZE, A., MARX, P., NIEDERKORN, K., SCHMIEDT, W., SOLYMOSSI, L., STINGELE, R., ZEUMER, H., HACKE, W., and *SPACE Collaborative Group*: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368/9543, 1239–1247 (2006); Erratum in *Lancet* 368/9543, 1238 (2006)

WANKE, I., and RÜFENACHT, D. A.: The dural AV-fistula (DAVF), the most frequent acquired vascular malformation of the central nervous system (CNS). *Clin. Neuroradiol.* 25, Suppl. 2, 325–232 (2015)

ZEUMER, H., HACKE, W., KOLMANN, H. L., and POECK, K.: Lokale Fibrinolysetherapie bei Basilaris-Thrombose. *Dt. Med. Wochenschr.* 107/19, 728–731 (1982)

Prof. Dr. med. Michael FORSTING
Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie und Neuroradiologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 201 7231538
Fax: +49 201 7235959
E-Mail: michael.forsting@uni-due.de

**Brückenbauer.
Das Leopoldina-Studienzentrum für Wissenschafts- und
Akademiengeschichte.
Programm – Profil – Projekte**

Acta Historica Leopoldina Nr. 66

Herausgegeben von: Jörg HACKER (Halle/Saale, Berlin)

unter Mitarbeit von Rainer GODEL (Halle/Saale) und Alfons LABISCH (Düsseldorf)
(2014, 80 Seiten, 12 Abbildungen, 14,95 Euro, ISBN: 978-3-8047-3272-8)

Das Leopoldina-Studienzentrum für Wissenschafts- und Akademiengeschichte ist die koordinierende Einrichtung für alle wissenschaftshistorischen und wissenschaftstheoretischen Aktivitäten der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Im besonderen Fokus der Arbeit stehen Rolle und Bedeutung der Wissenschaft in der Gesellschaft. Damit wird der Wahlspruch der Akademie „Die Natur erforschen zum Wohle der Menschen“ auch im historischen Kontext beleuchtet. Der vorliegende Band dokumentiert – auf den Vorträgen anlässlich der Eröffnung des Studienzentrums im Oktober 2012 aufbauend – die Funktion des Studienzentrums, Brücken zwischen den Disziplinen, zwischen Wissenschaftlergenerationen und zwischen Wissenschaft und Gesellschaft zu bauen. Er informiert außerdem über Programm, Profil und erste Projekte des Leopoldina-Studienzentrums.

Therapeutische Strahlenmedizin

Technologische Entwicklungen und Zukunftsoptionen in der Hochpräzisionsradiotherapie

Jürgen DEBUS ML und Nicole GRAU (Heidelberg)

Mit 1 Abbildung

Zusammenfassung

Weitreichende Neu- und Weiterentwicklungen im technischen und klinischen Bereich erlauben heute dem Radiotherapeuten individualisierte Behandlungen anzubieten, welche aufgrund klinischer Parameter und anatomischer Informationen präziseste Bestrahlung für den Patienten ermöglichen. Heute ist die komplette Entfernung von sowohl makroskopischen als auch mikroskopischen Tumoren in vielen Patienten möglich, leider aber noch nicht für alle. Es besteht also immer noch Raum und Notwendigkeit für Verbesserungen und Optimierung der Strahlentherapie. Zwei Herangehensweisen erlauben aber eine erhebliche Erweiterung der therapeutischen Breite der Radioonkologie: *erstens* die technologiegetriebene Verbesserung der Dosiskonformität, welche vor allem bildgeführte Bestrahlungstechniken und Partikeltherapie beinhaltet, und *zweitens* biologische Innovationen, welche auf mehreren Ebenen die Strahlentherapie effektiver machen können. Hierzu gehört die Verringerung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie durch zielgerichtete Wirkstoffe oder der Einsatz von Biomarkern für individuelle Behandlungs- und Dosisverschreibungen sowie die Nutzung systemischer Effekte von Strahlung niedriger Dosis auf das Immunsystem.

Abstract

Substantial technological advances and clinical research over the past few decades allow radiation oncologists today to offer personalized treatments based on clinical parameters and anatomical information for accurate delivery of radiation dose. Eradication of gross and microscopic tumor can be achieved in many patients, however, significant room for future improvement remains. Two major strategies will allow further widening of the therapeutic ratio of radiation oncology in the era of precision medicine: technological-driven improvement of treatment conformity, including advanced image guidance and particle therapy, and biological innovations like targeted substances to reduce side effects, specific biomarkers for personalized treatment prescription or exploiting beneficial systemic effects on the immune system by low-dose radiation.

1. Einleitung

Während der letzten hundert Jahre war die Radioonkologie einer der Vorreiter der personalisierten klinischen Onkologie und hat basierend auf anatomischen Informationen und klinischen Parametern individualisierte Behandlungen entwickelt (BERNIER et al. 2004, VERELLEN et al. 2007).

Das Ziel der kurativen Radiotherapie ist es, alle Krebszellen des Primärtumors und der regionalen Lymphknoten zu vernichten und dabei umliegendes gesundes Gewebe so gut wie möglich zu schonen.

Ob die loko-regionäre Kontrolle eines Tumors gelingt, hängt dabei maßgeblich von der anatomischen Lage des Tumors ab. In vielen Fällen gelingt das ohne Komplikationen, al-

lerdings kann die Wahrscheinlichkeit für Rezidive innerhalb des Bestrahlungsfeldes nach Hochdosisbestrahlung bei ungünstig gelegenen Tumoren sehr hoch sein, wie beispielsweise bei Hirntumoren des Typs Glioblastoma multiforme oder bei dem lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Die maximal mögliche Bestrahlungsdosis wird dabei immer durch die maximale Toleranz des normalen Gewebes limitiert. In anderen Tumoren, wo die Raten der loko-regionalen Kontrolle nach primärer oder adjuvanter Radio(chemo)-therapie hoch sind, profitieren Patienten von einer Verringerung der Dosis, da die Schäden an mitbestrahltem gesundem Gewebe verringert werden.

Die Aufgabe der Forschung und Entwicklung ist es, dieses Dilemma zu lösen. Ein Ansatz ist es, die Präzision, mit der Strahlen verabreicht werden, auf technischen und physikalischen Wegen zu erhöhen. In einem anderen Ansatz wird erforscht, wie das Auftreten von Strahlenschäden in umliegenden gesunden Organen und Geweben mit Medikamenten verhindert werden kann.

2. Technologiegetriebene Verbesserung der Präzision: Steigerung der Dosiskonformität

2.1 Stand der Technik der photonenbasierten Radiotherapie

Bei der photonenbasierten Radiotherapie werden heute fortgeschrittene „3D-konformale“ Techniken angewendet, welche es ermöglichen, den Tumor in seiner dreidimensionalen, unregelmäßigen Form zu erfassen und von mehreren Seiten vollständig zu bestrahlen.

Technisch wird das durch den Einsatz hochspezialisierter Blenden, sogenannter dynamisch kontrollierter *Multileaf*-Kollimatoren (MLC), an klinischen Linearbeschleunigern (LINACS) realisiert (BOYER 2000).

2.1.1 Intensitätsmodulierende Radiotherapie (IMRT)

Darüber hinaus ermöglicht die intensitätsmodulierende Radiotherapie (IMRT), die Einzeldosen jeder Bestrahlungssitzung (Fraktion) entsprechend zu wählen und anzupassen, dass die sich addierende Gesamtdosis optimal auf den ganzen Tumor verteilt wird und umliegendes gesundes Gewebe maximal geschont werden kann.

Für kleine Zielvolumina ermöglicht die stereotaktische Radiotherapie sehr gute Ergebnisse: Durch die Bestrahlung vieler Einzelfelder oder -bögen aus verschiedenen Winkeln erhält man einen sehr scharfen Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens. Das ermöglicht eine Anwendung höherer, sogenannter ablativer Dosen im Zielvolumen. In diesem Fall reichen wenige Fraktionen, oder gar nur eine einzige aus, um die benötigte Dosis zu applizieren.

Vor allem wegen der Fortschritte der MLC-Technologie in den letzten Jahren, mit Lamellenbreiten unter 5 mm, nähert sich die Möglichkeit, die Dosisformung in der IMRT noch weiter zu präzisieren, langsam ihren physikalischen Grenzen. Daher konzentrieren sich laufende Entwicklungen der IMRT weniger auf die Präzision der Strahlenform als vielmehr auf die zeitliche Effizienz der Dosisverabreichung.

Bei der herkömmlichen IMRT kommen mehrere fixe Strahlen schrittweise nach dem Motto „step and shoot“ zum Einsatz (KELLER-REICHENBECHER et al. 1999). Eine sehr erfolgreiche Reduzierung der IMRT-Behandlungszeiten konnte durch die Verwendung der Bogen-

strahltherapie erreicht werden, bei der der Linearbeschleuniger auf einer sogenannten Gantry um den Patienten rotiert, während der Behandlungsstrahl eingeschaltet ist. Beispiele für diese Bogen-IMRT-Technologie sind die Tomotherapie (MACKIE et al. 1993, LEVIVIER et al. 2011) und frühe konzeptionelle Ansätze der *Intensity-Modulated Arc Therapy* (IMAT) (YU 1995), welche sich in die volumetrisch modulierte *Arc Therapy* (VMAT; OTTO 2008) mit weniger Rotationen der Gantry entwickelt hat.

2.1.2 Bildgeführte Radiotherapie (IGRT)

Trotz großer Verbesserung in Präzision und Genauigkeit der photonenbasierten Strahlentherapie verbleiben dennoch Variablen und technische Unsicherheiten, die primär aus der täglichen Neupositionierung des Patienten und der damit verbundenen genauen Positionserfassung des Tumors in Relation zum umgebenden Normalgewebe herrühren.

Der Zweck der bildgeführten Radiotherapie ist es, genau diese Problematik mit täglicher Bildgebung anzugehen, beispielsweise durch die Erstellung einer Computertomographie (CT) zur Verifizierung von Lage und Größe des Zielvolumens direkt im Bestrahlungsraum, bei der der Patient direkt nach der Bildgebung zur Bestrahlung transferiert wird. Die eleganteste Lösung hierfür ist der Einsatz eines „Cone-beam CT“ (CBCT), das direkt auf der rotierenden Gantry verankert ist (VERELLEN et al. 2007).

Im Rahmen klinischer Studien wird aktuell die Magnetresonanz (MR)-geführte Strahlentherapie untersucht, welche auch funktionale, tumorspezifische Bildgebung ermöglicht, und erste kombinierte Geräte sind seit Neuestem auf dem Markt.

2.1.3 Radiochirurgie

Alternativ können jetzt schon mittels Radiochirurgie kleine, gut abgrenzbare Tumoren im Bereich des Gehirnes, der Wirbelsäule, des Rückenmarkes, der Lunge, der Leber und der Niere oder der Prostata präzise und effektiv behandelt werden. Unter dem Begriff Radiochirurgie versteht man stereotaktische Behandlungsmethoden und -techniken, die eine äußerst präzise Applikation einer hohen Strahlendosis in einem definierten Zielvolumen erlauben (LEKSELL 1951). Durch einen steilen Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens werden benachbarte strahlensensible, gesunde Strukturen optimal geschont. Daher gehören auch Fehlbildungen der Blutgefäße im Gehirn sowie Melanome der Aderhaut des Auges zu den radiochirurgisch behandelbaren Erkrankungen.

Die notwendige geometrische Präzision wird durch stereotaktische Lokalisations- und Positionierungssysteme erreicht. Das Ortungssystem besteht aus zwei senkrecht aufeinander stehenden Röntgengeräten und einem Bildverarbeitungsrechner. Die Anlage liefert so eine stereoskopische Abbildung, welche mit rekonstruierten Bildern aus der Planungs-Computertomographie verglichen werden. Die Positionen von markanten knöchernen Strukturen oder implantierten Goldmarkern dienen als Referenzpunkte, und Verschiebungen oder Rotationen gegenüber diesen werden als Korrekturwert an den Positionierungsroboter geliefert. Dieser bringt den Patienten mit einer Genauigkeit im (Sub-)Millimeterbereich in das Isozentrum des Bestrahlungsgerätes.

Mit neuesten radiochirurgischen Geräten, wie dem CyberKnife (ADLER und CHANG 2009, ADLER et al. 1997, LEVIVIER et al. 2011), ist es möglich, durch dynamische Positionsbestimmung die Bewegungen des Patienten bzw. bestimmter Organe (z. B. durch Atmung) in

der Behandlung vorherzuberechnen (SCHWEIKARD et al. 2004). Dafür wird in festen Zeitabständen die Lage von implantierten Goldmarkern mittels Röntgenkamera und Infrarot-Lageverfolgung erfasst und ein Modell der Bewegungskorrelation zwischen externen und internen Positionsmarkern berechnet. Dieses liefert eine Vorhersage für die nächste Atembewegung und kann unter Berücksichtigung der Latenzzeit des Robotersystems die Bestrahlungsposition quasi in Echtzeit an die Bewegung anpassen (ERNST und SCHWEIKARD 2009).

2.2 Partikeltherapie mit Protonen oder schwereren Ionen

Eine spannende und vielversprechende Technologie, die gerade für klinische Anwendungen untersucht wird, ist die Ionentherapie mit Protonen und schwereren Ionen (UHL et al. 2014a), wie Kohlenstoff (KAMADA et al. 2015).

Die präziseste Methode bei der Ionentherapie ist – ähnlich der IMRT – die Intensitätsmodulierende Ionentherapie im Raster-Scan-Verfahren (HABERER et al. 1993). Der modulierte Ionenstrahl tastet dabei ein anhand des Planungs-CT berechnetes Positionsraster millimetergenau ab und verweilt so lange auf einem Punkt, bis die zuvor berechnete Strahlendosis erreicht ist.

Partikelstrahlen haben allerdings im Vergleich zu Photonen das Potenzial für höhere Dosisconformität bezüglich des Tumors bei weniger mitbestrahltem gesundem Gewebe. Die physikalische Basis für diese Vorzüge der Partikeltherapie liegt in ihrem relativ zu Photonen inversen Tiefendosisprofil.

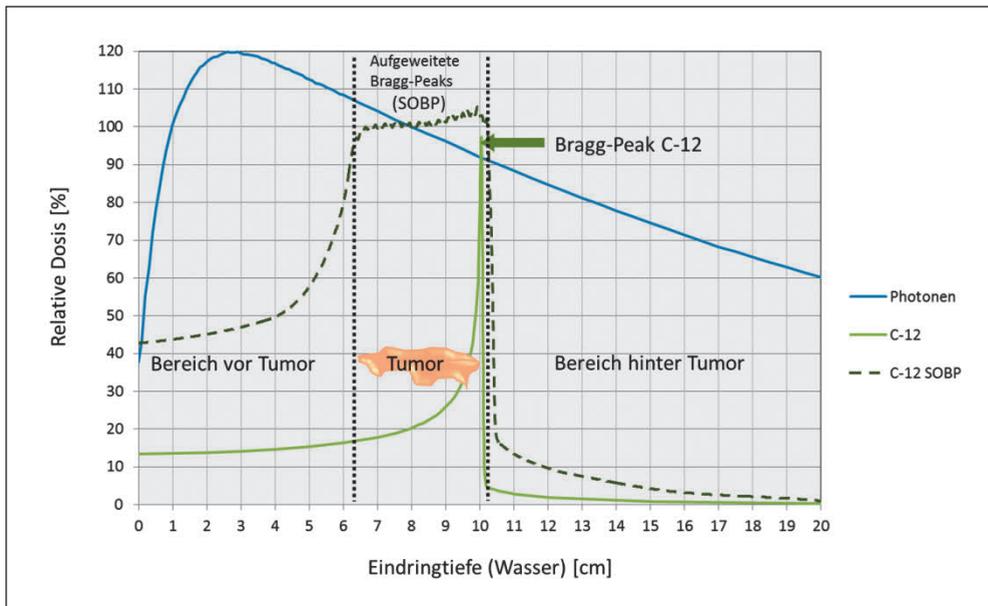


Abb. 1 Tiefendosisverteilung von Photonen und Kohlenstoffionen. Während Photonen (blau) beim Durchdringen kontinuierlich Energie abgeben, erfolgt das bei schweren Ionen wie Kohlenstoff (grün) am Ende der Wegstrecke im Bragg-Peak. Das Bragg-Maximum kann durch die Wahl der entsprechenden Energie auf eine bestimmte Gewebetiefe fokussiert werden. Mit passiver Streuung oder dem aktiven Raster-Scan-Verfahren kann der scharfe Bragg-Peak entsprechend der Tumorgeometrie aufgeweitet werden (spread-out Bragg-Peak, SOB, gestrichelt).

Konkret bedeutet das: niedrige Dosis (Plateau) im Eintrittskanal des Strahles vor dem Tumor und eine Energieabgabe in einem engen räumlichen Bereich, dem sogenannten Bragg-*Peak*.

Die Tiefe, in welcher der Bragg-*Peak* liegt, hängt von der Strahlenergie ab. Das erlaubt wiederum, die höchsten Dosen direkt in den Tumor zu fokussieren. Das Gewebe in Strahlrichtung hinter dem Tumor bekommt dann, wenn überhaupt, nur noch sehr wenig oder keine Dosis mehr ab. Dieses Verhalten ist genau gegensätzlich zu Photonenstrahlen, die die höchste Dosis bereits in geringer Eindringtiefe vor dem Tumor freisetzt und dann im Tumor und dahinter langsam abfällt.

Um das gesamte Tumolvolumen mit der verschriebenen Dosis zu bestrahlen, muss der Bragg-*Peak* durch passive Streuung oder aktives Scannen des Strahles aufgeweitet werden. Beide Techniken führen zwar zur Reduzierung der Dosisdifferenz (Verringern der *Peak*-Höhe und Verbreitern des *Peaks*) zwischen niedriger Eintrittsdosis und hoher Dosis im verbreiterten Bragg-*Peak* im Zielvolumen, trotzdem bleibt das inverse Tiefendosisprofil verglichen zu Photonen bestehen.

In der klinischen Praxis sind die Unterschiede zwischen den Tiefendosisprofilen von Photonen und Protonen weit weniger groß, als die einzelnen Strahlprofile nahelegen; die Konformität der Hochdosisregionen des Tumors bei moderner IMRT ist durchaus mit der der Partikeltherapie vergleichbar. Dennoch bleiben zwei wichtige Vorteile der Partikeltherapie bestehen:

- *Erstens* kann mit der Partikeltherapie eine hohe Dosiskonformität in Hochdosisregionen mit wesentlich weniger Strahlrichtungen erreicht werden. Das geht mit einer signifikant niedrigeren Strahlenexposition des umliegenden Normalgewebes einher. Daraus resultiert eine geringere Toxizität für das Normalgewebe, und es ist anzunehmen, dass auch das Risiko für die Entwicklung eines Sekundärtumors als Spätfolge der Bestrahlung geringer ist, was vor allem bei pädiatrischen Patienten ein großer Vorteil ist.
- *Zweitens* ist in Fällen, wo der Tumor in direkter Nachbarschaft von essentiellen Strukturen (wie beispielsweise dem Sehnerv) liegt, die Partikeltherapie besser geeignet, das gesamte Tumolvolumen mit der nötigen Dosis bei der Bestrahlung abzudecken, ohne dabei die empfindlichen benachbarten Bereiche zu zerstören.

Hinzu kommt, dass die zur Teilchenbestrahlung eingesetzten schweren Ionen, etwa von Kohlenstoff oder Sauerstoff, bei gleicher Energiedosis eine höhere biologische Wirksamkeit haben als herkömmliche Röntgenstrahlen. So konnten experimentelle Arbeiten mit Zellkulturen zeigen, dass die biologische Wirksamkeit der Teilchenbestrahlung je nach Art der eingesetzten Ionen und des bestrahlten Gewebes etwa zwei- bis fünffach höher ist als die der Röntgenbestrahlung. Der Teilchentherapie könnte also ein besonderer Nutzen zukommen, wenn es um die Behandlung solcher Tumoren geht, die auf die herkömmliche Bestrahlung nicht oder nur unzureichend reagieren.

Bislang gibt es allerdings nur wenige klinische Erfahrungen, die es erlauben würden, von den experimentellen Daten auf die Behandlung von Patienten zu schließen. Am Heidelberger Ionen-Therapiezentrum (HIT) erfolgen deshalb zurzeit zahlreiche klinische Studien, die den Stellenwert der Ionentherapie bei strahlenresistenten Tumoren in der klinischen Routine überprüfen sollen (COMBS und DEBUS 2013).

Eine dieser Studien beschäftigt sich mit der Behandlung von Patienten, die an Chordomen, einer seltenen Art von Knochentumoren, leiden. Chordome entstehen häufig an der Schädelbasis und in unmittelbarer Nähe zu Risikoorganen, etwa dem Rückenmark. Sie sind

relativ strahlenresistent und benötigen deshalb üblicherweise eine Therapie mit hohen Bestrahlungsdosen.

Eine Auswertung der Überlebens- und Nebenwirkungsdaten aller Chordompatienten zeigte bereits exzellente Ergebnisse für die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen (UHL et al. 2014b, c). Betrachtet man diese Patientendaten zusammen mit den Daten, die experimentell gewonnen wurden, ist zu vermuten, dass die derzeit laufende fortgeschrittene Phase-III-Studie die Vorteile der neuartigen Teilchentherapie bei der Behandlung von Patienten, die an Chordomen erkrankt sind, bestätigen wird (NIKOGHOSYAN et al. 2010). Um einen breiteren Stellenwert der Teilchenbestrahlung unter wissenschaftlichen Bedingungen prüfen zu können, sollen demnächst zahlreiche weitere klinische Studien mit Patienten erfolgen, die an verschiedenen anderen Krebserkrankungen leiden.

Ein Nachteil der Partikeltherapie ist allerdings, dass sie technisch wesentlich anspruchsvoller als die klassische Therapie mit Photonen ist. Vor allem die Reichweitenunsicherheit aufgrund der Energieabhängigkeit des Bragg-*Peaks* und der Zusammensetzung des Gewebes im Eintrittskanal erfordert oft ein hohes Maß an bildgeführter Adaption des Behandlungsplanes. Anders als in der klassischen, photonenbasierten Strahlentherapie ermöglichen nur experimentelle Verfahren wie Positronenemissionstomographie (PET) oder Röntgenkameras, die Lage des Bragg-*Peaks* im Patienten zu validieren. Die Genauigkeit der Dosisberechnung kann beispielsweise mittels Monte-Carlo-basierten Dosisalgorithmen (PAGANETTI 2012) weiter verbessert werden.

3. Biologiegetriebene Präzision in der Radioonkologie

Ein weiterhin großes Problem bei der Strahlenbehandlung sind therapiebedingte Schäden an mitbestrahlten gesunden Geweben mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen.

Derzeit werden in verschiedenen Forschergruppen die molekularbiologischen Grundlagen strahlenbedingter Organschäden der Lunge untersucht, da Lungenkrebs zu den weltweit häufigsten Tumorerkrankungen zählt. Es ist bekannt, dass bis zu 15 % der Patienten, die aufgrund einer Lungenkrebserkrankung eine Strahlentherapie erhalten, teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen erleiden. Wie es zur strahlenbedingten Schädigung der Lunge kommt, ist bislang nur teilweise verstanden.

Forschungsergebnisse zeigen, dass bestrahlte Lungenzellen bestimmte Wachstumsfaktoren und Signalmoleküle ausschütten, woraufhin Immunzellen in die geschädigte Region einwandern und dort eine lokale Entzündungsreaktion vermitteln. In diesem Stadium leidet der Patient an einer strahlenbedingten Lungenentzündung, der sogenannten Strahlenpneumonitis. Bleibt sie unbehandelt, kommt es in der Lunge längerfristig zur Aktivierung von Bindegewebszellen (Fibroblasten), die sich übermäßig teilen und im Lungengewebe Faserproteine ablagern. Das schränkt die Funktion der zur Sauerstoffaufnahme notwendigen Lungenbläschen mehr und mehr ein. Klinisch entsteht dann das Vollbild einer strahlenbedingten Lungenfibrose mit zunehmender Atemnot und Sauerstoffmangel.

Bis heute ist es nicht möglich, diese gefürchtete Spätkomplikation zu behandeln. Umso wichtiger ist es, diese verhängnisvolle Signalkaskade zu unterbrechen. Untersuchungen in Mäusen haben gezeigt, dass die Entzündungsreaktion bereits relativ früh mit Inhibitoren des transformierenden Wachstumsfaktors β (TGF- β) und des Blutplättchen-Wachstumsfaktors (PDGF) unterdrückt werden konnte (ZHANG et al. 2011, ASKOXYLAKIS et al. 2013).

Nach Hochdosisbestrahlung und Gabe einer der beiden Inhibitoren zeigte die histologische Untersuchung von Lungengewebe eine deutlich reduzierte Entzündungsreaktion und geringere Ablagerungen von Bindegewebe. Dass die beiden Wirkstoffe imstande waren, die strahlenbedingte Lungenfibrose zu beeinflussen, bewiesen auch computertomographische Aufnahmen des Lungengewebes: Die Lungendichte als Marker für den fortschreitenden bindegewebigen Umbau stieg nach Hemmung der Wachstumsfaktoren nachweislich weniger an. Molekularbiologische Untersuchungen legen zudem nahe, dass die Signalwege der beiden Wachstumsfaktoren miteinander wechselwirken. Es zeigte sich daraufhin, dass bei der Behandlung mit beiden Hemmstoffen in Kombination nach der Bestrahlung eine weitere Reduzierung der strahlenbedingten Lungenfibrose möglich ist. Beide Inhibitoren eröffnen also möglicherweise einen Weg, um die gefürchteten Strahlenschäden der Lunge künftig medikamentös zu behandeln.

Ein tieferes Verständnis der molekularen Mechanismen der Radiobiologie wird künftig weitere Möglichkeiten aufzeigen, wie strahlenbedingte Schäden zu vermeiden sind oder wie sie behandelt werden können. Ebenso wichtig ist die systematische Untersuchung kombinierter Therapien mit Radiosensitizern oder der Immuntherapie.

Ein weiteres Feld intensiver Forschung, welches in diesem Artikel nicht diskutiert wurde, ist die biologische Individualisierung der Strahlentherapie durch molekulare Biomarker, beispielweise zur Prognose des Therapieansprechens auf Bestrahlung (LOHAUS et al. 2014). Weiteres biologisches Optimierungspotenzial birgt möglicherweise auch die Ausnutzung immunstimulatorischer Effekte nach Bestrahlung durch angepasste Fraktionierungsschemata (RODEL et al. 2015).

4. Fazit

Wie die IMRT ist die IGRT nun in weiten Teilen Deutschlands verfügbar geworden, und Entwicklungen der CBCT der letzten Zeit hin zur bildgeführten Strahlentherapie berücksichtigen auch die Kompensation von bzw. Anpassung an Atembewegungen während der Bestrahlung. Weitere Verbesserungen, wie höhere örtliche und zeitliche Auflösung oder die Möglichkeit einer kontinuierlichen Bildgebung während der Strahlentherapie ohne zusätzliche Strahlenexposition des Patienten mittels Magnetresonanztomographie (MRI), sind Gegenstand aktueller Forschung und Entwicklung. Die Ionentherapie hat potenziell geringere Nebenwirkungen durch geringere Bestrahlung von umliegendem Normalgewebe und bietet die Möglichkeit, hohe Dosen auch bei ungünstig gelegenen Tumoren aufgrund höherer biologischer Effektivität präzise zu applizieren.

Sowohl *State-of-the-art*-Photonen-Therapie als auch die Ionentherapie werden von weiteren Verbesserungen bildgebender Verfahren profitieren. Die bildgeführte Strahlentherapie wird zukünftig die Basis für Anpassungen der Dosis an anatomische Veränderungen zwischen den Fraktionen als auch für intrafraktionelle Bewegungskorrekturen bilden.

Im Verständnis der molekularen Mechanismen der Radiobiologie liegt noch ein erhebliches Optimierungspotenzial für die Strahlentherapie, und es ist aktuell Gegenstand intensiver translationaler Forschung.

Literatur

- ADLER, J. R. JR., and CHANG, S. D.: Cyberknife image-guided radiosurgery. *Neurosurgery* 64/A1 (2009)
- ADLER, J. R. JR., CHANG, S. D., MURPHY, M. J., DOTY, J., GEIS, P., and HANCOCK, S. L.: The cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 69, 124–128 (1997)
- ASKOXYLAKIS, V., MARR, A., ALTMANN, A., MARKERT, A., MIER, W., DEBUS, J., HUBER, P. E., and HABERKORN, U.: Peptide-based targeting of the platelet-derived growth factor receptor beta. *Mol. Imaging Biol.* 15, 212–221 (2013)
- BERNIER, J., HALL, E. J., and GIACCIA, A.: Radiation oncology: a century of achievements. *Nature Rev. Cancer* 4, 737–747 (2004)
- BOYER, A., XING, L., LUXTON, G., CHEN, Y., and MA, C.: IMRT by dynamic MLC. In: SCHLEGEL, W., and BORTFELD, T. (Eds.): *The Use of Computers in Radiation Therapy. XIIIth International Conference, Heidelberg, Germany, May 22–25.* Berlin: Springer 2000
- COMBS, S. E., and DEBUS, J.: Treatment with heavy charged particles: systematic review of clinical data and current clinical (comparative) trials. *Acta Oncol.* 52, 1272–1286 (2013)
- ERNST, F., and SCHWEIKARD, A.: Forecasting respiratory motion with accurate online support vector regression (SVRpred). *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 4, 439–447 (2009)
- HABERER, T., BECHER, W., SCHARDT, D., and KRAFT, G.: Magnetic scanning system for heavy ion therapy. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res.* 330, 296–305 (1993)
- KAMADA, T., TSUJII, H., BLAKELY, E. A., DEBUS, J., NEVE, W. DE, DURANTE, M., JAKEL, O., MAYER, R., ORECCHIA, R., POTTER, R., VATNITSKY, S., and CHU, W. T.: Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience. *Lancet Oncol.* 16, e93–e100 (2015)
- KELLER-REICHENBECHER, M. A., BORTFELD, T., LEVEGRUN, S., STEIN, J., PREISER, K., and SCHLEGEL, W.: Intensity modulation with the “step and shoot” technique using a commercial MLC: a planning study. *Multileaf collimator. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 1315–1324 (1999)
- LEKSELL, L.: The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir. Scand.* 102, 316–319 (1951)
- LEVIVIER, M., GEVAERT, T., and NEGRETTE, L.: Gamma Knife, CyberKnife, TomoTherapy: gadgets or useful tools? *Curr. Opin. Neurol.* 24, 616–625 (2011)
- LOHAUS, F., LINGE, A., TINHOFFER, I., BUDACH, V., GKIKI, E., STUSCHKE, M., BALERMPAS, P., RODEL, C., AVLAR, M., GROSU, A. L., ABDOLLAHI, A., DEBUS, J., BAYER, C., BELKA, C., PIGORSCH, S., COMBS, S. E., MONNICH, D., ZIPS, D., NEUBECK, C. VON, BARETTON, G. B., LOCK, S., THAMES, H. D., KRAUSE, M., BAUMANN, M., and *DKTK-ROG*: HPV16 DNA status is a strong prognosticator of loco-regional control after postoperative radiochemotherapy of locally advanced oropharyngeal carcinoma: results from a multicentre explorative study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). *Radiother. Oncol.* 113, 317–323 (2014)
- MACKIE, T. R., HOLMES, T., SWERDLOFF, S., RECKWERDT, P., DEASY, J. O., YANG, J., PALIWAL, B., and KINSELLA, T.: Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med. Phys.* 20, 1709–1719 (1993)
- NIKOGHOSYAN, A. V., KARAPANAGIOTOU-SCHENKEL, I., MUNTER, M. W., JENSEN, A. D., COMBS, S. E., and DEBUS, J.: Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with chordoma of the skull base, clinical phase III study HIT-1-Study. *BMC Cancer* 10, 607 (2010)
- OTTO, K.: Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med. Phys.* 35, 310–317 (2008)
- PAGANETTI, H.: Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* 57, R99–117 (2012)
- RODEL, F., FREY, B., MULTHOFF, G., and GAJPL, U.: Contribution of the immune system to bystander and non-targeted effects of ionizing radiation. *Cancer Lett.* 356, 105–113 (2015)
- SCHWEIKARD, A., SHIOMI, H., and ADLER, J.: Respiration tracking in radiosurgery. *Med. Phys.* 31, 2738–2741 (2004)
- UHL, M., EDLER, L., JENSEN, A. D., HABL, G., OELMANN, J., RODER, F., JACKEL, O., DEBUS, J., and HERFARTH, K.: Randomized phase II trial of hypofractionated proton versus carbon ion radiation therapy in patients with sacrococcygeal chordoma—the ISAC trial protocol. *Radiat. Oncol.* 9, 100 (2014a)
- UHL, M., HERFARTH, K., and DEBUS, J.: Comparing the use of protons and carbon ions for treatment. *Cancer J.* 20, 433–439 (2014b)
- UHL, M., MATTHE, M., WELZEL, T., ROEDER, F., OELMANN, J., HABL, G., JENSEN, A., ELLERBROCK, M., JAKEL, O., HABERER, T., HERFARTH, K., and DEBUS, J.: Highly effective treatment of skull base chordoma with carbon ion irradiation using a raster scan technique in 155 patients: first long-term results. *Cancer* 120, 3410–3417 (2014c)
- VERELLEN, D., RIDDER, M. DE, LINTHOUT, N., TOURNEL, K., SOETE, G., and STORME, G.: Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature Rev. Cancer* 7, 949–960 (2007)

- YU, C. X.: Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys. Med. Biol.* 40, 1435–1449 (1995)
- ZHANG, M., KLEBER, S., ROHRICH, M., TIMKE, C., HAN, N., TUETTENBERG, J., MARTIN-VILLALBA, A., DEBUS, J., PESCHKE, P., WIRKNER, U., LAHN, M., and HUBER, P. E.: Blockade of TGF-beta signaling by the TGFbetaR-I kinase inhibitor LY2109761 enhances radiation response and prolongs survival in glioblastoma. *Cancer Res.* 71, 7155–7167 (2011)

Prof. Dr. Dr. Jürgen DEBUS
Ärztlicher Direktor
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
Bundesrepublik Deutschland
E-Mail: Jürgen.Debus@med.uni-heidelberg.de
Mitglied des Direktoriums
Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

Dr. Nicole GRAU
Wissenschaftliche Referentin
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
Bundesrepublik Deutschland
E-Mail: Nicole.Grau@med.uni-heidelberg.de

Carl Friedrich von Weizsäcker: Physik – Philosophie – Friedensforschung

Acta Historica Leopoldina Nr. 63

Herausgegeben von: Klaus HENTSCHEL (Stuttgart) und Dieter HOFFMANN (Berlin)
(2014, 594 Seiten, 110 Abbildungen, 1 Tabelle, 29,95 Euro, ISBN: 978-3-8047-3244-5)

Mit Carl Friedrich VON WEIZSÄCKER (1912–2007) widmet sich der vorliegende Band einem der letzten universal gebildeten Gelehrten im deutschen Sprachraum aus Anlass seines 100. Geburtstages. Er war Physiker und Philosoph, interdisziplinär wirkender Gelehrter und Direktor eines Max-Planck-Instituts zur Erforschung der Lebensbedingungen der wissenschaftlich-technischen Welt, Politikerberater, Friedensforscher, engagierter Christ und querdenkender Intellektueller. Alle diese Rollen werden von Historikern verschiedener Fachgebiete, aber auch von Zeitgenossen analysiert und kritisch gewertet. Die Beiträge betten WEIZSÄCKERS Wirken in eine Vielzahl von Zeitsträngen und historischen Kontexten ein und versuchen ihm sowohl als Person psychologisch-sozial wie auch als Denker kognitiv-intellektuell gerecht zu werden. Mit einer Konzentration auf in der umfangreichen Literatur zu WEIZSÄCKER bislang noch nicht Behandeltes will die Anthologie in sieben Themenbereichen (Persönlichkeit, Physik, Philosophie der Natur, Verbindung zur Max-Planck-Gesellschaft, Konzepte, Friedensforschung und Politik sowie Wechselwirkungen) einen Beitrag zur weiteren Forschung leisten.

Moderne Kombinationstherapien in der Radioonkologie

Daniel ZIPS (Tübingen)

Zusammenfassung

Die Kombination von Strahlentherapie mit antitumoral wirksamen Medikamenten hat zu einer klinisch relevanten Verbesserung in der multimodalen interdisziplinären Tumorthherapie geführt und stellt in vielen Situationen heute den Standard bei kurativen Konzepten dar. Dennoch bleiben oft hohe lokale Rückfallraten, Metastasierung und eine ausgeprägte Toxizität ein wichtiges klinisches Problem. Die aktuellen Ansätze zur Verbesserung der Kombinationstherapien bestehen im Einsatz moderner Bestrahlungstechnologie, biologischer Individualisierung und der Entwicklung neuer Kombinationspartner.

Abstract

Combination of radiotherapy with antitumoral compounds has proven as a cornerstone of improved outcome in a range of diseases and represents state-of-the-art in many concepts of multimodal interdisciplinary cancer therapy. However, high rates of local recurrences, distant metastases and substantial toxicities remain a major clinical problem. Approaches to improve combination therapies in the context of radiation oncology include modern radiation technologies, biological individualisation and integration of novel compounds.

1. Klinischer Stellenwert der Kombinationstherapie in der Radioonkologie

Die Kombination von Strahlentherapie mit medikamentöser antitumoraler Therapie ist durch umfangreiche Forschung und klinische Studien der letzten 10–20 Jahre heute ein Standard bei der Behandlung der meisten Indikationen der kurativ intendierten Strahlentherapie geworden. Konzeptionell werden die verbesserten Ergebnisse der Strahlentherapie durch Kombination mit medikamentöser Therapie durch die Verstärkung der zytotoxischen Strahlenwirkung auf maligne Zellen, durch räumliche Kooperation von Strahlung und medikamentöser Therapie, durch biologische Kooperation, durch zeitliche Modulation und durch Normalgewebeschonung erwartet (BENTZEN et al. 2007). Die Verstärkung der lokalen Strahlenwirkung auf Tumorzellen durch die am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika wie Cisplatin oder 5-Fluourazil kann zum einen durch eine Radiosensibilisierung und zum anderen aus der zusätzlichen Zellabtötung durch diese Substanzen erklärt werden. Die räumliche Kooperation einer Kombinationstherapie beruht auf der Wirkung zytotoxischer Medikamente auf distante Tumorzellen, die außerhalb des bestrahlten Volumens zu Fernmetastasen führen können. Die zeitliche Modulation durch systemische Therapien ist konzeptionell gegen Resistenzmechanismen, die während der fraktionierten Strahlentherapie auftreten, gerichtet.

Zu diesen Resistenzmechanismen zählt beispielsweise die beschleunigte Repopulierung von Tumorzellen, die bei vielen Karzinomen zum Lokalrezidivrisiko beiträgt. Die biologische Kooperation ist konzeptionell gegen besonders strahlenresistente Subpopulationen von Tumorzellen gerichtet. Ein Beispiel dafür sind zytotoxische Medikamente gegen hypoxische Tumorzellen. Medikamente, die zur Protektion von Normalgeweben mit dosislimitierender Toxizität führen, könnten die Applikation höherer Strahlendosen am Tumor erlauben. Problematisch sind hierbei die Selektivität und die Gefahr der gleichzeitigen Tumorprotektion. Die klinische Beobachtung, dass in den meisten Indikationen die simultane Radiochemotherapie einer sequenziellen Kombinationstherapie überlegen ist und der Effekt der heute eingesetzten Chemotherapeutika zur Verminderung der distanten Metastasierung allenfalls moderat ausgeprägt ist, hat zu der Einschätzung geführt, dass die verbesserten Ergebnisse der kombinierten Radiochemotherapie im Wesentlichen auf einer Steigerung der zytotoxischen Strahlenwirkung beruhen. Medikamentöse Kombinationspartner zur biologischen Kooperation, zeitlichen Modulation oder Normalgewebsschutz konnten sich bislang nicht in der Klinik etablieren. Trotz der insgesamt erfolgreichen Etablierung der Radiochemotherapie in kurativen Therapiekonzepten profitiert oft nur ein relativ kleiner Anteil von 10–20 % der Patienten von der Kombination im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung. Klinisch bleiben weiterhin hohe lokale Rückfallraten, Metastasierung und die ausgeprägte Toxizität Hauptprobleme zur Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität. Daraus ergibt sich die dringende Notwendigkeit, die Kombinationstherapie durch neue Ansätze zu verbessern.

2. Ansätze zur Optimierung der Radiochemotherapie

Die Etablierung neuer Techniken der bildgestützten intensitätsmodulierten Strahlentherapie hat zu einer Verbesserung des therapeutischen Verhältnisses der kombinierten Radiochemotherapie geführt. Die höhere Konformalität der Dosisapplikation kann bei sicherer Tumorabdeckung zu einer Schonung der angrenzenden Normalgewebe führen. Beispiel hierfür ist die Verringerung der Mundtrockenheit durch Schonung der Speicheldrüsen bei Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich (NUTTING et al. 2011). Die Normalgewebsschonung durch moderne Bestrahlungstechnik ist gleichzeitig eine Voraussetzung zur Dosisescalation im Tumor, die in klinischen Studien getestet wird. Eine optimierte Radiochemotherapie kann im Rahmen von neuen individualisierten Konzepten neue Möglichkeiten zum Organ- und Funktionserhalt einschließen. Beispiel hierfür ist die selektive Chirurgie bei Patienten mit Rektumkarzinomen, die nicht auf eine Radiochemotherapie ansprechen (APPELT et al. 2015). Ein wesentlicher Optimierungsansatz entspringt der klinischen Beobachtung der ausgeprägten Heterogenität im Ansprechen auf die etablierten Radiochemotherapien, die durch klinische Faktoren und die Tumorbiologie bedingt ist. Die biologisch-basierte Individualisierung, z. B. durch Einbeziehung genomischer und molekularer Informationen sowie den Einsatz funktioneller Bildgebung, ist ein wesentlicher Optimierungsansatz der aktuellen präklinischen, translationalen und klinischen Forschung. Die biologische Risikostratifizierung soll dabei zur Identifikation von Patienten für eine Dosisescalation oder Dosisdeeskalation führen. Beispiele hierfür sind bei Kopf-Hals-Tumoren Eskalationsstrategien bei hypoxischen Tumoren und Deeskalation bei HPV¹-assoziierten Niedrigrisikopatienten. Beide Ansätze befinden sich im

¹ HPV – Humane Papillomviren.

Stadium der klinischen Prüfung und könnten in der Zukunft eine biologisch-individualisierte Radiochemotherapie mit besserem therapeutischem Verhältnis gestatten. Die biologisch-basierte Individualisierung durch besseres Verständnis der radiobiologischen Mechanismen der Resistenz von Tumorzellen ist gleichzeitig ein wesentlicher Ansatz, die bislang enttäuschenden Ergebnisse zur Integration von biologisch-zielgerichteten Therapien zu verbessern. Von zentraler Bedeutung sind dafür klinisch einsetzbare Tests zur biologischen Individualisierung der Radiochemotherapie. Dazu zählen die funktionelle Bildgebung, z. B. zur Bestimmung der Tumoroxygenierung (ZIPS et al. 2012), und funktionelle Tests zur Bestimmung der zellulären Strahlenempfindlichkeit (MENEGAKIS et al. 2015a, b). Da die Strahlenempfindlichkeit von Tumoren multifaktoriell bestimmt ist, besteht eine wesentliche Herausforderung in der Entwicklung und Validierung von multifaktoriellen Entscheidungshilfen für die Verschreibung individualisierter Dosiskonzepte. Innovative Studienkonzepte und große Forschungsverbünde sind notwendig, um belastbare Evidenz im Rahmen von klinischen Studien zu schaffen.

3. Neue Kombinationspartner für die Strahlentherapie

Neue Biotechnologien zur Entdeckung von medikamentös angreifbaren Resistenzmechanismen und die Entwicklung neuer zielgerichteter Medikamente besitzen ein enormes Potenzial zur Verbesserung der Tumorthherapie im Kontext der Radioonkologie. Beispiele hierfür sind Substanzen, die zu einer Normalisierung des Tumormikromilieus führen, theranostische Therapien und die Immuntherapie. Neue Substanzen, wie Inhibitoren des Mitochondrienkomplexes, führen zu einer Abnahme der Tumorphoxie und einer besseren lokalen Tumorkontrolle nach Einzeldosisbestrahlung oder fraktionierter Bestrahlung (HELBIG et al. 2014a, b). Theranostische Ansätze mit markierten Antikörpern können zum einen Tumoren identifizieren, die das entsprechende Antigen exprimieren und den markierten Antikörper anreichern, und zum anderen über Bindung des gleichen Antikörpers an therapeutisch wirksame Radionuklide eine zusätzliche interne Strahlendosis in den Tumor transportieren. Präklinische Studien zur Radionuklidmarkierung eines monoklonalen Antikörpers gegen den *Epidermal-Growth-Factor* (EGF)-Rezeptor zeigen eine deutliche Steigerung der lokalen Tumorkontrolle nach externer Strahlentherapie (KOI et al. 2014). Ein besonders interessantes Feld der aktuellen Tumorforschung ergibt sich aus der Kombination der immunogenen Wirkung der Strahlentherapie mit neuen Medikamenten zur Hemmung der Inhibitoren der körpereigenen Immunantwort. Dabei stehen insbesondere therapeutische Effekte außerhalb des Hochdosisbereichs der Bestrahlung, sogenannte abkopale Therapieeffekte, im Zentrum des Interesses. Erste präklinische Untersuchungen und klinische Beobachtungen deuten darauf hin, dass dieses Therapieprinzip durch räumliche Kooperation zu einer Verbesserung der Strahlentherapie führen könnte (TOPALIAN et al. 2015, TWYMAN-SAINT et al. 2015, SCHUMACHER und SCHREIBER 2015).

Literatur

- APPELT, A. L., PLØEN, J., HARLING, H., JENSEN, F. S., JENSEN, L. H., JØRGENSEN, J. C., LINDEBJERG, J., RAFAELSEN, S. R., and JAKOBSEN, A.: High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 16/8, 919–927 (2015)
- BENTZEN, S. M., HARARI, P. M., and BERNIER, J.: Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *Nature Clin. Pract. Oncol.* 4/3, 172–180 (2007)

- HELBIG, L., KOI, L., BRÜCHNER, K., GURTNER, K., HESS-STUMPP, H., UNTERSCHMANN, K., BAUMANN, M., ZIPS, D., and YAROMINA, A.: BAY 87-2243, a novel inhibitor of hypoxia-induced gene activation, improves local tumor control after fractionated irradiation in a schedule-dependent manner in head and neck human xenografts. *Radiat. Oncol.* 9, 207 (2014a)
- HELBIG, L., KOI, L., BRÜCHNER, K., GURTNER, K., HESS-STUMPP, H., UNTERSCHMANN, K., PRUSCHY, M., BAUMANN, M., YAROMINA, A., and ZIPS, D.: Hypoxia-inducible factor pathway inhibition resolves tumor hypoxia and improves local tumor control after single-dose irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 88/1, 159–166 (2014b)
- KOI, L., BERGMANN, R., BRÜCHNER, K., PIETZSCH, J., PIETZSCH, H. J., KRAUSE, M., STEINBACH, J., ZIPS, D., and BAUMANN, M.: Radiolabeled anti-EGFR-antibody improves local tumor control after external beam radiotherapy and offers therapeutic potential. *Radiother. Oncol.* 110/2, 362–369 (2014)
- MENEGAKIS, A., DE COLLE, C., YAROMINA, A., HENNINGLOTTER, J., STENZL, A., SCHARPF, M., FEND, F., NOELL, S., TATAGIBA, M., BRUCKER, S., WALLWIENER, D., BOEKE, S., RICARDI, U., BAUMANN, M., and ZIPS, D.: Residual γ H2AX foci after ex vivo irradiation of patient samples with known tumour-type specific differences in radioresponsiveness. *Radiother. Oncol.* 116/3, 480–485 (2015a)
- MENEGAKIS, A., NEUBECK, C. VON, YAROMINA, A., THAMES, H., HERING, S., HENNINGLOTTER, J., SCHARPF, M., NOELL, S., KRAUSE, M., ZIPS, D., and BAUMANN, M.: γ H2AX assay in ex vivo irradiated tumour specimens: A novel method to determine tumour radiation sensitivity in patient-derived material. *Radiother. Oncol.* 116/3, 473–479 (2015b)
- NUTTING, C. M., MORDEN, J. P., HARRINGTON, K. J., URBANO, T. G., BHIDE, S. A., CLARK, C., MILES, E. A., MIAH, A. B., NEWBOLD, K., TANAY, M., ADAB, F., JEFFERIES, S. J., SCRASE, C., YAP, B. K., A'HERN, R. P., SYDENHAM, M. A., EMSON, M., HALL, E., and *PARSPORT Trial Management Group*: Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 12/2, 127–136 (2011)
- SCHUMACHER, T. N., and SCHREIBER, R. D.: Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 348/6230, 69–74 (2015)
- TOPALIAN, S. L., DRAKE, C. G., and PARDOLL, D. M.: Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 27/4, 450–461 (2015)
- TWYMAN-SAINT VICTOR, C., RECH, A. J., MAITY, A., RENGAN, R., PAUKEN, K. E., STELEKATI, E., BENCI, J. L., XU, B., DADA, H., ODORIZZI, P. M., HERATI, R. S., MANSFIELD, K. D., PATSCH, D., AMARAVADI, R. K., SCHUCHTER, L. M., ISHWARAN, H., MICK, R., PRYMA, D. A., XU, X., FELDMAN, M. D., GANGADHAR, T. C., HAHN, S. M., WHERRY, E. J., VONDERHEIDE, R. H., and MINN, A. J.: Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 520/7547, 373–377 (2015)
- ZIPS, D., ZÖPHEL, K., ABOLMAALI, N., PERRIN, R., ABRAMYUK, A., HAASE, R., APPOLD, S., STEINBACH, J., KOTZERKE, J., and BAUMANN, M.: Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiother. Oncol.* 105/1, 21–28 (2012)

Prof. Dr. med. Daniel ZIPS
Universitätsklinik für Radioonkologie
Hoppe-Seyler-Straße 3
72074 Tübingen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 7071 2982165
Fax: +49 7071 295051
E-Mail: Daniel.zips@med.uni-tuebingen.de
E-Mail: RoInfo@med.uni-tuebingen.de

Moderne Radiotherapie und ihre interdisziplinäre Lotsenfunktion in der multimodalen Onkologie

Claus RÖDEL (Frankfurt/Main)

Mit 3 Abbildungen

Zusammenfassung

Die Radiotherapie ist traditionell eine der wesentlichen Säulen der Onkologie und wird mittlerweile bei über 50 % aller Tumorerkrankungen als präoperative, postoperative oder alleinige Therapieform eingesetzt. Neben unzweifelhaften technischen Fortschritten in Bestrahlungsplanung und -durchführung ist die betont interdisziplinäre Ausrichtung der klinischen Radioonkologie ein Garant für ihre anerkannte Lotsenfunktion im klinischen Alltag, wie sie sich beispielsweise durch ihre Präsenz und Kompetenz als therapeutisches Querschnittsfach in multidisziplinären Tumorboards manifestiert. Prägend ist diesbezüglich auch die Rolle der Radioonkologie als eminent klinisches, insbesondere auch bettenführendes Fachgebiet mit Steuerung von Kombinationstherapien der Radiotherapie mit systemisch wirksamen Substanzen (Chemotherapie, molekular-zielgerichteten Agentien). Als besonderes Verdienst der akademischen Radioonkologie gilt, dass es ihr bei einer Vielzahl von Tumorentitäten gelungen ist, durch *prospektiv-kontrollierte und randomisierte klinische Studien* eine hervorragende wissenschaftliche Datenbasis und Evidenz ihres interdisziplinären Einsatzes im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte zum nachweisbaren Nutzen des Patienten geschaffen zu haben.

Abstract

Radiotherapy traditionally holds a central role in oncology and is nowadays used in more than 50 % of all tumour entities as preoperative, postoperative or definitive treatment. Apart from undoubted technical advances in radiotherapy planning and delivery, it is the particular focus of radiotherapy towards interdisciplinarity that guarantees the radiooncologist a prominent pilot function in daily clinical practice and as a therapeutic cross-link in multidisciplinary tumour boards. Radiooncology has now become a central clinical discipline that guides and performs combination therapies including concurrent protocols of radiotherapy with chemotherapy or molecular-targeted agents both on an out-patient and in-patient basis. It should be regarded as a specific academic merit that radiooncologists were successful in designing and completing a multitude of prospectively-controlled and randomized clinical trials that have created excellent data and evidence for its beneficial use in multimodality treatment approaches for several frequent tumour entities.

1. Radioonkologie als Musterbeispiel für interdisziplinäre Onkologie

Das Fachgebiet der Radioonkologie umfasst ein breites Spektrum von Tumorerkrankungen von Kopf bis Fuß bei Jung bis Alt. Die Radioonkologie ist traditionell eine der wesentlichen Säulen der Onkologie und wird mittlerweile bei über 50 % aller Tumorerkrankungen als präoperative, postoperative oder alleinige Therapieform eingesetzt. Längst werden eine Vielzahl von Tumorerkrankungen nicht mehr nur von einem isolierten Spezialisten, etwa dem Chirurgen, behandelt, sondern gemeinsam im Rahmen von multimodalen und multidisziplinären Konzepten: Moderne Tumorbehandlung ist interdisziplinär und auf den individuellen Patienten ausgerichtet.

Haftete der Strahlentherapie in früheren Jahrzehnten gelegentlich noch der Nimbus eines isolierten „Keller“-Faches mit „Strahlenkanonen“ in „Bunkern“ an, ist dieses Fachgebiet längst zu einem respektierten und integrierten Querschnittsfach „aufgestiegen“ und nimmt im modernen Armamentarium der Krebsbehandlung eine zentrale Rolle ein. So formulierte im Jahre 2012 der ehemalige Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft, der Urologe Lothar WEISSBACH, in einem Artikel im *Deutschen Ärzteblatt* unter dem Titel „Onkologie in Deutschland – Wurden Chancen vertan?“: „Zweifelloos ist es gelungen, in den letzten Jahren anerkannte und in Leitlinien verankerte multimodale Therapiekonzepte durchzusetzen. Dies ist insbesondere der Integration der Radioonkologie zu verdanken.“ (WEISSBACH 2012.)

Moderne Bildgebung und Bestrahlungstechniken (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie [IMRT], Bildgestützte Strahlentherapie [Image-guided Radiation Therapy, IGRT], Stereotaktische Radiotherapie [RT], Radiochirurgie, interventionelle Brachytherapie) – aber auch Erkenntnisse aus Tumor- und Strahlenbiologie – ermöglichen es zunehmend, die Dosisverteilung im Körper optimal an das Tumolvolumen anzupassen. Damit haben sich die Heilungschancen bei einer Vielzahl von Tumoren deutlich verbessert, ohne dass die vormals gefürchteten Nebenwirkungen auftreten. Bei einigen Tumoren lassen sich überdies heute radikale Operationen vermeiden, so dass die Organfunktion und das persönliche Körper- und Erscheinungsbild erhalten bleibt und mutilierende Eingriffe vermieden werden können. Die Radioonkologie arbeitet dabei eng mit anderen Fachdisziplinen zusammen und ist dabei häufig Wegweiser und Lotse für den Patienten, indem sie auch chemotherapeutische, schmerztherapeutische, psychoonkologische und weitere Supportivmaßnahmen selbst durchführt oder koordiniert.

2. Rolle der Radiotherapie im multimodalen Kontext: adjuvant, definitiv, neoadjuvant

Die Radiotherapie kommt als sogenannte adjuvante Therapieform nach erfolgter Operation bei einer Reihe häufiger Tumorerkrankungen zum Einsatz. Klassisches Beispiel ist das Mammakarzinom, bei dem die postoperative Bestrahlung der Brust nach erfolgter brusterhaltender Exzision des tumortragenden Areals unter Vermeidung einer radikalen Entfernung der gesamten Brust (der sogenannten Mastektomie) erfolgt. Dieses organerhaltende Konzept wurde durch große, prospektiv-randomisierte Studien im letzten Drittel des vergangenen Jahrhunderts untersucht und ist mittlerweile fest etablierter Standard der Behandlung dieses häufigsten weiblichen Tumors (VERONESI et al. 1993). Die stadien- und patientenadaptierte Optimierung und Individualisierung der postoperativen Radiotherapie bei Brustkrebs erfolgte dann in der ersten Dekade des 21. Jahrhunderts durch Etablierung unterschiedlicher Fraktionierungsschemata, adaptierter Zielvolumina und externer, interstitieller sowie intraoperativer RT-Techniken (konventionelle Fraktionierung, Hypofraktionierung bis hin zur einmaligen, intraoperativen Radiotherapie, intensitätsmodulierte Radiotherapie mit simultan-integriertem Boost, interstitielle Brachytherapie) (OZYGIT und GULTEKIN 2014).

Als Paradebeispiel für den Erfolg einer definitiven Radiotherapie – also einer alleinigen Bestrahlung ohne zusätzliche Operation – kann ihr zunehmender Einsatz in der Behandlung des häufigsten Tumors des Mannes gelten, nämlich des Prostatakarzinoms. Auch bei dieser Tumorentität konnten durch Einsatz moderner Radiotherapieformen (IMRT, IGRT, interstitielle Brachytherapie, Protonentherapie) die Heilungschancen bei niedrigen Nebenwirkungsraten so stark verbessert werden, dass die Radiotherapie mittlerweile – auch im Rahmen in-

terdisziplinärer S3-Leitlinien – als zur radikalen Prostatektomie zumindest gleichberechtigte Alternative empfohlen wird (WENZ et al. 2010).

Den möglicherweise klinisch wichtigsten und innovativsten Beitrag zu den multimodalen Therapieformen hat die Radioonkologie in den beiden letzten Dekaden durch die Etablierung neoadjuvanter Konzepte erzielt. Die präoperative Radiotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie gilt mittlerweile bei einer Vielzahl von Tumorentitäten als die Standardtherapie, u. a. bei Speiseröhrentumoren, einigen Lungentumoren, den Weichteiltumoren (Sarkome) und anderen. Als eine auch international anerkannte deutsche Studiengruppe unter der Leitung der Radioonkologie gilt in diesem Kontext die *German Rectal Cancer Study Group*, die in den letzten beiden Dekaden durch eine Reihe von prospektiven Therapieoptimierungsstudien die interdisziplinäre neoadjuvante Behandlung des Enddarmtumors entscheidend mitprägen konnte.

3. Klinische Studien zur multimodalen Behandlung unter Federführung der Radiotherapie am Beispiel des Rektumkarzinoms

Unter Beteiligung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO), der Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO) und der Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft konnten in den vergangenen 20 Jahren – dank auch der Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe – mehrere prospektiv randomisierte Studien beim lokal-fortgeschrittenen Rektumkarzinom durchgeführt werden, die unter der Abbeviation CAO/ARO/AIO-Studien international bekannt und anerkannt sind (Abb. 1). Diese Studien führten beispielsweise im Jahre 2004 zu einer weltweiten Veränderung des Therapiestandards beim Rektumkarzinom durch Etablierung der neoadjuvanten an Stelle der adjuvanten

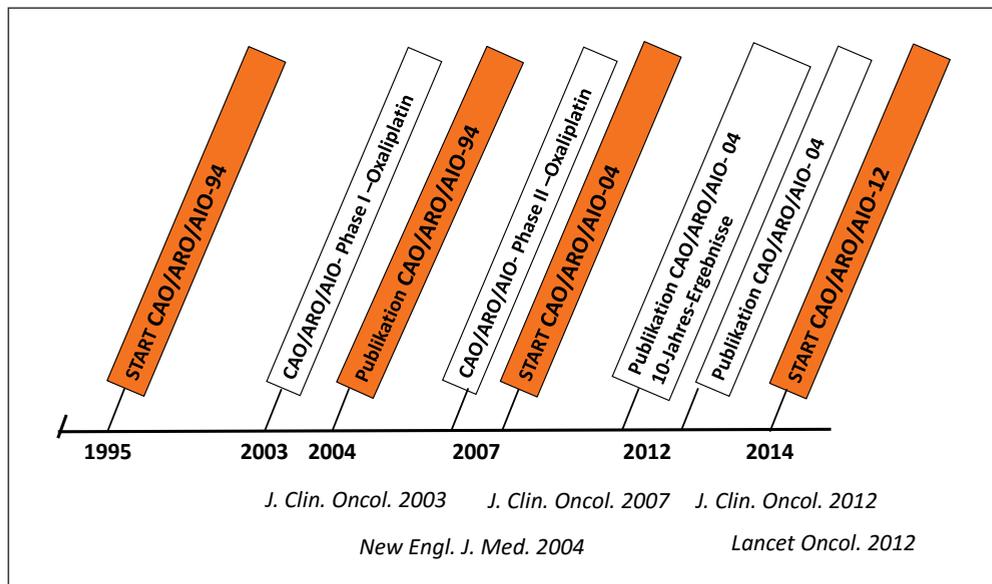


Abb. 1 Studiengeneration der *German Rectal Cancer Study Group* zur multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms mit konsekutiv aufeinander aufbauenden CAO/ARO/AIO-Studien der Phase I bis III.

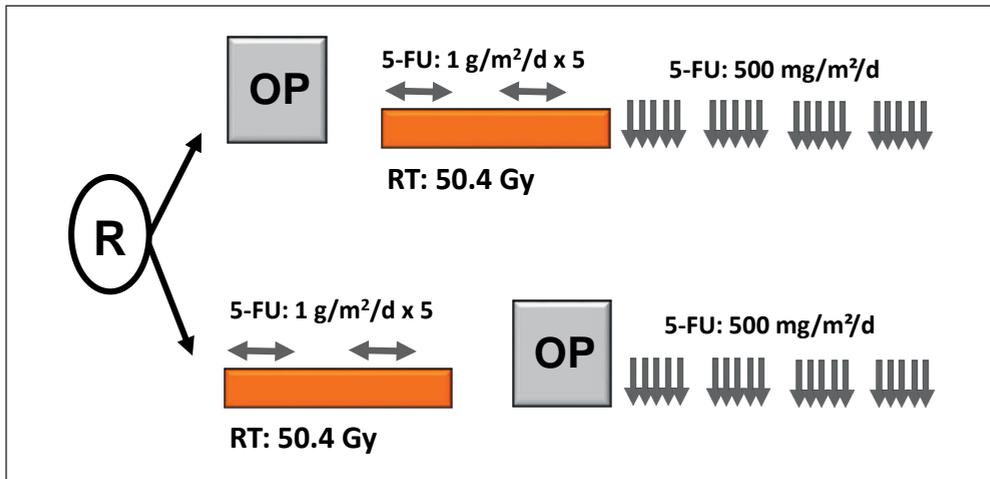


Abb. 2 Design der randomisierten Phase-III-Studie CAO/ARO/AIO-94 zur präoperativen *versus* postoperativen Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Diese Studie führte weltweit zur Etablierung eines neuen Therapiestandards im Sinne einer neoadjuvanten Therapie.

Radiochemotherapie (Abb. 2) (SAUER 2004). Wesentliche Vorteile einer solchen präoperativen Therapie sind u. a.:

- die bessere Wirksamkeit der Radio- und Chemotherapie durch die operativ noch nicht kompromittierte Gefäßsituation (bessere Perfusion mit dem Chemotherapeutikum, bessere Sauerstoffversorgung, damit höhere Radiosensibilität);
- die radiochemotherapie-induzierte Tumorregression (*Downsizing, Downstaging*) mit nachfolgender Verbesserung der Operabilität (Steigerung der R0-Resektionsrate, Erhalt des Schließmuskels und Vermeidung eines dauerhaften künstlichen Ausganges) (Abb. 3);
- die geringere akute und chronische Toxizität;
- die verbesserte Compliance (Durchführbarkeit) der Radiochemotherapie vor Operation anstatt nach einer Operation.

Weitere Studien dieser Gruppe untersuchten im Folgenden die Kombination der neoadjuvanten Radiotherapie mit neuen Chemotherapeutika (in diesem Fall 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin) (RÖDEL et al. 2015) sowie auch molekular-zielgerichteten Substanzen (in diesem Fall Cetuximab) (WEISS et al. 2010). So konnte durch die enge Kooperation der drei Fachgesellschaften (CAO/ARO/AIO) eine Studiengeneration von Phase-I- bis -III-Studien inauguriert und erfolgreich durchgeführt werden, die die interdisziplinäre Behandlung dieser häufigen Tumorentität nachweisbar verbesserte.

4. Zukunftsperspektiven der Radiotherapie als klinisches Fach im interdisziplinären Kontext

Neben unzweifelhaften technischen Fortschritten in Bestrahlungsplanung und Bestrahlungsdurchführung (IMRT, IGRT, Stereotaktische RT, Partikeltherapie) war und ist die

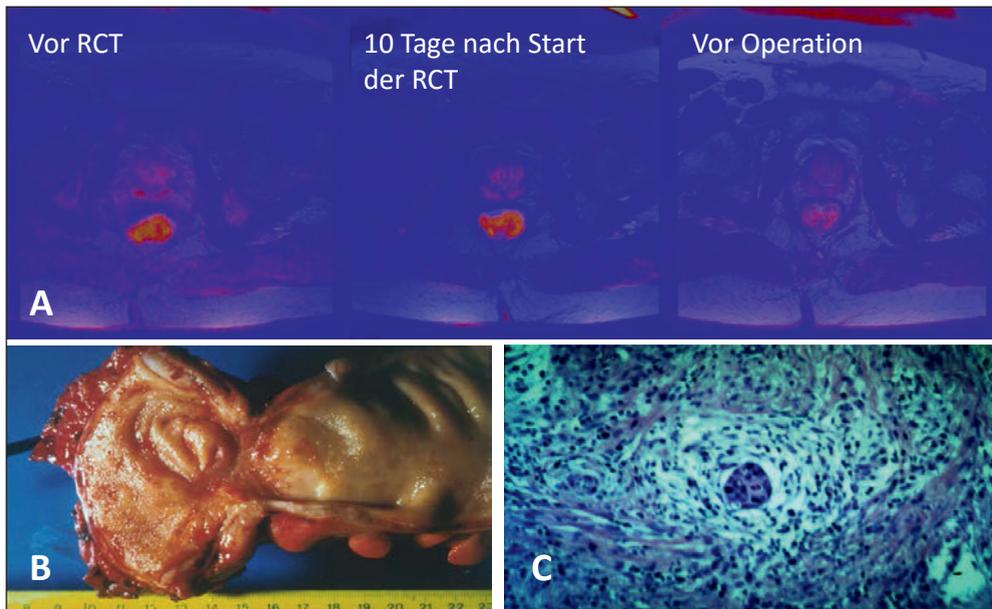


Abb. 3 (A) Bildgebend mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellte Tumorregression während und nach neoadjuvanter Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. (B) Narbenbildung eines Tumors mit kompletter Tumorregression. (C) Histopathologisch nachgewiesene Fibrose nach Radiochemotherapie mit im Zentrum noch vorhandener Insel vitaler Tumorzellen.

betont interdisziplinäre Ausrichtung der klinischen Radioonkologie, wie sie sich beispielsweise durch ihre Präsenz und Kompetenz als therapeutisches Querschnittsfach in multidisziplinären Tumorboards manifestiert, ein Garant für ihre an vielen Standorten anerkannte Lotsenfunktion im klinischen Alltag. Darüber hinaus trägt die akademische Führungsrolle der Radioonkologie im Rahmen einzelner klinischer interdisziplinärer Studiengruppen, aber auch ihr Beitrag zu wissenschaftlich-translationalen Netzwerken wie dem Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) zunehmend dazu bei, dass die Radiotherapie nicht als ein patientenferner „Dienstleister“, sondern als patientenzentrierter „Wegweiser“ wahrgenommen und akzeptiert wird. Als besonders wichtig für die akademische Rolle der Radioonkologie in diesem Kontext darf ihre Verankerung als klinisches, insbesondere auch bettenführendes Fachgebiet gelten. Die häufig so erfolgreiche, unter Umständen aber auch mit spezifischen Nebenwirkungen assoziierte (simultane) Kombination der Radiotherapie mit systemisch wirkenden Substanzen (Chemotherapeutika, molekular-zielgerichteten Substanzen) bedarf der besonderen Expertise und Verantwortlichkeit des klinischen Radioonkologen!

Wie oben genannte Beispiele belegen, kann als besonderes Verdienst der akademischen Radioonkologie der letzten beiden Dekaden gelten, dass es ihr bei einer Vielzahl von Tumor-entitäten gelungen ist, durch *prospektiv-kontrollierte und randomisierte klinische Studien* eine hervorragende wissenschaftliche Datenbasis und Evidenz ihres Einsatzes zum nachweisbaren Nutzen des Patienten geschaffen zu haben. Dies ist umso beeindruckender, als die notwendige Finanzierung dieser aufwendigen, prospektiven klinischen Studien überwiegend

im kompetitiven Umfeld akademischer und nicht-industrieller Fördermittel (Deutsche Krebs-hilfe, DFG, BMBF, u. a.) erfolgte.

Insbesondere die universitären Standorte in Deutschland verfügen mittlerweile, wenn auch mit deutlichen regionalen und motivationalen Unterschieden, über eine weitgehend etablierte und funktionierende Studieninfrastruktur (Studienbüros, Studienassistentenpersonal, *study nurses* usw.). Eine verbesserte Koordination der radioonkologischen Studienaktivitäten auf nationaler Ebene, z. B. über die Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), aber auch durch Aktivitäten im Rahmen des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) oder einzelner tumorspezifischer Studiengruppen (z. B. *German Rectal Cancer Study Group*) bleibt gleichwohl ein notwendiges Desiderat. Kritisch ist in diesem Kontext auch zu werten, dass regulatorische Hürden die Durchführung Nicht-Pharmaindustrie-gesponserter Therapieoptimierungsstudien noch immer unnötig erschweren.

Zur zukunftsweisenden Fortentwicklung des therapeutischen Querschnittfaches Radioonkologie im multimodalen Kontext werden meines Erachtens folgende drei Entwicklungsstränge prägend:

- Die zunehmende Aufsplitterung diagnostischer und therapeutischer Algorithmen der multimodalen Onkologie nach klinikopathologischen und molekularen Signaturen wird auf Seiten der Patienten zu einer zunehmenden Fragmentierung in immer kleinere Subgruppen führen (Stichwort „personalisierte Medizin“). Auf Seiten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte wird dem eine zunehmende Subspezialisierung und Ausdifferenzierung von Behandlungskompetenzen korrespondieren. Die Radioonkologie besitzt in diesem von Patienten nicht immer als „persönlich“ wahrgenommenen „personalisierten“ Fragmentierungsfeld aufgrund ihres traditionell weiten Behandlungsspektrums („von Kopf bis Fuß bei Jung bis Alt“) und ihrer Lotsenfunktion im Rahmen multimodaler Kombinationsbehandlungen eine besondere Integrationskompetenz. Voraussetzung hierfür wird allerdings die nicht hintergehbare Verankerung der Radioonkologie als klinisches und bettenführendes Fach sein.
- Die akademisch-klinische Kernkompetenz der Radioonkologie zur Durchführung klassischer Therapieoptimierungsstudien mit Generierung hoher wissenschaftlicher klinischer Evidenz bedarf einer Ergänzung in Richtung der Strukturierung und Finanzierung translationaler Begleitforschung. Die Korrelation prädiktiver und prognostischer Biomarker und Signaturen im Kontext der Generierung klinischer Daten findet häufig noch nicht ausreichend statt oder beruht auf Einzelinitiativen. Positive Entwicklungen sind hier sicher durch Netzwerkitiativen wie das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) zu verzeichnen, eine ausreichende Infrastruktur analog der klinischen Studienkultur ist allerdings flächendeckend unterentwickelt.
- Die klassischen multimodalen Therapiekonzepte der Kombination der Radiotherapie mit zytostatischen oder zytotoxischen Chemotherapeutika werden sich in Richtung einer Kombination mit molekular-zielgerichteten Substanzen, inklusive Immuntherapeutika, verschieben: Neue Interaktionen bieten zugleich Chancen (mehr Heilung) und Risiken (mehr und teils unerwartete Nebenwirkungen) und bedürfen einer sorgfältigen Vigilanz. Prospektiv-kontrollierte Studien der Phasen I–II zur Kombination der Radiotherapie mit diesen neuen Substanzen stehen aber aus unterschiedlichen Gründen (noch) nicht im Fokus der pharmazeutischen Industrie.

Literatur

- OZYIGIT, G., and GULTEKIN, M.: Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. *World J. Clin. Oncol.* 5, 425–439 (2014)
- RÖDEL, C., GRAEVEN, U., FIETKAU, R., HOHENBERGER, W., HOTHORN, T., ARNOLD, D., HOFHEINZ, R. D., GHADIMI, M., WOLFF, H. A., LANG-WELZENBACH, M., RAAB, H. R., WITTEKIND, C., STRÖBEL, P., STAIB, L., WILHELM, M., GRABENBAUER, G. G., HOFFMANN, H., LINDEMANN, F., SCHLENSKA-LANGE, A., FOLPRECHT, G., SAUER, R., LIERSCH, T., and *German Rectal Cancer Study Group*: Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer: The German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3. *Lancet Oncol.* 16, 979–989 (2015)
- SAUER, R., BECKER, H., HOHENBERGER, W., RÖDEL, C., WITTEKIND, C., FIETKAU, R., MARTUS, P., TSCHMELITSCH, J., HAGER, E., HESS, C. F., KARSTENS, J. H., LIERSCH, T., SCHMIDBERGER, H., RAAB, R., and *German Rectal Cancer Study Group*: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *New Engl. J. Med.* 351, 1731–1740 (2004)
- VERONESI, U., LUINI, A., DEL VECCHIO, M., GRECO, M., GALIMBERTI, V., MERSON, M., RILKE, F., SACCHINI, V., SACCOZZI, R., SAVIO, T., et al.: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *New Engl. J. Med.* 328, 1587–1591 (1993)
- WEISS, C., ARNOLD, D., DELLAS, K., LIERSCH, T., HIPPEL, M., FIETKAU, R., SAUER, R., HINKE, A., and RÖDEL, C.: Preoperative radiotherapy with capecitabine and oxaliplatin with or without cetuximab: A pooled analysis of three prospective phase I-II trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78, 472–478 (2010)
- WEISSBACH, L.: Onkologie in Deutschland – Wurden Chancen vertan? *Dt. Ärztebl.* 109A, 316–320 (2012)
- WENZ, F., MARTIN, T., BÖHMER, D., MARTENS, S., SEDLMAYER, F., WIRTH, M., MILLER, K., HEIDENREICH, A., SCHRADER, M., HINKELBEIN, W., and WIEGEL, T.: The German S3 guideline prostate cancer: aspects for the radiation oncologist. *Strahlenther. Onkol.* 186, 531–534 (2010)

Prof. Dr. med. Claus RÖDEL
Klinik für Strahlentherapie
Goethe-Universität Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 69 63015130
Fax: +49 69 63015091
E-Mail: claus.roedel@kgu.de

Wissenschaftsakademien im Zeitalter der Ideologien

Politische Umbrüche – wissenschaftliche Herausforderungen – institutionelle Anpassungen

Acta Historica Leopoldina Nr. 64

Herausgegeben von: Rüdiger VOM BRUCH (Berlin), Sybille GERSTENGARBE (Halle/Saale),
Jens THIEL (Berlin) und Simon RENKERT (Berlin)

(2014, 507 Seiten, 12 Abbildungen, 3 Tabellen, 27,95 Euro, ISBN: 978-3-8047-3243-8)

Zu den angesehensten wissenschaftlichen Einrichtungen gehören die Akademien der Wissenschaften. Sie wurden in besonderer Weise in die verschiedenen politischen Umbruchprozesse in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts hineingezogen. Obwohl die Akademien von einer konservativen Grundtendenz mit wenig Hang zu Veränderung gekennzeichnet waren, veränderten sich die Einflussmöglichkeiten und das Institutionengefüge. Neben den deutschen Wissenschaftsakademien werden hier auch die Akademien in Österreich und Polen sowie die vielfältige Akademienlandschaft Skandinaviens untersucht. Der Band beschreibt außerdem Innovationsprozesse, etwa die Etablierung der Vertreter neuer Fächer, und den Umgang mit den Erwartungen der Öffentlichkeit. Einen besonderen Schwerpunkt bilden die Jahre der Weimarer Republik und des nationalsozialistischen Regimes in Deutschland. Hier wird der Wandel der Führungsprinzipien am Beispiel der Akademiepräsidenten ausführlich dargestellt und der unwürdige Umgang der Akademien mit ihren jüdischen Mitgliedern aufgearbeitet. Eine weitere Perspektive liefert die Analyse des Wirkens von Akademiemitgliedern, die während der Zeit der NS-Herrschaft und des Zweiten Weltkriegs in Verbrechen verwickelt waren.

Strahlentherapie bei Prostatakarzinom: Neue Methoden zur Tumordetektion

Constantinos ZAMBOGLOU und Anca-Ligia GROSU (Freiburg i. Br.)

Mit 4 Abbildungen

Zusammenfassung

Die Strahlentherapie bei primären und rezidierten Prostatakarzinom ist eine wichtige Therapiealternative zur Operation. Je höher die applizierte Strahlendosis, desto höher sind die Chancen auf eine lokale Tumorkontrolle. Eine beliebige Dosiserhöhung auf die gesamte Prostata ist aber auf Grund der Nebenwirkungen im Normalgewebe nicht möglich. Somit stellt die präzise fokussierte Strahlentherapie auf dominante intraprostatiche Läsionen (DIPL) eine alternative Therapieoption mit hoher Tumorkontrolle und gutem Nebenwirkungsprofil dar. Die exakte Konturierung der DIPL mittels prätherapeutischer Bildgebung ist essentiell für den Therapieerfolg. Erste Studien nutzten multiparametrische Magnetresonanztomographie (MRT) zur DIPL-Konturierung und konnten vielversprechende Ergebnisse zeigen. PSMA-Positronenemissionstomographie (PET)/Computertomographie (CT) ist eine alternative Bildgebungsmodalität zur MRT und könnte zusätzliche Informationen über DIPL generieren. Beide Bildgebungsmodalitäten weisen teilweise kongruente und teilweise diskrepante Ergebnisse in der DIPL-Definierung aus. Eine abschließende Beurteilung, welche der beiden Bildgebungen in welchem Patientenkollektiv überlegen ist, ist aktuell nicht möglich. Eine exakte Korrelation von MRT und PSMA-PET/CT mit den histopathologischen Daten (Referenz) ist zwingend notwendig. Hierzu wurde eine neue Methodik zur Koregistrierung der histopathologischen Schnitte und PET/CT-Daten entwickelt. Diese dient als Basis für Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Bildgebenden Verfahren (PET, MRT, CT usw.) und der Histologie bei Prostatakarzinom. Des Weiteren werden verschiedene MRT- und PET-Konturierungsalgorithmen entwickelt, um eine automatische Zielvolumendefinierung von DIPL mittels PET zu gewährleisten.

Abstract

Radiation therapy is a well-established treatment option in primary and recurrent prostate cancer. Local tumor control correlates with delivered radiation dose. Arbitrary dose escalation on the whole prostatic gland is not feasible due to toxicity in bladder and rectum. Thus, a focal dose escalation on dominant intraprostatic lesions (DIPL) may provide a powerful tool to achieve high tumor control rates with a low toxicity profile. Exact delineation of DIPL is an essential requirement for therapeutic success. First studies used multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) for DIPL-delineation showing promising results. PSMA-Positron Emission Tomography (PET)/Computer Tomography (CT) may offer additional information in DIPL-delineation compared to MRI. In moiety of patients MRI and PET reveal concordant results, whereas in other half of patients unequal findings are observed. PSMA-PET/CT may have a role in radiation treatment planning, although correlation studies of PET and MRI images with histopathology are necessary. We showed a new methodology for coregistration of histopathological specimen and MRI and PET/CT-data. This coregistration serves as the origin for exact validation studies of PSMA-PET/CT and MRI. Furthermore, we evaluate different algorithms for automatical dose-definition based on PSMA-PET/CT.

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom stellt mit 27 % den häufigsten bösartigen Tumor des Mannes dar (MENEGAUX et al. 2014). Ein Anstieg des „Prostataspezifischen Antigens“ (PSA) als spezifi-

So entstand das Konzept der **Strahlentherapie mit fokaler Dosisescalation** auf DIPL. Erste klinische Studien konnten die Durchführbarkeit einer Dosisescalation auf DIPL in der primären und der rezidierten Situation zeigen. Die Konturierung der DIPL erfolgte experimentell mittels multiparametrischer MRT (FONTEYNE et al. 2008, LIPS et al. 2011, PETERS et al. 2014).

Sowohl in der Primärdiagnostik als auch in der Rezidivsituation liefert keines der klinisch routinemäßig durchgeführten bildgebenden Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Transrektaler Ultraschall (TRUS), $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -Cholin-Positronenemissionstomographie/CT (PET/CT) als auch die Knochenszintigraphie ausreichend verlässliche Informationen bezüglich der lokalen Tumormasse in der Prostata und dem Vorhandensein von Metastasen.

Neue, radioaktiv markierte Liganden, welche das Prostataspezifische Membranantigen (^{68}Ga -HBED-CC-PSMA, EDER et al. 2014) auf Prostatakarzinomzellen detektieren, zeigten in ersten präklinischen und klinischen Untersuchungen sehr gute Ergebnisse.

PSMA wird nahezu von allen Prostatakarzinomen unterschiedlicher Stadien exprimiert und besitzt eine sehr hohe Spezifität mit bis zu 94,5%. Die Expression von PSMA scheint mit der Aggressivität der Prostatakarzinomzellen anzusteigen (MHAWECH-FAUCEGLIA et al. 2007). Erste positive Erfahrungen zur Verwendung dieses Tracers bei Patienten mit primärem Prostatakarzinom und Prostatakarzinomrezidiv liegen inzwischen vor. Erste, präliminäre Arbeiten zeigten, dass insbesondere im Vergleich zu $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT (Rezidivsituation) und zu multiparametrischem MRT (Primärsituation) PSMA-PET/CT überlegen sein könnte (AFSHAR-OROMIEH et al. 2015, EIBER et al. 2015, ROWE et al. 2015).

Eine zielgerichtete, fokale Dosiserhöhung auf DIPL könnte einen vielversprechenderen Ansatz für eine nebenwirkungsarme und zeitgleich effektivere Strahlentherapie bei Prostatakarzinom darstellen. Eine entscheidende Fragestellung ist, mit welcher Bildgebungsmodalität eine Konturierung der DIPL vorgenommen werden soll, um einen größtmöglichen Anteil der Tumormasse in der Prostata zu erfassen. In welchen Patientensubpopulationen das multiparametrische MRT bzw. PSMA-PET/CT ein besseres Ergebnis in der DIPL-Definierung erreicht oder ob sich die beiden Bildgebungsmodalitäten ergänzen, ist eine wichtige Weichenstellung für eine zielgerichtete Strahlentherapie. Des Weiteren könnten Algorithmen eine automatische DIPL-Konturierung (*dose painting*) ermöglichen und somit reproduzierbare und objektive Ergebnisse ermöglichen.

2. Aktuelle Forschung am Universitätsklinikum Freiburg

Die Klinik für Strahlenheilkunde, zusammen mit den Kliniken für Nuklearmedizin, Radiologie und Urologie, des Universitätsklinikums Freiburg hat sich als Ziel gesetzt, die Diagnostik und die Behandlungsmodalitäten der Patienten mit Prostatakarzinom zu verbessern. In diesem Sinne wurden Forschungsprojekte definiert, deren Ziel die Entwicklung und Integration von neuen bildgebenden Verfahren in die Planung und das Monitoring der Strahlentherapie ist. Ein wichtiges Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Wertigkeit von neuen PET-Tracern (^{68}Ga -HBED-CC-PSMA, Cholin, Bombesin usw.) und dem Einsatz der 3-Tesla-MRT für die Zielvolumendefinition zur Präzisionsstrahlentherapie. Des Weiteren, im Rahmen einer Kooperation mit der *Ohio State University*, Columbus (OH, USA), evaluieren wir die Rolle der Mikro-RNAs als prognostischer Faktor nach Strahlentherapie.

In einem ersten Schritt wurde in einer retrospektiven Analyse der Unterschied in der DIPL-Delineation zwischen ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA-PET/CT und multiparametrischer MRT untersucht. Bei 22 Patienten mit primärem Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass die Bildgebungen in der Hälfte des Kollektivs/der Läsionen übereinstimmen, wogegen in der anderen Hälfte diskrepante Ergebnisse in der DIPL-Darstellung vorlagen.

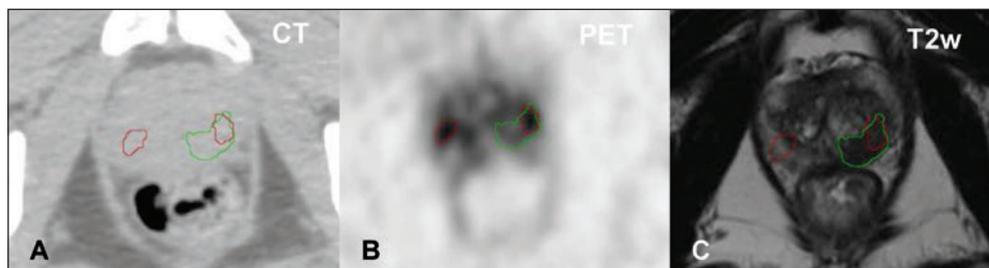


Abb. 2 (A), (B): Im PSMA-PET/CT konnten bilateral zwei Herde befundet werden (*rot*). (C): Dagegen zeigte die MRT-Bildgebung einen Herd im linken Prostatalappen an (T2-Wichtung, *grün*). In einer trans-rektalen Biopsie konnten in beiden Prostatalappen Prostatakarzinome beschrieben werden.

Klinische Parameter wie der PSA-Wert im Serum und der Gleason-Score zeigten in der univariaten, statistischen Analyse einen Einfluss auf die Übereinstimmung der beiden Bildgebungen. In der multivariaten Analyse konnten keine Signifikanzen gezeigt werden.

Interessanterweise hatte eine Dosisescalation auf das PSMA-PET/CT-basierte DIPL-Volumen eine höhere Abdeckung des MRT-basierten DIPL-Volumens ergeben als umgekehrt (78 % versus 50 %). Eine mögliche Erklärung war das größere Volumen der PET-basierten Volumina.

Die Ergebnisse dieser Arbeit machten deutlich, dass eine genaue Evaluation der Bildgebungen nur mit Vergleich zur Referenz, nämlich der Tumormasse im histopathologischen Operationspräparat, möglich ist. So wurde im nächsten Schritt eine neue Methodik zur Koregistrierung und Auswertung von histopathologischen Informationen und PET/CT entwickelt. Diese ermöglicht einen pixelweisen Vergleich von histopathologischem Gewebe und PET/CT-Daten. Somit konnten neue Einblicke in die Wertigkeit von PSMA-PET/CT gewonnen werden. Des Weiteren werden zurzeit verschiedene Algorithmen zur automatisierten Zielvolumendefinition von DIPL auf Basis der PSMA-PET/CT-Bilder verglichen.

In Kooperation mit der Urologischen, Nuklearmedizinischen und Radiologischen Klinik wurde eine Methode der PET/CT-gesteuerten, trans-perinealen Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom entwickelt. In einer ersten Pilotstudie konnte eine hohe Tumordetektionsrate beschrieben werden, mit vergleichbaren Ergebnissen zur MRT-gesteuerten Biopsie. Der Vorteil einer PET-gesteuerten Biopsie könnte in einem möglichen PET-Signal-Schwellenwert liegen, der mit hoher Wahrscheinlichkeit voraussagen könnte, ob eine Biopsie positiv auf Prostatakarzinom sein wird.

Des Weiteren wird mittels PET/CT der gesamte Körper dargestellt und im Gegensatz zum MRT eine Detektion von Lymphknoten- und Knochenmetastasen außerhalb des Beckens ermöglicht.

Die gewonnenen Erkenntnisse wurden in die Therapieplanung implementiert. So wurde beispielsweise am Anfang des Jahres ein Patient mit rezidiviertem Prostatakarzinom mit einer

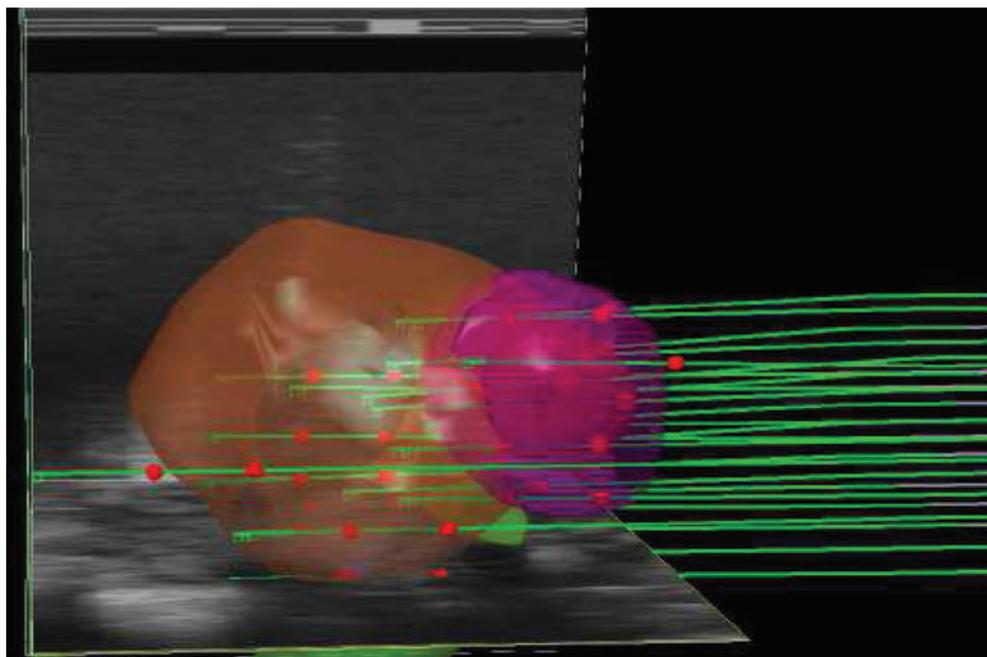


Abb. 3 Darstellung der Biopsienadeln (*grün*) nach PET/CT-gesteuerter Biopsie der Prostata. Die Tumormasse wurde anhand der PET/CT-Information konturiert (*rosa*). Anschließend erfolgte die Fusion der CT-Daten mit dem Echtzeit-Ultraschallbild (transrektaler Ultraschall, *orange*), so dass eine zielgeführte Biopsie möglich war.

neuen Methode behandelt: fokale Hochdosis-Brachytherapie (HDR-BT) auf ein Additionsvolumen zwischen MRT- und PET/CT-Fusionsbildgebung. In einer zielgesteuerten Biopsie konnte nur in den MRT- und PET/CT-positiven Arealen Tumorgewebe befundet werden. Daraufhin erfolgte eine fokale Einzeitbestrahlung auf das Fusionsvolumen mit 18 Gy. Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnten keine Akut- und Spätnebenwirkungen diagnostiziert werden, und der Patient ist tumorfrei (PSA-Wert).

3. Ausblick

Die modernen Strahlentherapietechniken erlauben eine millimetergenaue Dosisapplikation auf den Tumor unter steilem Abfall der Dosis im Normalgewebe. Eine abschließende Untersuchung, welche Bestrahlungstechnik eine effizientere Dosisescalation auf DIPL ermöglicht, steht bislang aus. Gleichwohl sind die technischen Möglichkeiten in der Applikation der Bestrahlungsdosis bereits ausgereift genug, um eine fokale Radiotherapie in der Prostata zu ermöglichen.

Wir gehen davon aus, dass in naher Zukunft die Bildgebung entscheidend in der Realisierung einer fokalen Dosisapplikation auf DIPLs beitragen wird. Ob eine Fusionsbildgebung zwischen PET/CT und MRT oder eine der beiden Bildgebungsmodalitäten allein bessere Ergebnisse in der DIPL-Detektion liefert, wird sicherlich in den nächsten Jahren beantwortet

werden. Eine interessante Alternative stellen integrierte PET/MRT-Systeme dar, in denen die MRT- und PET-Bildgebungen simultan erfolgen. So konnten erste Studien mit PSMA-PET/MRT vielversprechende Ergebnisse zeigen (AFSHAR-OROMIEH et al. 2014, EIBER et al. 2014). Die objektive Quantifizierung der Traceranreicherung im Tumor mittels *Standardized Uptake Value* (SUV) könnte ein potenzieller Vorteil der PSMA-PET-Technik sein. So konnte zum Beispiel für Lungentumore gezeigt werden, dass Patienten mit hohen SUV-Werten vor und nach der Therapie eine schlechtere Prognose haben (ERASMUS et al. 2009). Somit könnten die SUV-Werte des PSMA-PET Hinweise auf die Prognose des Patienten generieren und gegebenenfalls die Therapieplanung beeinflussen.

Der Vorteil in der fokalen Dosisescalation auf DIPL liegt in einer potenziell höheren Tumorkontrolle unter Reduktion der Toxizität. Insbesondere in Hinblick auf den demographischen Wandel in unserer Gesellschaft wird die Therapie des Prostatakarzinoms, als Tumor des Alters, eine wichtige Rolle einnehmen. Auf Grund von Komorbiditäten könnte ein steigender Anteil an Patienten inoperabel sein. Somit wären nebenwirkungsarme Therapieformen mit effektiver Tumorkontrolle eine attraktive Alternative. Im Rahmen der individualisierten Medizin ist ein differenziertes Vorgehen in der Therapieplanung notwendig.

So könnten höchstwahrscheinlich biologische Marker (Proteine, RNA usw.) im Serum oder Urin schon vor der Therapie einen Hinweis auf den möglichen Therapieerfolg geben (BELL et al. 2015).

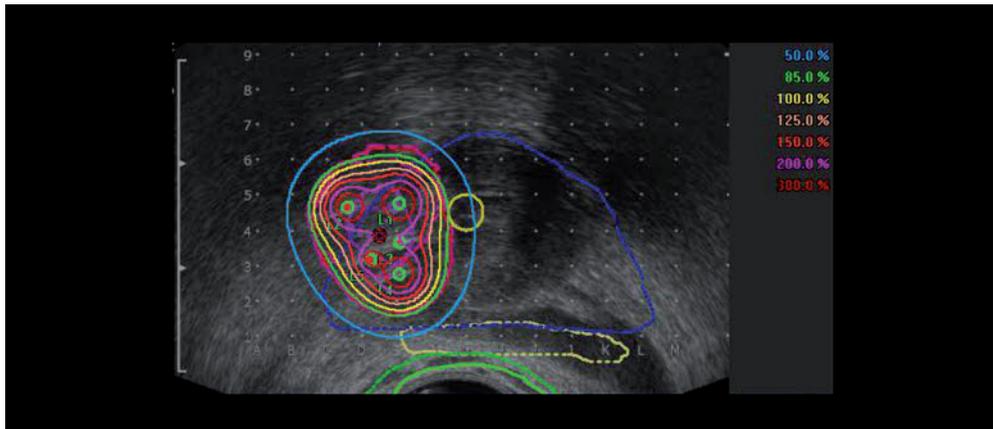


Abb. 4 Fokale Hochdosis-Brachytherapie (HDR-BT) auf ein Prostatakarzinomrezidiv. Das Zielvolumen wurde mittels MRT- und PSMA-PET/CT-Fusionsbildgebung definiert. Die gelbe Linie beschreibt die 100%-Isodose (18 Gy) auf dem Rand des Zielvolumens. Die Kapsel der Prostata ist blau dargestellt und der Harnleiter (Urethra) gelb.

In Kombination mit modernen Bildgebungstechniken wäre somit eine auf die persönlichen Bedürfnisse und biologischen Voraussetzungen des Patienten adaptierte Therapie möglich.

Dank

Diese Arbeit stellt eine kurze Zusammenfassung der Forschungsaktivitäten im Bereich der multimodalen Bildgebung und der Therapie des Prostatakarzinoms am Universitätsklinikum Freiburg dar. Die Klinik für Strahlenheilkunde befindet sich hierbei in enger Kooperation mit der Klinik für Urologie (Direktor Prof. Dr. U. WETTERAUER), der Klinik

für Nuklearmedizin (Direktor Prof. Dr. P. MEYER) und der Klinik für Radiologie (Direktor Prof. Dr. M. LANGER) sowie dem *Department of Radiation Oncology* der *Ohio State University*, Columbus (OH, USA) (Direktor Arnab CHAKRAVARTI).

Literatur

- AFSHAR-OROMIEH, A., AVTZI, E., GIESEL, F. L., HOLLAND-LETZ, T., LINHART, H. G., EDER, M., EISENHUT, M., BOXLER, S., HADASCHIK, B. A., KRATOCHWIL, C., WEICHERT, W., KOPKA, K., DEBUS, J., and HABERKORN, U.: The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 197–209 (2015)
- AFSHAR-OROMIEH, A., HABERKORN, U., SCHLEMMER, H. P., FENCHEL, M., EDER, M., EISENHUT, M., HADASCHIK, B. A., KOPP-SCHNEIDER, A., and ROTHKE, M.: Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 887–897 (2014)
- ANASTASIADIS, A. G., LICHY, M. P., NAGELE, U., KUCZYK, M. A., MERSEBURGER, A. S., HENNENLOTTER, J., CORVIN, S., SIEVERT, K. D., CLAUSSEN, C. D., STENZL, A., and SCHLEMMER, H. P.: MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *Eur. Urol.* 50, 738–748; discussion 748–739 (2006)
- BELL, E. H., KIRSTE, S., FLEMING, J. L., STEGMAIER, P., DRENDEL, V., MO, X., LING, S., FABIAN, D., MANRING, I., JILG, C. A., SCHULTZE-SEEMANN, W., McNULTY, M., ZYNGER, D. L., MARTIN, D., WHITE, J., WERNER, M., GROSU, A. L., and CHAKRAVARTI, A.: A novel miRNA-based predictive model for biochemical failure following post-prostatectomy salvage radiation therapy. *PLOS ONE* 10, e0118745 (2015)
- BOTT, S. R., AHMED, H. U., HINDLEY, R. G., ABDUL-RAHMAN, A., FREEMAN, A., and EMBERTON, M.: The index lesion and focal therapy: an analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. *BJU International* 106, 1607–1611 (2010)
- CELLINI, N., MORGANTI, A. G., MATTIUCCI, G. C., VALENTINI, V., LEONE, M., LUZI, S., MANFREDI, R., DINAPOLI, N., DIGESU, C., and SMANIOTTO, D.: Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 53, 595–599 (2002)
- CRAWFORD, E. D., STONE, N. N., YU, E. Y., KOO, P. J., FREEDLAND, S. J., SLOVIN, S. F., GOMELLA, L. G., BERGER, E. R., KEANE, T. E., SIEBER, P., SHORE, N. D., and PETRYLAK, D. P.: Prostate cancer radiographic assessments for detection of advanced recurrence: challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 83, 664–669 (2014)
- EDER, M., NEELS, O., MULLER, M., BAUDER-WUST, U., REMDE, Y., SCHAFFER, M., HENNRICH, U., EISENHUT, M., AFSHAR-OROMIEH, A., HABERKORN, U., and KOPKA, K.: Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A new PET tracer for imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals* 7, 779–796 (2014)
- EIBER, M., MAURER, T., SOUVATZOGLOU, M., BEER, A. J., RUFFANI, A., HALLER, B., GRANER, F. P., KUBLER, H., HABERHORN, U., EISENHUT, M., WESTER, H. J., GSCHWEND, J. E., and SCHWAIGER, M.: Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 56, 668–674 (2015)
- EIBER, M., NEKOLLA, S. G., MAURER, T., WEIRICH, G., WESTER, H. J., and SCHWAIGER, M.: Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer. *Abdom. Imaging* 40/6, 1769–1771 (2014)
- ERASMUS, J. J., ROHREN, E., and SWISHER, S. G.: Prognosis and reevaluation of lung cancer by positron emission tomography imaging. *Proc. Amer. Thoracic Soc.* 6, 171–179 (2009)
- FONTENEYNE, V., VILLEIRS, G., SPELEERS, B., DE NEVE, W., DE WAGTER, C., LUMEN, N., and DE MEERLEER, G.: Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 72, 799–807 (2008)
- GROSU, A.-L., WEIRICH, G., WENDL, C., PROKIC, V., KIRSTE, S., GEINITZ, H., SOUVATZOGLOU, M., GSCHWEND, J. E., SCHWAIGER, M., MOLLS, M., WEBER, W. A., TREIBER, U., and KRAUSE, B. J.: ¹¹C-Choline PET/pathology image coregistration in primary localized prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 2242–2248 (2014)
- HEIDENREICH, A., BASTIAN, P. J., BELLMUNT, J., BOLLA, M., JONIAU, S., VAN DER KWAST, T., MASON, M., MATVEEV, V., WIEGEL, T., ZATTONI, F., MOTTET, N., and *European Association of Urology*: EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur. Urol.* 65, 124–137 (2014)

- JILG, C. A., SCHULTZE-SEEMANN, W., DRENDEL, V., VACH, W., WIESER, G., KRAUSS, T., JANDAUSCH, A., HOLZ, S., HENNE, K., RESKE, S. N., GROSU, A.-L., WEBER, W. A., and RISCHKE, H. C.: Detection of lymph node metastasis in patients with nodal prostate cancer relapse using $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choline positron emission tomography/computerized tomography. *J. Urol.* *192*, 103–110 (2014)
- LIPS, I. M., VAN DER HEIDE, U. A., HAUSTERMANS, K., VAN LIN, E. N., POS, F., FRANKEN, S. P., KOTTE, A. N., VAN GILS, C. H., and VAN VULPEN, M.: Single blind randomized phase III trial to investigate the benefit of a focal lesion ablative microboost in prostate cancer (FLAME-trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* *12*, 255 (2011)
- MENEGAUX, F., ANGER, A., RANDRIANASOLO, H., MULOT, C., LAURENT-PUIG, P., IBORRA, F., BRINGER, J. P., LEIZOUR, B., THURET, R., LAMY, P. J., REBILLARD, X., TRETARRE, B., and GROUP, E. S.: Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. *BMC Cancer* *14*, 106 (2014)
- MHAWECH-FAUCEGLIA, P., ZHANG, S., TERRACCIANO, L., SAUTER, G., CHADHURI, A., HERRMANN, F. R., and PENETRANTE, R.: Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* *50*, 472–483 (2007)
- PETERS, M., MAENHOUT, M., VAN DER VOORT VAN ZYP, J. R., MOERLAND, M. A., MOMAN, M. R., STEUTEN, L. M., VAN DEURSEN, M. J., and VAN VULPEN, M.: Focal salvage iodine-125 brachytherapy for prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a retrospective study regarding toxicity, biochemical outcome and quality of life. *Radiother. Oncol.* *112*, 77–82 (2014)
- PICCHIO, M., GIOVANNINI, E., and MESSA, C.: The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* *21*, 230–236 (2011)
- ROWE, S. P., GAGE, K. L., FARAJ, S. F., MACURA, K. J., CORNISH, T. C., GONZALEZ-ROIBON, N., GUNER, G., MURNARI, E., PARTIN, A. W., PAVLOVICH, C. P., HAN, M., CARTER, H. B., BIVALACQUA, T. J., BLACKFORD, A., HOLT, D., DANNALS, R. F., NETTO, G. J., LODGE, M. A., MEASE, R. C., POMPER, M. G., and CHO, S. Y.: ^{18}F -DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *J. Nucl. Med.* *56*, 1003–1010 (2015)
- TURKBAY, B., and CHOYKE, P. L.: Multiparametric MRI and prostate cancer diagnosis and risk stratification. *Curr. Opin. Urol.* *22*, 310–315 (2012)
- ZELEFSKY, M. J., CHAN, H., HUNT, M., YAMADA, Y., SHIPPY, A. M., and AMOLS, H.: Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* *176*, 1415–1419 (2006)
- ZELEFSKY, M. J., LEIBEL, S. A., GAUDIN, P. B., KUTCHER, G. J., FLESHNER, N. E., VENKATRAMEN, E. S., REUTER, V. E., FAIR, W. R., LING, C. C., and FUKS, Z.: Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* *41*, 491–500 (1998)

Dr. Constantinos ZAMBOGLOU
Prof. Dr. Anca-Ligia GROSU
Klinik für Strahlenheilkunde
Deutsches Konsortium für
Translationale Krebsforschung (DKTK)
Partnerstandort Freiburg
Universitätsklinikum Freiburg
Robert-Koch-Straße 3
79106 Freiburg i. Br.
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 761 27094610
Fax: +49 761 27094720
E-Mail: constantinos.zamboglou@uniklinik-freiburg.de
anca.grosu@uniklinik-freiburg.de

Radioimmuntherapie

Sven Norbert RESKE (Ulm)

Mit 6 Abbildungen und 1 Tabelle

Zusammenfassung

Immunkonjugate sind spezifisch, hoch effektiv, minimal toxisch und stellen die Grundlage zahlreicher erfolgreicher Tumortherapien dar. Gekoppelt mit therapeutisch wirksamen Radionukliden verbindet sich die immunologisch vermittelte Tumorspezifität und Selektivität mit der hocheffektiven, räumlich eng begrenzten Radiotoxizität zu einem supraadditiven Tumortherapieeffekt bei weitgehender Schonung der Normalgewebe. Bisher haben sich Radioimmunstrategien vorwiegend bei malignen Lymphomen und Leukämien als erfolgreich erwiesen. Die Komplexität dieses Therapieansatzes hat jedoch die verbreitete Anwendung im klinischen Alltag erheblich limitiert. Inzwischen stehen fortentwickelte Immunkonstrukte für *Pretargeting*-Strategien zur Verfügung, bei denen die Gabe von Adressierungsimmunproteinen und von an die Immunoproteine bindenden niedermolekularen Radionuklideffektormolekülen zeitlich um mehrere Stunden versetzt ist. Hierdurch kann die Tumorselektivität erheblich gesteigert werden, sodass auch die Therapie häufiger solider Tumoren erfolgversprechend erscheint. Die Nutzung dieser fortgeschrittenen Strategien der Radioimmuntherapie erfordert einen integrativen Forschungsansatz vernetzter Arbeitsgruppen mit biotechnologischer, radiochemischer, nuklearmedizinischer und hämatoonkologischer Kompetenz, der in Deutschland bisher nur unzureichend realisiert ist.

Abstract

Immunoproteins are highly specific, effective and safe, forming the basis for many successful anticancer therapies. Coupled to therapeutic radionuclides, they combine immune-mediated tumour specificity and selectivity with precisely localized radiation effects to tumour cells while sparing normal tissues. Currently, successful radioimmunotherapies focussed on malignant lymphoma and leukemia. Complexity of this approach, however, prevented its widespread clinical use. Recombinant molecular technologies allowed development of advanced immunoconjugates for tumour pretargeting, where application of immuno-addressing proteins from radionuclide-loaden low molecular effector molecules binding to the immunoproteins is separated by hours. This approach enhanced therapeutic efficiency considerably, so that pretargeted RIT appears promising also in abundantly occurring solid tumours. Development and use of these advanced radioimmunotherapeutic strategies requires the integrated approach of research groups with expertise in biotechnology, radiochemistry, nuclear medicine and radiooncology, currently not fully developed in Germany.

1. Einführung

Die Radioimmuntherapie (RIT) nutzt die hochspezifische Bindung von radiomarkierten Immunproteinen (RI) an tumorassoziierte Zielstrukturen zur selektiven internen Tumorbestrahlung. In Abhängigkeit von den Zerfallseigenschaften des gekoppelten Radioisotops kann die selektive Adressierung von Tumorstrukturen *in vivo* zur Diagnostik mittels planarer Immunszintigraphie oder zur tomographischen Darstellung mittels *Single Photon Emission Tomography* (Immun-SPECT) oder in neuerer Zeit Positronenemissionstomographie (Immun-

PET) zur Diagnose erfolgen. Die szintigraphische Messung der Biokinetik der RI ermöglicht die individuelle Dosimetrie, d.h. die Bestimmung der Strahlenexposition der relevanten Körpergewebe pro applizierte Aktivitätsmenge. Hierdurch kann die „Dosis“ von RI, die mit einem therapeutisch wirksamen Radionuklid gekoppelt sind, prätherapeutisch individuell ermittelt werden. Die Aktivitätsmenge des therapeutisch wirksamen RI ist so bemessen, dass einerseits eine tumorizide Strahlendosis erreicht wird, andererseits jedoch die Bestrahlungseffekte auf die Normalgewebe auf einen gut verträglichen Bereich begrenzt werden.

RI werden als radioaktive Medikamente in steriler, pyrogenfreier Lösung intravenös appliziert. Eine direkte intratumorale oder intrakavitäre Applikation, z. B. in den Pleura-, Peritoneal- oder intrathekalen Raum ist möglich und wirksam. Nach intravenöser Injektion verteilen sich RI mit dem Blutfluss, durch Konvektion und Diffusion im Körper. RI werden an die adressierten tumorassoziierten Zielstrukturen im Vergleich zu den nicht adressierten Geweben präferentiell gebunden. Dies bewirkt die hohe Tumorselektivität der RIT. Die sehr hohe Energiefreisetzung des radioaktiven Zerfalls bewirkt einen starken gewebserstörenden Effekt, der räumlich eng auf den Zerfallsort begrenzt ist. Aufgrund der hohen Energieeffizienz des radioaktiven Zerfalls sind pharmakodynamisch oder immunologisch irrelevante Stoffmengen des radioaktiven Isotops wirksam (LARSON et al. 2015). So werden z. B. für eine tumorizide Strahlendosis von 100 Gy nur ca. 6 pmol pro Gramm des Beta-emittierenden Isotops Y-90 benötigt (LARSON et al. 2015).

Klinisch wird die RIT am häufigsten bei den sehr strahlensensitiven Leukämien und Lymphomen eingesetzt. Solide Tumore sind erheblich strahlenresistenter und benötigen in der Regel die 5- bis 10-fache Strahlendosis zur Induktion eines objektiven Tumoransprechens (LARSON et al. 2015).

In neuerer Zeit wurden fortgeschrittene quantitative Verfahren zur Dosimetrie entwickelt (LARSON et al. 2015, POUGET et al. 2011). Diese erlauben eine gute Abschätzung der Strahlenexposition des Tumor- und des Normalgewebes und hierdurch die prätherapeutische Ermittlung der wirksamen benötigten Aktivitätsmenge der RI. Dieses individualisierte Therapiekonzept erlaubt die Maximierung des Therapieeffektes im Tumorgewebe bei Begrenzung der Strahlenexposition in den Normalgeweben auf einen gut tolerablen Bereich. Dieser innovative theranostische Ansatz wird durch den Einsatz identischer Immunproteine für Diagnostik, Dosimetrie und Therapie ermöglicht. Es werden lediglich unterschiedliche Radioisotope für Diagnostik oder Therapie an identische RI gekoppelt.

Das Therapieprinzip der RIT beruht auf der präferentiellen Anreicherung der RI im tumoralen Zielgewebe im Vergleich zum Normalgewebe. Hieraus resultiert der therapeutische Index, d.h. das Verhältnis der Radioaktivitätskonzentration im tumoralen Zielgewebe zu derjenigen des Normalgewebes. Der therapeutische Index zwischen Tumorgewebe und den strahlensensitiven Normalgeweben, wie z. B. dem hämopoetischen Knochenmark oder der Niere, sollte bei soliden Tumoren größer 10 für die Niere und größer 50 für das blutbildende Knochenmark betragen (LARSON et al. 2015).

Aus der Perspektive der Patienten stellt die RIT eine relativ bequeme und wenig belastende Therapie dar, die lediglich mit zwei intravenösen Injektionen des RI einerseits für die Dosimetrie und andererseits für die Therapie einhergehen. In Deutschland erfordern die Regularien für die RIT einen mindestens zweitägigen stationären Aufenthalt in einer geeigneten Therapiestation.

Das Design effektiver Antikörper-Medikamenten-Konstrukte, zu denen die RI zu zählen sind, beinhaltet fünf wichtige Schlüsselemente (Abb. 1; SMAGLO et al. 2014):

- das molekulare Target und das Zielgewebe;
- das Trägermolekül (Antikörper oder anderweitiges, molekulares Konstrukt);
- die chemische Konjugationsmethode;
- den Linker, d. h. die chemische Verbindungsstruktur zwischen Antikörper und Bindungsmolekül des Radioisotops;
- das zytotoxisch wirksame Prinzip, in unserem Falle das Radioisotop.

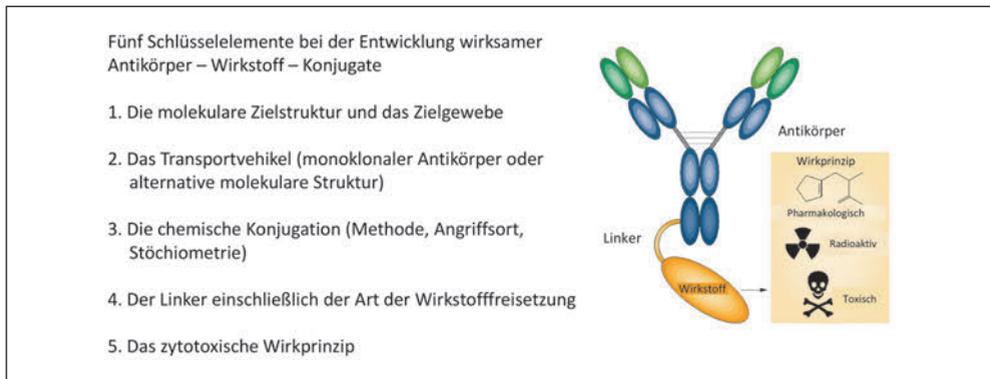


Abb. 1 Schlüsselemente effektiver Antikörper-Medikament-Konjugate (SMAGLO et al. 2014)

2. Targets: Zielantigen und Zielgewebe

Die Wahl eines optimalen Zielantigens und Zielgewebes sind für den Erfolg der RIT von zentraler Bedeutung. Ein ideales Zielantigen für die RIT wird stark und homogen auf der äußeren Zellmembran der adressierten Tumorzellen exprimiert, nicht in Lymphe oder Blut freigesetzt („shedding“) und auf Zellen der Normalgewebe nicht exprimiert. Ein derartiges, ideales Antigenexpressionsmuster wurde in der Realität bisher nicht beobachtet. Bisher eingesetzte RI stellen deshalb immer einen Kompromiss zwischen Tumorselektivität und unspezifischer Bindung in den Normalgeweben dar. Geeignete tumorale Zielantigene können durch RI von den entsprechenden Normalgeweben unterschieden werden (Tumorspezifität) und werden stärker als in den entsprechenden Normalgeweben exprimiert (Tumorselektivität).

Es wurden zahlreiche für die RIT geeignete Antigenzielstrukturen beschrieben (LARSON et al. 2015, CAMPOLI et al. 2010, JAIN et al. 2013), auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Beispielhaft zu nennen sind CD20, CD22 und HLA-DR-Antigene, die auf B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen stark exprimiert werden, CD33 und CD45 bei der akuten myeloischen Leukämie, CD66 auf höher differenzierten Zellen der Granulopoese (RESKE et al. 1989) und Signaltransduktionsmoleküle wie EGFR oder HER2 bei diversen soliden Tumoren (LARSON et al. 2015).

Neben dem Zielantigen ist das Zielgewebe, in dem die das Zielantigen exprimierenden Tumorzellen lokalisiert sind, von zentraler Bedeutung. Gewebstextur und Architektur des Blut- und Lymphgefäßsystems, Blutfluss und Gewebssperfusion determinieren in erheblichen Maße die Zugänglichkeit der Antigenzielstrukturen für die bei der RIT eingesetzten Makromoleküle (MUNSON und SHIEH 2014). So ist das blutbildende Knochenmark mit seiner

lockeren, für Makromoleküle gut zugänglichen Gewebstextur ein nahezu ideales Zielgewebe für die RIT. Auch lymphatische Gewebe wie Lymphknoten und Milz sind für die RIT gut geeignet. Demgegenüber stellen die meisten soliden Tumoren aufgrund ihrer rigiden Gewebstextur, des hohen Bindegewebsanteils, der häufig nur zerstreut im Gewebsverband liegenden Tumorzellcluster mit heterogener Expression des Zielantigens, gestörter Architektur des Blut- und Lymphgefäßsystems, der konsekutiv niedrigen Gewebsdurchblutung und dem hohen onkotischen Druck erhebliche Herausforderungen für die RIT dar.

3. Trägermoleküle

IgG-Antikörper werden am häufigsten für die RIT eingesetzt. Struktur und Bindungsdomänen dieser Moleküle sind gut charakterisiert. Die Antigenbindung erfolgt über die Fab-Domänen, während die Fc-Domäne die Interaktion mit dem zellulären Fc-Rezeptor auf Immun- und Endothelzellen vermittelt (SMAGLO et al. 2014).

Die Biodistribution unmodifizierter IgG-Moleküle ist gut untersucht. Selbst hochaffine antitumorale Antikörper haben eine erstaunlich niedrige Tumorselektivität. Während in murinen Modellen ca. 30 % der injizierten Antikörperdosis pro Gramm Tumorgewebe angereichert werden, zeigen klinische Studien eine konsistent sehr niedrige tumorale Anreicherung radiomarkierter, intakter IgG-Antikörper in der Größenordnung von 0,1 % pro Gramm Tumorgewebe (LARSON et al. 2015). Dies ist auf den Verdünnungseffekt des großen Verteilungsvolumens von IgG im menschlichen Körper zurückzuführen. Auch mit hoch affinen Antikörpern können nur erstaunlich bescheidene Steigerungen der tumorale Antikörperselektivität erreicht werden (LARSON et al. 2015). Dies dürfte auf die oben skizzierten Limitationen der Antikörperzugänglichkeit in solidem Tumorgewebe zurückzuführen sein und stellt eine wesentliche Limitation der RIT dar. Des Weiteren erfolgt häufig nach Antikörper-/Antigenbindung auf der äußeren Zellmembran eine Internalisierung der Immunkomplexe mit nachfolgender intrazellulärer Antikörperdegradation.

Inzwischen stehen fortentwickelte rekombinante molekulare Techniken für das Design optimierter Antikörperkonstrukte zur Verfügung. Affinität, Molekülstruktur und Größe können an

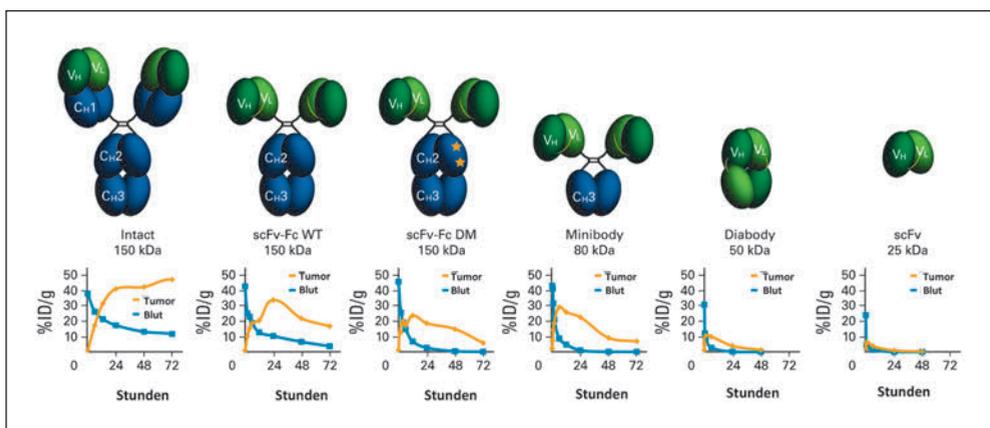


Abb. 2 Immunkonstrukte mit gesteigerter Gewebspenetration und beschleunigter Biokinetik (SMAGLO et al. 2014)

die beabsichtigte Anwendung angepasst werden (Abb. 2; SMAGLO et al. 2014). Beispielhaft seien antikörperbasierte Moleküle wie *Single chain Fv* (scFV)-Konstrukte genannt, die aus unterschiedlichen Domänen der schweren und leichten Immunglobulinkette (Vh und Vl) zusammengesetzt sind. Neben monomeren scFV können dimere (scFV)₂, Minibodies, Diabodies, Triabodies oder Tetrabodies mit dem Potenzial einer optimierten Biokinetik, Gewebspenetration und Bindungsaffinität hergestellt werden (Abb. 2; SMAGLO et al. 2014). Die Nutzung dieser fortgeschrittenen Immunglobulinkonstrukte für die RIT erfordert einen integrativen Forschungsansatz vernetzter Arbeitsgruppen mit biotechnologischer, radiochemischer, nuklearmedizinischer und hämatookologischer Expertise, der in Deutschland bisher nur unzureichend realisiert ist.

Bezüglich chemischer Konjugationsmethoden und Linker-Design wird auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen (SMAGLO et al. 2014, DRACHMAN und SENTER 2013).

4. Radionuklide und strahlenbiologische Effektormechanismen

Die RIT wirkt zytozid, wenn der strahlungsvermittelte DNA-Schaden die zelluläre Reparaturkapazität übersteigt. Zahlreiche Alpha-, Beta-, Gamma- und Auger-Strahlung emittierende Radionuklide können an Immunproteine chemisch stabil gekoppelt werden (LARSON et al. 2015, POUGET et al. 2011). Tabelle 1 zeigt die wichtigsten in der RIT angewendeten Radionuklide. Die Beta-Strahlen emittierenden Isotope I-131 und Y-90 sind die weitaus am häufigsten in der RIT eingesetzten Radionuklide. Zunehmend findet auch Lutetium-177 Anwendung. I-131 ist relativ kostengünstig und kann für die Diagnostik, Dosimetrie und Therapie eingesetzt werden. Es wurde erfolgreich zur Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, gekoppelt an geeignete Antikörper auch beim Non-Hodgkin-Lymphom und der akuten myeloischen Leukämie eingesetzt (LARSON et al. 2015).

Nachteilig für die RIT sind die relativ lange Halbwertszeit von acht Tagen und die schnelle Biodegradation I-131-markierter RI, die nach Endozytose schnell dejodiert bzw. zu I-131-Tyrosin abgebaut werden. Hierdurch wird die tumorale Residenzzeit verkürzt und eine vermehrte unspezifische Strahlenexposition z. B. von Leber, Niere, Darm und ableitenden Harnwegen verursacht. Außerdem ist die Strahlenexposition für das Pflegepersonal während der Therapie aufgrund des Strahlungsanteils der Gamma-Strahlung von I-131 zu berücksichtigen.

Y-90 stellt eine gute Alternative zu I-131 dar, da beim Zerfall ca. 5-mal energiereichere Beta-Strahlen und nur ein sehr kleiner Anteil energiearmer Gamma-Strahlen (Bremsstrahlung) freigesetzt werden. Hierdurch wird die Strahlenbelastung des Pflegepersonals deutlich reduziert. Nach Endozytose und Biodegradation von Y-90-markierten RI verbleibt Y-90 intrazellulär, steigert die tumorale Residenzzeit und dadurch den tumoriziden Effekt.

Alpha-Partikel emittierende Radionuklide haben wegen ihrer hohen Zerfallsenergie, ihres linearen Zerfallsweges im Gewebe von nur wenigen Zelldurchmessern (50–90 µm) und der Induktion multipler, irreparabler Doppelstrangbrüche eine sehr hohe biologische Effektivität. Als zelluläre Folgereaktion werden Apoptose oder Nekrose induziert. Diese Effekte sind unabhängig vom Sauerstoffpartialdruck des Gewebes, sodass auch in hypoxischen Geweben konzeptionell eine Therapieoption besteht. Leider limitieren Verfügbarkeit und chemische Stabilität der Alpha-Emitter-markierten RI ihr potenziell sehr vielversprechendes Anwendungsspektrum.

Die sehr niederenergetischen Auger-Elektronen sind bei Lokalisation in unmittelbarer Nähe der DNA (innerhalb 10–20 nm) vergleichbar radiotoxisch wie Alpha-Emitter. Ihr Anwendungspotenzial für die RIT wurde bisher wenig untersucht.

Tab. 1 Radionuklide für die Radioimmuntherapie (POUGET et al. 2011)

Isotope	Tochter-nuklid	Halbwertszeit	Maximale Energie (keV)	Maximale Reichweite (μm)	Strahlung	Direkte SPECT-Tomographie
Beta-Strahlung emittierende Isotope (LET 0,2 keV/ μm)						
⁹⁰ Y	–	64,1 h	2284	11300	NS	Nein
¹³¹ I	–	193,0 h	606	2300	Gamma	Ja
¹⁷⁷ Lu	–	161,0 h	497	1800	Gamma, Röntgen, Auger	Ja
⁶⁷ Cu	–	61,9 h	575	2100	Gamma, Röntgen, Auger	Ja
¹⁸⁶ Re	–	90,6 h	1077	4800	Gamma, Röntgen, Auger	Ja
¹⁸⁸ Re	–	17,0 h	2120	10400	Gamma, Röntgen, Auger	Ja
Auger-Elektronen emittierende Isotope (LET 4 – 26 keV/ μm für sehr niederenergetische Elektronen (<1 keV))						
¹²⁵ I	–	60,1 Tage	31	20	Gamma, IC, Röntgen	Ja
¹¹¹ In	–	67,3 h	26	17	Gamma, IC, Röntgen	Ja
⁶⁷ Ga	–	78,3 h	10	3	Gamma, IC, Röntgen	Ja
¹²³ Im	–	13,3 h	31	20	Gamma, IC, Röntgen	Nein
^{195m} Pt	–	96,5 h	64	76	Gamma, IC, Röntgen	Nein
Alpha-Partikel-Strahler (LET 50–230 keV/ μm)						
²²⁵ Ac	–	240,0 h	5830	48	Gamma, Röntgen, Auger	Nein
	²²¹ Fr	4,9 min	6341	55	Alpha, Gamma, Auger	Ja
²¹⁷ At	²¹⁷ At	32 ms	7069	65	Alpha	Nein
	²¹³ Bi	45,6 min	5870	48	Alpha, Gamma, Auger, Beta ⁺	Ja
²¹³ Po	²¹³ Po	4,2 μs	8377	85	NS	Nein
	²¹¹ At	7,2 h	5867	48	Gamma, Röntgen, Auger	Ja
²¹¹ Po	²¹¹ Po	516 ms	7450	70	Ns	Nein
	²¹³ Bi	45,6 min	5870	48	Gamma, Röntgen, Auger, Beta ⁺	Ja
²¹³ Po	²¹³ Po	4,2 μs	8377	85	Ns	Nein
	²¹² Bi	1,0 h	6051	51	Gamma, Röntgen, Auger, Beta ⁻	Ja
²¹² Po	²¹² Po	0,3 μs	8785	92	Ns	Nein
	²¹² Pb [‡]	10,64 h	–	–	Gamma, Röntgen, Auger, Beta ⁻	Ja
²¹² Bi	²¹² Bi	1,0 h	6051	51	Gamma, Röntgen, Auger, Beta ⁻	Ja
	²¹² Po	0,3 μs	8785	92	Ns	Nein

‡ ²¹²Pb ist kein Alpha-Emitter, wird aber für die *In-vivo*-Generation des Alpha-Partikel-Emitters ²¹²Bi verwendet. Abkürzungen: IC – Konversionselektronen; NS – nicht signifikant; SPECT – *Single-Photon Emission CT*.

Strahlenbiologisch ist die RIT im Vergleich zur externen Strahlentherapie durch eine heterogene Dosisverteilung, verlängerte Expositionszeit in der Größenordnung von Stunden bis kleiner als Tagen bei niedriger absorbierter Dosisrate von 1 Gy pro Stunde charakterisiert (POUGET et al. 2011). Da das klonogene Überleben bestrahlter Zellen mit steigender Dosis oder Dosisrate abnimmt, sollte die Wirksamkeit der RIT niedrig sein. Tatsächlich wird jedoch, bezogen auf die Wirksamkeit pro Gy, eine höhere Therapieeffizienz im Vergleich zur Kurzzeitbestrahlung mit hoher Dosis beobachtet (POUGET et al. 2015). Dieser Effekt wurde als „inverse dose rate effect“ bezeichnet (POUGET et al. 2015).

Die molekularen Mechanismen der Radiotoxizität von Gamma- und radioaktiver Strahlung wurden kürzlich in exzellenten Reviews zusammengefasst (POUGET et al. 2011, 2015). Sie beinhalten die Bildung reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffradikale, DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüche und komplexer DNA-Reparaturmechanismen, Induktion inflammatorischer Zytokine und von Signaltransduktionswegen, die letztendlich zu Apoptose, Nekrose, zellulärer Seneszenz, zellulärer Erholung oder Karzinogenese führen können (POUGET et al. 2015).

In neuerer Zeit wurde die Bedeutung extranukleärer Targets von Strahleneffekten wie Schädigung der äußeren Zellmembran, der mitochondrialen Membran und der mitochondrialen DNA betont (POUGET et al. 2015). Hierdurch können Strahlenschäden, die nicht durch direkte DNA-Schädigung erzeugt werden und sowohl in den bestrahlten wie auch den unmittelbar benachbarten, nicht bestrahlten Zellen auftreten, erklärt werden. Man hat hierfür den plakativen Ausdruck „*Bystander-Effekt*“ geprägt (POUGET et al. 2015). Hiervon zu unterscheiden ist der „*Cross-fire-Effekt*“ (RESKE et al. 2001), der bei der RIT die Bestrahlung von nicht das Zielantigen exprimierenden Zellen innerhalb des bestrahlten Volumens beschreibt. Die Sentenz „*Radiation kills at a distance*“ veranschaulicht diesen Effekt, der sehr erfolgreich zur Dosisintensivierung der Konditionierung vor Knochenmarktransplantation bei Leukämien und juvenilen Immundefizienzsyndromen von unserer Gruppe und anderen angewendet wurde (RESKE et al. 2001, BUNJES et al. 2001).

5. Klinische Ergebnisse der RIT

Die RIT wurde bei malignen Lymphomen und Leukämien sehr erfolgreich, bei soliden Tumoren in meist kleinen, experimentellen Studien mit bescheidenem Erfolg eingesetzt (LARSON et al. 2015, JAIN et al. 2013). In mehreren exzellenten Übersichtsarbeiten ist der aktuelle Wissensstand zusammengefasst (LARSON et al. 2015, JAIN et al. 2013). Hier soll nur kurz betont werden, dass die meisten Erfahrungen mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, die mit I-131 (I-131-Tositumomab) oder Y-90 (Y-90-Ibritumomab Tiutexan) markiert sind, beim Non-Hodgkin-Lymphom vorliegen. Beim rezidierten Non-Hodgkin-Lymphom induzieren beide Anti-CD20-Radioimmunkonjugate höhere Gesamtansprechraten (OR) von 60–80% und komplette Ansprechraten (CR) von 15–40% im Vergleich zu unmarkierten Antikörpern wie Rituximab (LARSON et al. 2015). Dies wurde in zwei randomisierten Studien gezeigt und führte zur Zulassung beider Antikörper durch die *US Food and Drug Administration* (LARSON et al. 2015). Die durchschnittlichen Remissionszeiten bei nicht-myeloablativen Protokollen betragen 1–2 Jahre. 15–20% der Patienten blieben in einer Langzeitremission, die teilweise mehr als 10 Jahre dauerte (LARSON et al. 2015).

In neuerer Zeit werden Kombinationstherapien in der Erstlinientherapie des Non-Hodgkin-Lymphoms wie RIT mit Anti-CD20-Radioimmunkonjugaten in Kombination mit einer myeloablativen Strategie und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation und Kombination mit anderen Antikörpern sowie Chemotherapie geprüft. Beim neu diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphom erwies sich die RIT als Erstlinientherapie oder Konsolidierungstherapie nach Chemotherapie mit Gesamtansprechraten (OR) von 90–100% und kompletten Ansprechraten (CR) von 60–100% als sehr wirksam und führte zur Zulassung als Erstlinien-Konsolidierungstherapie (LARSON et al. 2015).

Trotz der erfolgreichen Einsatzmöglichkeit wird die RIT beim Non-Hodgkin-Lymphom in der klinischen Routine – wohl aus logistischen Gründen und der Komplexizität der Interak-

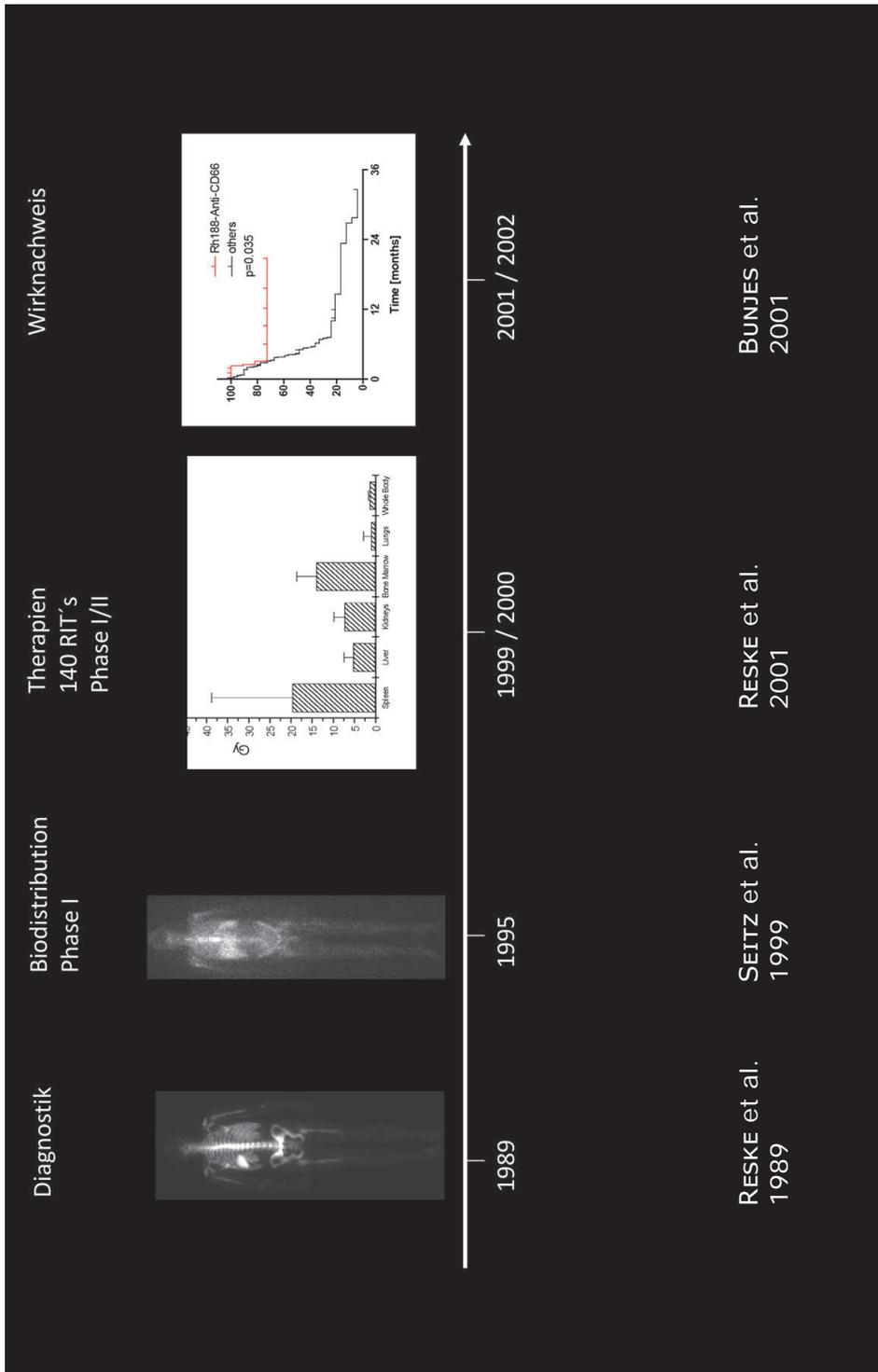


Abb. 3 Entwicklung der RIT mit Anti-CD66-Radioimmunkonjugaten vom diagnostischen Konzept bis zum erfolgreichen therapeutischen Einsatz

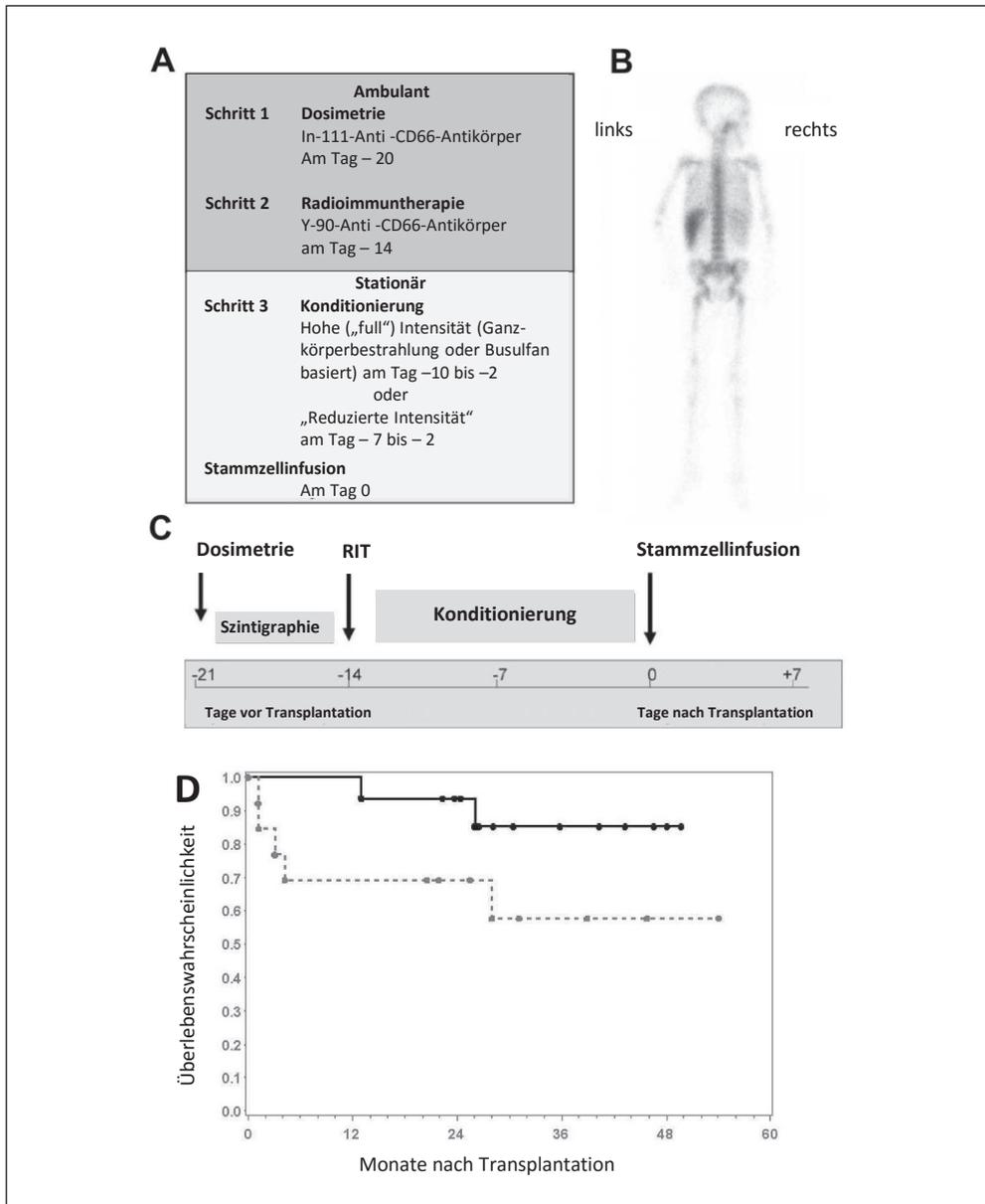


Abb. 4 RIT mit Anti-CD66-Radioimmunkonjugaten bei juvenilen Patienten mit Hochrisikoleukämien bzw. Immundefizienzsyndromen (modifiziert nach SCHULZ et al. 2011)

tion der beteiligten klinischen Disziplinen – eher selten eingesetzt. I-131-Tositumomab steht deshalb kommerziell nicht mehr zur Verfügung. Des Weiteren werden derzeit zahlreiche kompetitive Antikörper-Medikament-Konjugate zur Behandlung maligner Lymphome klinisch geprüft (SMAGLO et al. 2014).

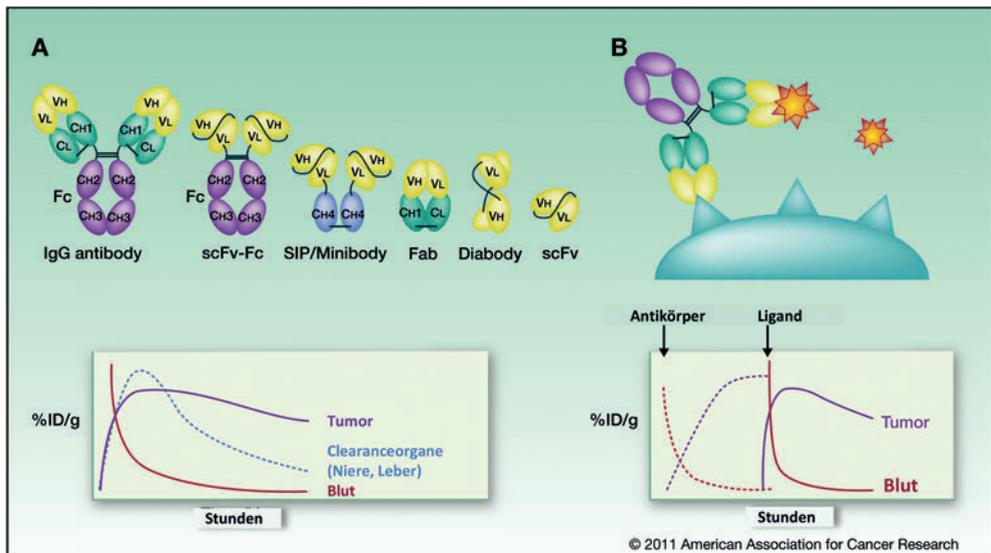


Abb. 5 Konzept des *Pretargetings*: Steigerung der Tumorselektivität durch tumorale Anreicherung und Retention nicht-radioaktiver Immunkonstrukte bei gleichzeitiger Clearance unspezifisch in Normalgeweben angereicherter Immunkonstrukte. Nachfolgend applizierte niedermolekulare radioaktive Effektormoleküle binden präferentiell an die tumoral retinierten Immunkonstrukte. Die Tumorselektivität wird hierdurch erheblich gesteigert. (Modifiziert nach STEINER und NERI 2011.)

Unsere Arbeitsgruppe hat zunächst mit Re-188- und später Y-90-markierten Anti-CD66- Radioimmunkonjugaten die Intensivierung der Konditionierung vor Stammzelltransplantation in Kombination mit Chemokonditionierung bei Leukämien entwickelt (RESKE et al. 2001, BUNJES et al. 2001) (Abb. 3). Hierbei wurde der „*Cross-fire-Effekt*“ (siehe oben) benutzt, da CD66 ubiquitär auf höher differenzierten Zellen der Granulopoese des normalen Knochenmarks, jedoch nicht auf leukämischen Zellen exprimiert wird. Dementsprechend können Patienten mit diffuser leukämischer Zellinfiltration des Knochenmarks unter 25 % gut behandelt werden, während der Bestrahlungseffekt bei höhergradiger leukämischer Zellinfiltration des Knochenmarks unzureichend ist (BUNJES et al. 2001). Mit Y-90-Anti-CD66-Radioimmunkonjugaten kann eine hohe, selektive Bestrahlung des hämopoetischen Knochenmarks von ca. 30 Gy, der Milz von ca. 22 Gy erreicht werden, während die Bestrahlung der Leber (ca. 7,5 Gy) und der Niere (ca. 4,3 Gy) im gut tolerablen Bereich liegt (RINGHOFFER et al. 2005). SCHULZ und Mitarbeiter (2011) setzten die RIT mit Anti-CD66-Radioimmunkonjugaten erstmals bei juvenilen Hochrisikoleukämien und Immundefizienzsyndromen zur Konditionierung vor Stammzelltransplantation in Kombination mit einer reduzierten Chemokonditionierung ein (Abb. 4).

Diese Form der myeloablativen RIT mit Stammzelltransplantation erwies sich als wirksam und bei geringer extramedullärer Toxizität als gut tolerabel (SCHULZ et al. 2011). Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie Zwei-Jahres-Überleben betragen in dieser Pilotstudie 94 % (Konfidenzintervall 63 % – 100 %) (SCHULZ et al. 2011).

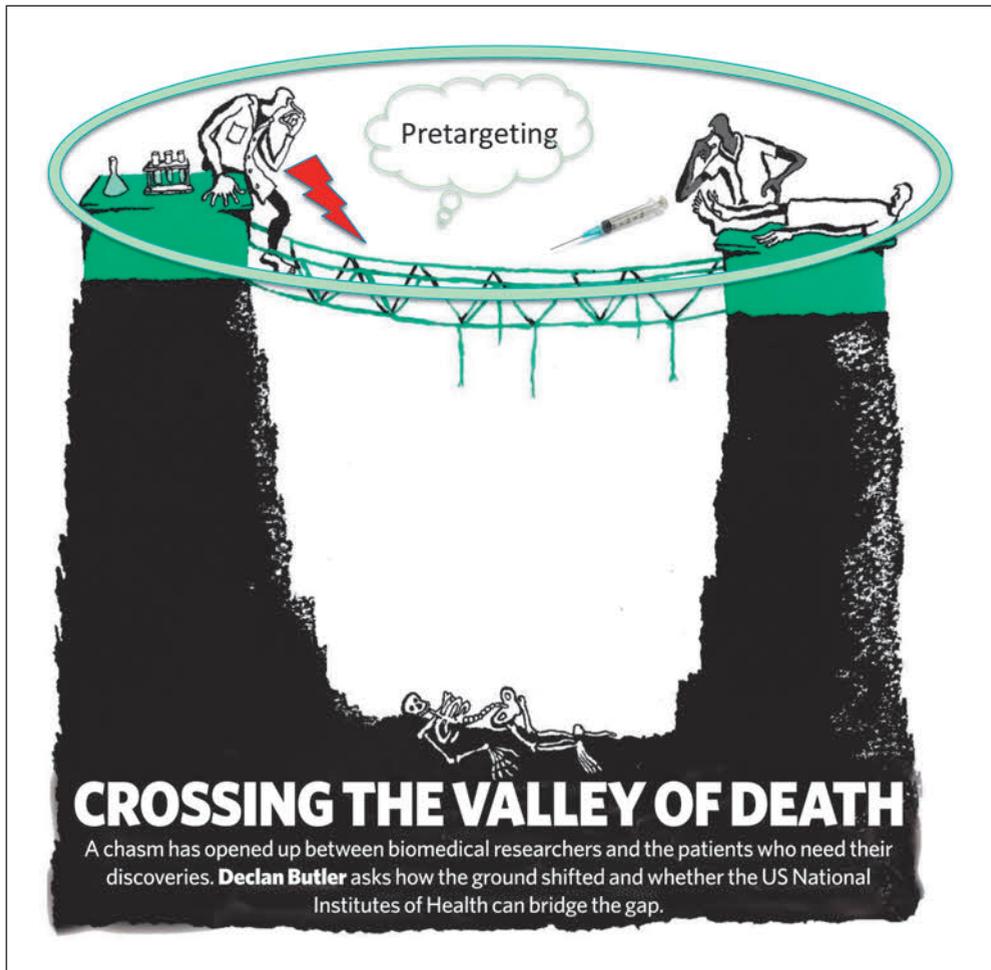


Abb. 6 Selbsterklärend, modifiziert nach BUTLER 2008

6. RIT und *Pretargeting*

Bei den meisten soliden Tumoren ist die tumorale Akkumulation von RI sehr niedrig und für die Induktion eines objektiven Tumoransprechens unzureichend. Es wurden deshalb *Pretargeting*-Strategien entwickelt, bei denen zunächst nicht-radioaktive Immunkonstrukte mit einer Bindungsdomäne für tumorassoziierte Antigene und einer Bindungsdomäne für niedermolekulare Trägermoleküle des Therapienuklids intravenös appliziert werden (SHARKEY et al. 2008, 2010, 2012, GOLDENBERG et al. 2008, CHANG et al. 2007, 2013, KRAEBER-BODERE et al. 2015, FRAMPAS et al. 2013). Nach einer Anreicherungs- und Gewebsclearance-Phase, in der Regel 24 Stunden, hat sich eine optimale tumorale Anreicherung und weitgehende

Elimination der unspezifisch im Gewebe gebundenen Immunkonstrukte eingestellt (Abb. 5; STEINER und NERI 2011). Die zu diesem Zeitpunkt intravenös applizierten, mit dem Therapienuklid beladenen niedermolekularen Trägermoleküle erreichen aufgrund ihrer geringen Größe die intratumoralen Immunkonstrukte viel leichter und werden dort in größerer Menge als konventionelle Radioimmunkonjugate gebunden, während nicht-tumoral gebundene radioaktive Moleküle schnell renal eliminiert werden (STEINER und NERI 2011).

Mit diesem Ansatz kann eine erhebliche Steigerung der tumoralen Selektivität erzielt werden (CHANG et al. 2013, KRAEBER-BODERE et al. 2015, FRAMPAS et al. 2013, STEINER und NERI 2011). Die klinische Wirksamkeit der *Pretargeting*-Strategie mit diversen Immunkonstrukt-Radionuklid-Trägersystemen wird derzeit klinisch geprüft. *Pretargeting*-Strategien besitzen zahlreiche konzeptionelle, genehmigungsrechtliche, technische und logistische Vorteile und könnten nicht zuletzt auch die beteiligten Fachdisziplinen zu einem engeren kooperativen Therapieteam zusammenführen (Abb. 6).

Literatur

- BUNJES, D., BUCHMANN, I., DUNCKER, C., SEITZ, U., KOTZERKE, J., WIESNETH, M., DOHR, D., STEFANIC, M., BUCK, A., HARSDORF, S. V., GLATTING, G., GRIMMINGER, W., KARAKAS, T., MUNZERT, G., DÖHNER, H., BERGMANN, L., and RESKE, S. N.: Rhenium 188-labeled anti-CD66 (a,b,c,e) monoclonal antibody to intensify the conditioning regimen prior to stem cell transplantation for patients with high risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: results of a phase II study. *Blood* 98, 565–572 (2001)
- BUTLER, D.: Crossing the valley of death. *Nature* 453, 840–842 (2008)
- CAMPOLI, M., FERRIS, R., FERRONE, S., and WANG, X.: Immunotherapy of malignant disease with tumor antigen-specific monoclonal antibodies. *Clin. Cancer Res.* 16, 11–20 (2010)
- CHANG, C. H., ROSSI, E. A., and GOLDENBERG, D. M.: The dock and lock method: a novel platform technology for building multivalent, multifunctional structures of defined composition with retained bioactivity. *Clin. Cancer Res.* 13, 5586s–5591s (2007)
- CHANG, C.-H., ROSSI, E., WANG, Y., CARDILLO, T., and GOLDENBERG, D.: The development of bispecific hexavalent antibodies as a novel class of DOCK-AND-LOCKTM (DNLTM) complexes. *Antibodies* 2, 353–370 (2013)
- DRACHMAN, J. G., and SENTER, P. D.: Antibody-drug conjugates: the chemistry behind empowering antibodies to fight cancer. *Hematology Amer. Soc. Hematology Educ. Program* 2013, 306–310 (2013)
- FRAMPAS, E., ROUSSEAU, C., BODET-MILIN, C., BARBET, J., CHATAL, J. F., and KRAEBER-BODERE, F.: Improvement of radioimmunotherapy using pretargeting. *Front. Oncol.* 3, 159 (2013)
- GOLDENBERG, D. M., ROSSI, E. A., SHARKEY, R. M., MCBRIDE, W. J., and CHANG, C. H.: Multifunctional antibodies by the dock-and-lock method for improved cancer imaging and therapy by pretargeting. *J. Nucl. Med.* 49, 158–163 (2008)
- JAIN, M., GUPTA, S., KAUR, S., PONNUSAMY, M. P., and BATRA, S. K.: Emerging trends for radioimmunotherapy in solid tumors. *Cancer Biother. Radiopharm.* 28, 639–650 (2013)
- KRAEBER-BODERE, F., ROUSSEAU, C., BODET-MILIN, C., MATHIEU, C., GUERARD, F., FRAMPAS, E., CARLIER, T., CHOUIN, N., HADDAD, F., CHATAL, J. F., FAIVRE-CHAUVET, A., CHÉREL, M., and BARBET, J.: Tumor immunotargeting using innovative radionuclides. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 3932–3954 (2015)
- LARSON, S. M., CARRASQUILLO, J. A., CHEUNG, N. K., and PRESS, O. W.: Radioimmunotherapy of human tumours. *Nature Rev. Cancer* 15, 347–360 (2015)
- MUNSON, J. M., and SHIEH, A. C.: Interstitial fluid flow in cancer: implications for disease progression and treatment. *Cancer Manag. Res.* 6, 317–328 (2014)
- POUGET, J. P., LOZZA, C., DESHAYES, E., BOUDOUSQ, V., and NAVARRO-TEULON, I.: Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Front. Med. (Lausanne)* 2, 12 (2015)
- POUGET, J. P., NAVARRO-TEULON, I., BARDIES, M., CHOUIN, N., CARTRON, G., PELEGRIN, A., and AZRIA, D.: Clinical radioimmunotherapy – the role of radiobiology. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 8, 720–734 (2011)
- RESKE, S. N., BUNJES, D., BUCHMANN, I., SEITZ, U., GLATTING, G., NEUMAIER, B., KOTZERKE, J., BUCK, A., MARTIN, H., DÖHNER, H., and BERGMANN, L.: Targeted bone marrow irradiation in the conditioning of high-risk leukaemia prior to stem cell transplantation. *Eur. J. Nucl. Med.* 28, 807–815 (2001)

- RESKE, S. N., KARSTENS, J. H., GLOECKNER, W., STEINSTRÄESSER, A., SCHWARZ, A., AMMON, J., and BÜLL, U.: Radioimmunoimaging for diagnosis of bone marrow involvement in breast cancer and malignant lymphoma. *Lancet* 8633, 299–301 (1989)
- RINGHOFFER, M., BLUMSTEIN, N., NEUMAIER, B., GLATTING, G., HARSDFORF, S. VON, BUCHMANN, I., WIESNETH, M., KOTZERKE, J., ZENZ, T., BUCK, A. K., SCHAUWECKER, P., STILGENBAUER, S., DÖHNER, H., RESKE, S. N., and BUNJES, D.: ^{188}Re or ^{90}Y -labelled anti-CD66 antibody as part of a dose-reduced conditioning regimen for patients with acute leukaemia or myelodysplastic syndrome over the age of 55: results of a phase I-II study. *Br. J. Haematol.* 130, 604–613 (2005)
- SCHULZ, A. S., GLATTING, G., HOENIG, M., SCHUETZ, C., GATZ, S. A., GREWENDORF, S., SPARBER-SAUER, M., MUCHE, R., BLUMSTEIN, N., KROPSHOFER, G., SUTTORP, M., BUNJES, D., DEBATIN, K. M., RESKE, S. N., and FRIEDRICH, W.: Radioimmunotherapy – based conditioning for hematopoietic cell transplantation in children with malignant and nonmalignant diseases. *Blood* 117, 4642–4650 (2011)
- SHARKEY, R. M., KARACAY, H., LITWIN, S., ROSSI, E. A., MCBRIDE, W. J., CHANG, C. H., and GOLDENBERG, D. M.: Improved therapeutic results by pretargeted radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a new recombinant, trivalent, anti-CD20, bispecific antibody. *Cancer Res.* 68, 5282–5290 (2008)
- SHARKEY, R. M., ROSSI, E. A., MCBRIDE, W. J., CHANG, C. H., and GOLDENBERG, D. M.: Recombinant bispecific monoclonal antibodies prepared by the dock-and-lock strategy for pretargeted radioimmunotherapy. *Semin. Nucl. Med.* 40, 190–203 (2010)
- SEITZ, U., NEUMAIER, B., GLATTING, G., KOTZERKE, J., BUNJES, D., and RESKE, S. N.: Preparation and evaluation of the rhenium-188-labelled anti-NCA antigen monoclonal antibody BW 250/183 for radioimmunotherapy of leukaemia. *Eur. J. Nucl. Med.* 26/10, 1265–1273 (1999)
- SHARKEY, R. M., VAN RIJ, C. M., KARACAY, H., ROSSI, E. A., FRIELINK, C., REGINO, C., CARDILLO, T. M., MCBRIDE, W. J., CHANG, C. H., BOERMAN, O. C., and GOLDENBERG, D. M.: A new Tri-Fab bispecific antibody for pretargeting Trop-2-expressing epithelial cancers. *J. Nucl. Med.* 53, 1625–1632 (2012)
- SMAGLO, B. G., ALDEGHAIHER, D., and WEINER, L. M.: The development of immunoconjugates for targeted cancer therapy. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 11, 637–648 (2014)
- STEINER, M., and NERI, D.: Antibody-radionuclide conjugates for cancer therapy: historical considerations and new trends. *Clin. Cancer Res.* 17, 6406–6416 (2011)

Prof. em. Dr. Sven Norbert RESKE
 Klinik für Nuklearmedizin
 Universitätsklinikum Ulm
 Albert-Einstein-Allee 23
 89081 Ulm
 Bundesrepublik Deutschland

Privat:
 Egbertstraße 9
 54296 Trier
 E-Mail: sven.reske@googlemail.com

SALUTEM ET FELICITATEM!

Gründung und internationale Ausstrahlung der Leopoldina

Ausstellung zum 325. Jahrestag ihrer Privilegierung 1687 durch Kaiser Leopold I. und Edition aller kaiserlichen Urkunden von 1677 bis 1742

Halle (Saale) vom 28. Oktober bis 21. Dezember 2012, Hauptgebäude der Leopoldina, Schweinfurt vom 29. September bis 24. November 2013, Museum Otto Schäfer

Acta Historica Leopoldina Nr. 61

Herausgegeben von Uwe MÜLLER (Schweinfurt) und Danny WEBER (Halle/Saale)
(2012, 2. Aufl. 2013, 204 Seiten, 118 Abbildungen, 24,95 Euro,
ISBN: 978-3-8047-3115-8)

2012 jährte sich zum 360. Mal die Gründung der heutigen Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften im Jahr 1652 in Schweinfurt, und am 7. August 1687, vor 325 Jahren, gewährte Kaiser LEOPOLD I. der Gelehrtenengesellschaft besondere Privilegien. Diesen Anlässen widmete sich eine Ausstellung, die eine große Anzahl von authentischen und einzigartigen Quellen zur Geschichte der Akademie aus den Archiven der Stadt Schweinfurt und der Leopoldina als Kooperationsprojekt zunächst in Halle (Saale) und später in Schweinfurt zeigte. Der Schwerpunkt lag auf der frühen Internationalisierung der Akademie. Die Publikation beschreibt die vorgestellten Objekte und enthält darüber hinaus eine Edition aller kaiserlichen Urkunden von 1677 bis 1742.

Translationales Imaging in der Radioonkologie: Klinische Forschung

Ursula NESTLE (Freiburg i. Br.)

Mit 2 Abbildungen

Zusammenfassung

Die Translation von neuen Imaging-Methoden in die Radioonkologie hat ein hohes Potenzial für die Optimierung dieser wichtigen onkologischen Lokalthherapie. Nach Entwicklung der erforderlichen Methoden muss zunächst die technische Umsetzung ihrer Integration in die radioonkologischen Abläufe realisiert werden, die größte Herausforderung ist aber die Identifikation von sinnvollen zukunftsfähigen klinischen Fragestellungen zur relevanten Änderung von Therapiekonzepten durch neue bildgebende Methoden und deren outcomeorientierte klinische Evaluation in qualitätskontrollierten prospektiven Studien. Einige Herausforderungen solcher Studien werden hier dargestellt. Hier besteht ein langfristiger Forschungsbedarf sowie Bedarf an nachhaltiger projektunabhängiger Infrastrukturförderung.

Abstract

The translation of new imaging methods in the field of radiation oncology shows a high potential impact for the optimization of this important local cancer treatment. As a prerequisite, the required methods for the integration of the new imaging in radiotherapy systems need to be developed and their implementation into radio-oncology workflow must be realized. After that, the most challenging step of the integration process is the development of sustainable clinical concepts with the potential of a relevant improvement in patient outcome. Those need to be confirmed by quality assured prospective clinical trials, of which some challenges are outlined here. Overall, there is a clear need for long-term funded research and infrastructure to fully exploit the potential of such concepts for the improvement of patient care.

1. Einleitung

Ohne adäquate Bildgebung („Imaging“) ist die moderne Onkologie nicht denkbar. In den letzten Jahrzehnten hat die Einführung neuer Imaging-Methoden, wie z. B. der Computertomographie (CT) oder der Kernspintomographie (MRT), unsere Möglichkeiten revolutioniert, mithilfe eines genauen Bildes der Tumorausdehnung immer fundiertere Therapieentscheidungen zu treffen. Zusätzlich zu dieser sogenannten „anatomischen“ Bildgebung wie CT und MRT haben sich in den letzten Jahren die Methoden des „molekularen Imaging“ etabliert, wo über die Anatomie hinaus Informationen über den Stoffwechsel, z. B. von Tumorzellen, sichtbar gemacht werden können. Neben verschiedenen anderen nuklearmedizinischen und MR-tomographischen Methoden ist hierfür die Positronenemissionstomographie (PET) ein prominentes Beispiel, die, heutzutage als hybrides Verfahren (PET-CT), aus der Onkologie nicht mehr wegzudenken ist (GAMBHIR et al. 2001). Durch eine höhere diagnostische Genauigkeit

gegenüber der anatomischen Bildgebung kann z. B. durch Darstellung des tumoral erhöhten Zuckerstoffwechsels mittels 18-F-Flouro-Desoxyglucose (FDG) bei vielen Malignomen ein erheblich zuverlässigeres Staging und Restaging erfolgen. Hierdurch eröffnen sich neben der Vermeidung unnötiger Behandlungen auch ungeahnte Heilungschancen (Abb. 1).

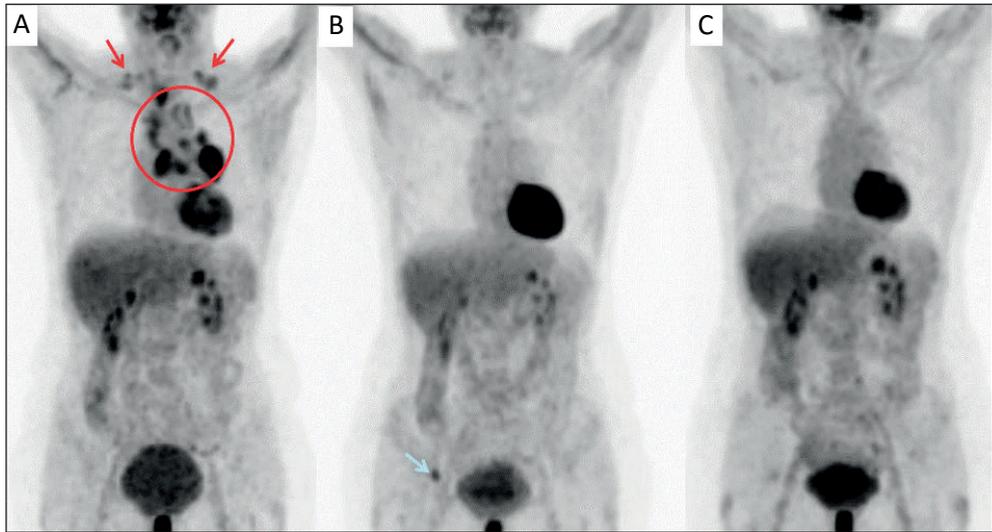


Abb. 1 FDG-PET/CTs einer 59-jährigen Patientin mit lokal fortgeschrittenem Bronchialkarzinom (A: roter Kreis) mit supraclaviculärem Lymphknotenbefall (rote Pfeile), welcher in der CT nicht erkennbar war. Im Vergleich zum Ausgangsbefund 3/2010 (A) zeigt sich nach kombinierter Radiochemotherapie in der Nachsorgeuntersuchung 12/2010 (B) eine komplette thorakale Tumorremission, wobei nebenbefundlich eine Knochenmetastase im Becken diagnostiziert wird (blauer Pfeil). Nach Bestrahlung dieses Herdes besteht seither (C: FDG PET/CT von 3/2012, unverändert bis 6/2015) eine dauerhafte Heilung. Die Chance hierzu wäre ohne die rechtzeitige Erkennung der korrekten Tumorausbreitung durch die molekulare Bildgebung erheblich geringer gewesen.

Über Diagnose, Staging und Nachsorge hinaus spielt die medizinische Bildgebung in der Radioonkologie als lokalem Therapieverfahren eine große Rolle, indem sie in der Therapieplanung sowie der Applikation und Adaptation einer laufenden Behandlung eingesetzt wird.

Die Nutzung der Bilddaten unterscheidet sich hierbei erheblich von der rein diagnostischen Bewertung. Das Hauptaugenmerk der diagnostischen Radiologie und Nuklearmedizin richtet sich auf die Zuverlässigkeit eines Befunds. Hierbei ist wichtig, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Tumorverdacht erhärtet werden kann, oder wie sicher man in der Bestimmung der nodalen und distanten metastatischen Ausbreitung ist. Kennzahlen sind hierbei Spezifität, Sensitivität, diagnostische Genauigkeit oder auch der positive und negative prädiktive Wert der Methode im Kontext einer bestimmten klinischen Fragestellung (GAMBHIR et al. 2001). Ist die Diagnose aber gestellt, der Verdacht der Bildgebung durch eine Biopsie bestätigt und die interdisziplinäre Therapieentscheidung gefallen, spielen für das lokale Behandlungsverfahren andere Aspekte eine Rolle (NESTLE et al. 2009): Es gilt zu planen, wo und wie genau die möglichst effektive Therapie erfolgen muss. Dazu ist von Interesse, wie der Tumor beschaffen ist, wo die Grenzen der malignen Infiltration vorliegen, was sich in der direkten Nachbarschaft befindet und wie hoch auch bei negativer Bildgebung die Wahrnehmlich-

keit für eine verbleibende mikroskopische Tumorausbreitung ist. Hieraus ergeben sich Antworten bezüglich des zu behandelnden Tumorumfanges (Wie groß ist der Tumor? Welche Behandlung benötigen verschiedene Subvolumina?), eventuell prophylaktisch anzugehender Areale (Sind unauffällige Lymphabstromgebiete sicherheitshalber mit zu behandeln?) und einer eventuellen erforderlichen zusätzlichen Systemtherapie (Gibt es Hinweise auf ein hohes Fernmetastasierungsrisiko?). Zusammen mit geometrischen Daten über genaue Lage, die Konfiguration und Beweglichkeit des Tumors sowie empfindlicher gesunder Strukturen in direkter Nachbarschaft sind diese Bildinformationen eine unabdingbare Voraussetzung für die Planung einer effektiven hochpräzisen Strahlentherapie.

Bei der Translation neuer Imaging-Methoden in die Radioonkologie ist es somit also nicht damit getan, sich lediglich über deren diagnostische Qualität zu informieren und dann die Befundberichte bei der Behandlung zu verwenden. Vielmehr sind hierbei komplexe Prozesse erforderlich, in denen idealerweise die folgenden Schritte verfolgt werden:

- Überprüfung, ob die diagnostische Sicherheit für einen Einsatz in der Therapie ausreicht;
- Identifikation von klinisch relevanten Szenarien und Behandlungskonzepten, in denen der Einsatz der neuen Bildgebung in einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse resultieren könnte;
- technische Realisierung der optimalen Verwendung der neuen Bilddaten für die so optimierbare Lokaltherapie;
- Durchführung prospektiver klinischer Studien, um den Vorteil für die Patienten durch die neuen Konzepte zu belegen;
- Diskussion und Etablierung neuer Behandlungsstandards, basierend auf diesen Ergebnissen in der onkologischen Fachgemeinschaft.

All diese Schritte bergen komplexe Herausforderungen, die im Rahmen translationaler Imaging-Projekte und -Studien in der Radioonkologie zu bewältigen sind. Einige davon sollen im Nachfolgenden dargestellt werden.

2. Herausforderungen translationaler Imaging-Studien in der Radioonkologie

Moderne onkologische Studien beinhalten zunehmend Imaging-Fragestellungen. Im Kontext mit der Systemtherapie beschäftigen diese sich häufig mit diagnostischen Fragen, z. B. im *Response*-Bereich (WEBER 2009). Aktuelle Imaging-zentrierte Studienprojekte im Umfeld der Lokaltherapie beschäftigen sich zudem mit der Outcomerelevanz der Integration neuer Imaging-Methoden vor oder während der Strahlentherapie (GROSU et al. 2007, THORWARTH und ALBER 2010, BITTNER et al. 2013, SCHIMEK-JASCH et al. 2014). Die Vision ist hier, durch eine präzisere Definition von Behandlungsvolumina einerseits eine effektivere Bestrahlung des Tumors zu erzielen, andererseits benachbarte normale Gewebe optimal zu schonen.

2.1 Technische Voraussetzungen

Die Verfügbarkeit neuartiger Bilder gibt häufig Impulse für ihre weiteren Verwendungsmöglichkeiten (NESTLE et al. 1999). Ergeben sich aus ersten Erfahrungen, z. B. im Rahmen von Diagnostikstudien, vielversprechende Ansätze für den Einsatz in der Radioonkologie, müssen die Bilddaten technisch der Strahlentherapie zugänglich gemacht werden. Zur Planung von

effektiven und hochpräzisen Strahlentherapien ist hierfür der Transfer in Therapieplanungssysteme erforderlich. Oft sind dabei technische Wege zu bahnen, z. B. der Datenexport aus Diagnostiksystemen in lesbaren Formaten (KEN et al. 2013), Überprüfung auf geometrische Stabilität (DHERMAIN 2014) oder die Realisierung von verlässlichen Methoden zur Koregistrierung der Bilddatensätze (THORWARTH et al. 2012). In der Regel ist es auch erforderlich, dass die zu integrierende Bildgebung am Patienten in Bestrahlungsplanungsposition, inklusive der zugehörigen Lagerungshilfen, akquiriert wird, was zum Teil eine erhebliche technische und logistische Herausforderung darstellen kann (THORWARTH et al. 2012, THORWARTH 2015). Nur nach qualitätsgesicherter koregistrierter Integration von neuen Bilddaten in die Strahlentherapieplanung kann dann versucht werden, diese mit höchster räumlicher Effizienz, z. B. zur lokalen Dosisescalation und/oder Normalgewebsschonung, einzusetzen (NESTLE et al. 2009). Die in diesem Zusammenhang erforderlichen Optimierungsprozesse dauerten in der Vergangenheit teilweise sehr lang: von der ersten Publikation einer Gruppe über den möglichen Nutzen der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung bei Lungentumoren (NESTLE et al. 1999) oder der Aminosäure-PET bei Gliomen (GROSU et al. 2000) bis zum Beginn der daraus resultierenden prospektiven Studie ca. 10 Jahre, von den ersten Publikationen über den möglichen Nutzen der MRT-Spektroskopie für die Strahlentherapie einer anderen Gruppe bei Gliomen bis zum Studienbeginn ca. 5 Jahre (LAPRIE et al. 2005).

2.2 Bestimmung von Tumorumfängen

Im Gegensatz zur sogenannten anatomischen Bildgebung mit Ortsauflösung im Millimeterbereich entstehen beim molekularen Imaging häufig Bilddaten mit geringerer Auflösung, die zudem relativ artefaktanfällig sind und keine oder nur wenig anatomische Information enthalten. Hierdurch ergeben sich Probleme in der räumlichen Zuordnung, die zum Teil, aber nicht vollständig, durch den Einsatz von Hybridgeräten (z. B. PET/CT) gelöst werden können. Die Definition der molekular definierten Tumorgrenzen oder der biologisch interessierenden Subvolumina aus solchen Bilddaten ist hochkomplex, insbesondere wenn sie der erforderlichen therapeutischen Sicherheit zu genügen hat. Über die Standardisierung von Experten-Definitionen, Kooperation zwischen bildgebenden und therapeutischen Teams, Teaching und das Mehraugenprinzip hinaus versucht man hierfür automatische Segmentierungsverfahren zu entwickeln, die zu standardisierten Ergebnissen führen (NESTLE et al. 2005, ZAIDI and EL NAQA 2010). Für die Validierung dieser Verfahren sind langwierige Eichungsvorgänge erforderlich; die breite Literatur in diesem Bereich mit mannigfaltigen Lösungsansätzen zeigt jedoch die hohe Komplexität des Problems (SHEPHERD et al. 2012). Problematisch ist insbesondere die Definition der jeweiligen „ground truth“, insbesondere bei der klinischen Evaluation der Methoden. Je nach dem erwünschten Impact der Bildgebung auf die Therapieplanung ist zudem der therapeutische Anspruch an die Bildinformation verschieden: Möchte man z. B. bei der FDG-PET von soliden Tumoren die sichere Information über die Anwesenheit von Tumorzellen verwenden, so ist das Ziel beim Einsatz von Hypoxie-PET-Daten oder MRT-Perfusionsmessungen eher, besonders maligne Subvolumina zu definieren (LING et al. 2000) – eine völlig andere Aufgabe für die Bildsegmentierung. So muss je nach dem klinischen Szenario die geeignete Methode entwickelt und standardisiert werden, vor dem Einsatz in Multicenterstudien müssen gegebenenfalls Vergleichsmessungen zwischen verschiedenen Scannern erfolgen (SCHAEFER et al. 2012) und Standardvorgaben für die Routineanwendung erarbeitet werden (THORWARTH et al. 2012).

Eine weitere Herausforderung bei der Translation neuer Imaging-Methoden in die Radioonkologie ist die Entwicklung von Dosiskonzepten, die den neu verfügbaren Bildinformationen gerecht werden. Aus bekannten Dosiswirkungsbeziehungen z. B. bei soliden Tumoren kann gefolgert werden, dass zur Beseitigung eines manifesten makroskopischen Tumors höhere Bestrahlungsdosen erforderlich sind als zur adjuvanten Behandlung von nur mikroskopisch befallenen Arealen. Solche Konzepte liegen üblicherweise den derzeit gut etablierten Behandlungsverfahren zugrunde, in denen im gesamten Tumor und im gesamten adjuvanten Volumen jeweils möglichst homogene Bestrahlungsdosen appliziert werden. Der Vorteil einer neuen Bildgebung wäre hier, die Zielvolumina präziser zu bestimmen (Vermeidung des „geographical miss“) oder auf die adjuvante Bestrahlung bildgebend unauffälliger Regionen ganz zu verzichten (NESTLE et al. 2006). Da eine falsche, zu schonende Behandlung fatale Konsequenzen im Sinne von Tumorrezidiven nach sich ziehen kann, ist es erforderlich, solche Fragen wissenschaftlich zu klären. Abhängig vom therapeutischen Kontext und der in Frage kommenden Toxizität kann die Abwägung von Nutzen und Risiken hierbei sehr unterschiedlich ausfallen: So ist die lokale Kontrolle von inoperablen Lungentumoren durch Strahlentherapie sehr schwer zu erreichen und die umgebende Lunge extrem strahlenempfindlich, was dazu führt, dass eine Reduktion und Präzisierung von Zielvolumina erheblich zur Prognoseverbesserung beitragen könnte (DE RUYSSCHER et al. 2010). Andererseits ist z. B. die lokale Kontrolle von prä-operativ bestrahlten Rektumkarzinomen sehr hoch und die pelvine Komplikationsrate relativ niedrig, so dass hier kein Anlass für eine Änderung von Zielvolumenkonzepten besteht (IPPOLITO et al. 2008).

Wo eine Reduktion und Präzisierung von Zielvolumina sinnvoll ist, da muss ein hoher Anspruch an die Qualität der diagnostischen Befundung gestellt werden. Wiederum unterscheiden sich hier rein diagnostische Erfordernisse (z. B.: Wie ist das TNM-Stadium?) deutlich von therapeutischen (z. B.: Wo exakt ist der Lymphknotenbefall?). Die hier gegebenenfalls bestehende *Inter-Observer*-Variabilität (NESTLE et al. 2015) kann sich erheblich auf die Gestaltung der Therapie und damit deren Ergebnisse auswirken, so dass auch in diesem Bereich in und außerhalb von Studien Standardisierungsbemühungen erforderlich sind.

Die Entwicklung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) hat zu einem Quantensprung realisierbarer Dosisverteilungen geführt. Neben immer besseren Schonungsmöglichkeiten von gesundem Gewebe ermöglicht diese Strahlentherapietechnik auch inhomogene Dosisverteilungen innerhalb der Zielvolumina, wodurch Tumorsubvolumina mit eskalierten oder de-eskalierten Dosen belegt werden können (LING et al. 2000). Dieses Potenzial wird derzeit erforscht, wobei molekulare Imaging-Informationen eine zentrale Rolle spielen (THORWARTH et al. 2010). Eine der Herausforderungen ist dabei zu klären, welche biologische Information zu welcher sinnvollen Dosisverschreibung führt. Nach der Konzeptentwicklung aufgrund präklinischer Daten mit Hilfe der Korrelation von biologischen Daten und Bildgebung (GROSU et al. 2007, GAEDICKE et al. 2014) sind auch hier outcomeorientierte prospektive Studien bezüglich der neuen Dosiskonzepte erforderlich (THORWARTH 2015), die die translational erstellten Hypothesen testen.

2.3 Bewegung, adaptive Strahlentherapie

Veränderung von Bildern über die Zeit spielt in der Strahlentherapie eine große Rolle. So ist für die Planung zur optimalen technischen Steuerung von Hochpräzisionsbestrahlungen im Körperstamm die Darstellung von Atembewegungen erforderlich (WOLTHAUS et al. 2008).

Bewegungen von Strukturen wie Darm oder Prostata durch langsame Änderung der Füllung von Hohlorganen wie der Blase müssen für die bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) ebenfalls erfasst werden (GHILEZAN et al. 2010). Im Kontext des molekularen Imaging besteht daher das Problem, auch diese Informationen vierdimensional abzubilden. Das ist z. B. für Atembewegungen mit Hilfe der 4D-PET/CT möglich (CHIRINDEL et al. 2015). Während einer mehrtägigen – oft mehrwöchigen – Bestrahlungsbehandlung treten zudem Veränderungen von Tumor und Normalgeweben auf (Therapieansprechen, Schrumpfung, Verlagerung), die mittels der sogenannten „adaptiven Strahlentherapie“ (GREGOIRE et al. 2012), z. B. durch regelmäßige Anpassung von Bestrahlungsplänen und Zielvolumina, berücksichtigt werden können. Da die Dynamik von Veränderungen der Tumorbiologie unter der Bestrahlung rein morphologisch oft nicht abzubilden ist, ist auch in diesem Bereich die Integration funktionseller Daten von hohem Interesse (BITTNER et al. 2013). Die Herausforderungen, die hieraus resultierenden Ideen in routinefähige validierte Konzepte umzusetzen, stellen die oben skizzierten komplexen Szenarien weit in den Schatten.

2.4 Visualisierung, Evaluation

Bereits die standardisierte Bewertung des Tumorverhaltens im Lauf der Nachbeobachtung von onkologischen Patienten nach Systemtherapie bereitet erhebliche methodische Probleme (EISENHAEUER et al. 2009) und profitiert von der Verfügbarkeit des molekularen Imaging (WAHL et al. 2009). Wegen der gleichzeitigen lokalen Effekte der Strahlentherapie auf Tumor- und Normalgewebe erfordert die Beurteilung und Evaluation multimodaler Bilddaten in der translationalen radioonkologischen Forschung darüber hinaus die Integration von longitudinal registrierten Bildinformationen mit Dosis- und Outcomedaten. Die Vision ist, zunächst möglichst genau die Information über die Topographie des Tumors, seiner Therapiereaktion sowie der benachbarten Normalgewebe und deren therapiebedingte Veränderungen korreliert mit der applizierten Dosis darzustellen und dann gegenüber der Langzeitinformation über Tumorkontrolle und Toxizität zu evaluieren. Aus solchen Daten können komplexe Modelle zur Vorhersage von Tumorkontrolle und Toxizität errechnet werden, die zukünftig prospektiv in individuelle interdisziplinäre Therapieentscheidungen sowie die Information und Beratung betroffener Patienten einfließen könnten. Aktuell entstehen aus prospektiven Studien (ADEBAHR et al. 2015) große Datenbanken, in denen alle Informationen verfügbar sind, um diese Vision Wirklichkeit werden zu lassen. Zur Entwicklung und Validierung der Modelle ist aber darüber hinaus umfangreiche Forschungsarbeit und die Entwicklung entsprechender Instrumente, z. B. integrierter Software-Applikationen, erforderlich. Während erste Projekte derzeit laufen (z. B. SUMMER; <http://summer-project.eu/>), sind erhebliche Anstrengungen erforderlich, um deren praxisreife Implementierung voranzutreiben und Einsatzmöglichkeiten auszuloten. Nur mit Hilfe solcher Tools kann die ganze Bandbreite des möglichen Erkenntnisgewinns aus den prospektiv gewonnenen Daten ausgeschöpft werden.

2.5 Studienorganisation

Neben den bereits ausgeführten technischen und wissenschaftlichen Herausforderungen translationaler Imaging-Studien in der Radioonkologie sind bei der Planung und Organisation von diesbezüglichen prospektiven Multicenterstudien erhebliche logistische Schwierigkeiten zu meistern.

Zunächst ist die GCP-gerechte Studienplanung und -administration analog zu Studien im Bereich der Systemtherapie erforderlich: die Vorgaben der Arzneimittel- (AMG) und Medizinproduktgesetze (MPG) sind ebenso einzuhalten wie die des Strahlenschutzes (StrSchV). Im Rahmen der Studienlogistik (Abb. 2) muss beispielsweise die AMG-gerechte Tracer-Herstellung und Versorgung mit radioaktiven Arzneimitteln etabliert werden, zudem die Qualitätssicherung nicht nur der verwendeten Bestrahlungsgeräte, sondern auch der diagnostischen Scanner gewährleistet sein. Je nach der Art des Einsatzes der Imaging-Methoden in der Strahlentherapie sind auch Schnittstellen zwischen Bildgebung und Bestrahlungsplanung zu überprüfen und Registrierungs-, Segmentierungs- oder Quantifizierungsmethoden zu kalibrieren (SCHAEFER et al. 2008). Schulung von Studienteilnehmern (RISCHKE et al. 2013, SCHIMEK-JASCH et al. 2015) und gegebenenfalls Reviewern (NESTLE et al. 2015) zur Standardisierung der verwendeten Behandlungs- und Auswertemethoden und deren Qualitätssicherung sind zudem erforderlich.

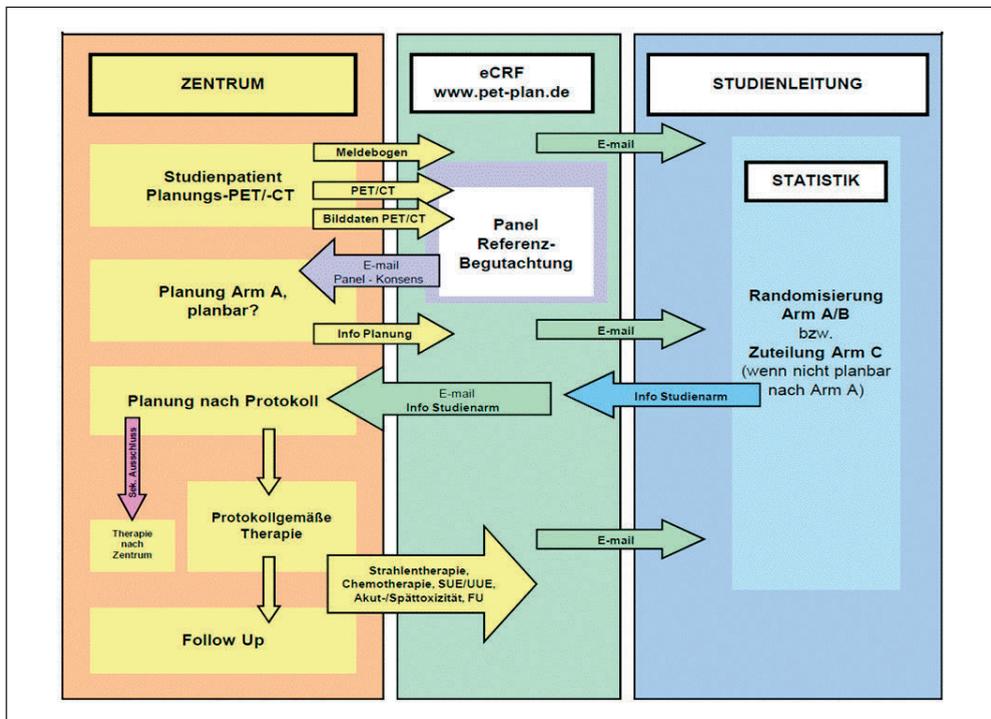


Abb. 2 Workflow beim Patienteneinschluss der PET-Plan-Studie

All diese Aspekte erfordern ein erhebliches Maß an personellem, finanziellem und zeitlichem Engagement. Die Dauer einer prospektiven multizentrischen translationalen Imaging-Studie in der Radioonkologie kann vom Beginn der konkreten Planung bis zur Ergebnispublikation ohne weiteres mehr als zehn Jahre beanspruchen (SCHIMEK-JASCH et al. 2014). Dies erfordert ein hohes Maß an Voraussicht bezüglich der zu bearbeitenden Fragestellungen sowie ein großes Durchhaltevermögen aller Beteiligten.

Nach Rekrutierung und Initiierung der Studienzentren ernüchert zudem oft eine schleppende Rekrutierung von Studienpatienten den Verlauf solcher Projekte. Nur mit einer hohen Eigeninitiative der beteiligten Studienteams in allen Zentren sind die oft aufwändigen und komplexen Ansprüche der Studiendurchführung zu stemmen. Wegen des mangelnden Interesses der Industrie in diesem Bereich handelt es sich oft um öffentlich oder karitativ geförderte Projekte, bei denen erhebliches Eigenengagement am Zentrum vorausgesetzt wird, welches aber aufgrund der Arbeitsverdichtung an Universitätsklinik und akademischen Lehrkrankenhäusern immer schwieriger zu bewerkstelligen ist. Zudem stehen diese Studien in Konkurrenz zu industriell geförderten und hochbezahlten Medikamentenstudien.

Insgesamt ist daher die fehlende öffentliche Finanzierung der translationalen Imaging-Studien in der Radioonkologie ein Punkt, der den Fortschritt dieser vielversprechenden Innovationen erheblich bremst. Zusätzlich zu den genannten Problemen fehlen nachhaltige, projektunabhängige Strukturen, die die Studiendurchführung erleichtern: Firmen und Institute, die professionelle Unterstützung bei klinischen Studien anbieten, verfügen derzeit oft nicht über Know-how im Bereich des Imaging und/oder der Radioonkologie, sondern richten ihre Aktivitäten eher auf die gut bezahlten Studien der Systemtherapie aus. Das mühsam im Rahmen eines industrieunabhängigen Projekts in einem einzelnen akademischen Zentrum erworbene Teamwissen kann oft mangels der Finanzierung von Nachfolgeprojekten nicht erhalten werden. Nur im Rahmen funktionierender wissenschaftlicher Netzwerke mit projektunabhängiger Infrastruktur wird daher auch zukünftig die Durchführung solcher aufwändiger Studien langfristig möglich sein.

Literatur

- ADEBAHR, S., COLLETTE, S., SHASH, E., LAMBRECHT, M., LE PECHOUX, C., FAIVRE-FINN, C., DE RUYSSCHER, D., PEULEN, H., BELDERBOS, J., DZIADZIUSZKO, R., FINK, C., GUCKENBERGER, M., HURKMANS, C., and NESTLE, U.: LungTech, an EORTC phase II trial of stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumours: a clinical perspective. *Br. J. Radiol.* 88/1051, 20150036 (2015)
- BITTNER, M.-I., WIEDENMANN, N., BUCHER, S., HENTSCHEL, M., MIX, M., WEBER, W. A., and GROSU, A.-L.: Exploratory geographical analysis of hypoxic subvolumes using ¹⁸F-MISO-PET imaging in patients with head and neck cancer in the course of primary chemoradiotherapy. *Radiother. Oncol.* 108/3, 511–516 (2013)
- CHIRINDEL, A., ADEBAHR, S., SCHUSTER, D., SCHIMEK-JASCH, T., SCHANNE, D. H., NEMER, U., MIX, M., MEYER, P., GROSU, A.-L., BRUNNER, T., and NESTLE, U.: Impact of 4D-¹⁸FDG-PET/CT imaging on target volume delineation in SBRT patients with central versus peripheral lung tumors. Multi-reader comparative study. *Radiother. Oncol.* 115/3, 335–341 (2015)
- DE RUYSSCHER, D., FAIVRE-FINN, C., NESTLE, U., HURKMANS, C. W., LE PÉCHOUX, C., PRICE, A., and SENAN, S.: European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 28/36, 5301–5310 (2010)
- DHERMAIN, F.: Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chin. J. Cancer* 33/1, 16–24 (2014)
- EISENHAEUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYR, S., MOONEY, M., RUBINSTEIN, L., SHANKAR, L., DODD, L., KAPLAN, R., LACOMBE, D., and VERWEL, J.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45/2, 228–247 (2009)
- GAEDICKE, S., BRAUN, F., PRASAD, S., MACHEIN, M., FIRAT, E., HETTICH, M., GUDIHAL, R., ZHU, X., KLINGNER, K., SCHÜLER, J., HEROLD-MENDE, C. C., GROSU, A.-L., BEHE, M., WEBER, W., MÄCKE, H., and NIEDERMANN, G.: Noninvasive positron emission tomography and fluorescence imaging of CD133⁺ tumor stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111/6, E692–E701 (2014)
- GAMBHIR, S. S., CZERNIN, J., SCHWIMMER, J., SILVERMAN, D. H., COLEMAN, R. E., and PHELPS, M. E.: A tabulated summary of the FDG PET literature. *J. Nucl. Med.* 42, Suppl. 5, 1S–93S (2001)

- GHILEZAN, M., YAN, D., and MARTINEZ, A.: Adaptive radiation therapy for prostate cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 20/2, 130–137 (2010)
- GREGOIRE, V., JERAJ, R., LEE, J. A., and O'SULLIVAN, B.: Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol.* 13/7, e292–e300 (2012)
- GROSU, A.-L., SOUVATZOGLOU, M., RÖPER, B., DOBRITZ, M., WIEDENMANN, N., JACOB, V., WESTER, H. J., REISCHL, G., MACHULLA, H. J., SCHWAIGER, M., MOLLS, M., and PIERT, M.: Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69/2, 541–551 (2007)
- GROSU, A. L., WEBER, W., FELDMANN, H. J., WUTTKE, B., BARTENSTEIN, P., GROSS, M. W., LUMENTA, C., SCHWAIGER, M., and MOLLS, M.: First experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine spect in the 3-D radiation treatment planning of brain gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47/2, 517–526 (2000)
- IPPOLITO, E., MERTENS, I., HAUSERMANS, K., GAMBACORTA, M. A., PASINI, D., and VALENTINI, V.: IGRT in rectal cancer. *Acta Oncol.* 47/7, 1317–1324 (2008)
- KEN, S., VIELLEVEIGNE, L., FRANCERIES, X., SIMON, L., SUPPER, C., LOTTERIE, J. A., FILLERON, T., LUBRANO, V., BERRY, I., CASSOL, E., DELANNES, M., CELSIS, P., COHEN-JONATHAN, E. M., and LAPRIE, A.: Integration method of 3D MR spectroscopy into treatment planning system for glioblastoma IMRT dose painting with integrated simultaneous boost. *Radiat. Oncol.* 8/1; doi 10.1186/1748-717X-8-1 (2013)
- LAPRIE, A., PIRKALL, A., HAAS-KOGAN, D. A., CHA, S., BANERJEE, A., LE, T. P., LU, Y., NELSON, S., and MCKNIGHT, T. R.: Longitudinal multivoxel MR spectroscopy study of pediatric diffuse brainstem gliomas treated with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62/1, 20–31 (2005)
- LING, C. C., HUMM, J., LARSON, S., AMOLS, H., FUKS, Z., LEIBEL, S., and KOUTCHER, J. A.: Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47/3, 551–560 (2000)
- NESTLE, U., KREMP, S., and GROSU, A. L.: Practical integration of [¹⁸F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): The technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother. Oncol.* 81/2, 209–225 (2006)
- NESTLE, U., KREMP, S., SCHAEFER-SCHULER, A., SEBASTIAN-WELSCH, C., HELLWIG, D., RÜBE, C., and KIRSCH, C.-M.: Comparison of different methods for delineation of ¹⁸F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.* 46/8, 1342–1348 (2005)
- NESTLE, U., RISCHKE, H. C., ESCHMANN, S. M., HOLL, G., TOSCH, M., MIEDERER, M., PLOTKIN, M., ESSLER, M., PUSKAS, C., SCHIMEK-JASCH, T., DUNCKER-ROHR, V., RÜHL, F., LEIFERT, A., MIX, M., GROSU, A.-L., KÖNIG, J., and VACH, W.: Improved inter-observer agreement of an expert review panel in an oncology treatment trial – Insights from a structured interventional process. *Eur. J. Cancer* pii: S0959-8049(15)00742-X (2015)
- NESTLE, U., WALTER, K., SCHMIDT, S., LICHT, N., NIEDER, C., MOTAREF, B., HELLWIG, D., NIEWALD, M., UKENA, D., KIRSCH, C. M., SYBRECHT, G. W., and SCHNABEL, K.: ¹⁸F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44/3, 593–597 (1999)
- NESTLE, U., WEBER, W., HENTSCHEL, M., and GROSU, A.-L.: Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys. Med. Biol.* 54/1, R1–25 (2009)
- RISCHKE, H. C., NESTLE, U., FECHTER, T., DOLL, C., VOLEGOVA-NEHER, N., HENNE, K., SCHOLBER, J., KNIPPEN, S., KIRSTE, S., GROSU, A. L., and JILG, C. A.: 3 Tesla multiparametric MRI for GTV-definition of dominant intraprostatic lesions in patients with prostate cancer – an interobserver variability study. *Radiat. Oncol.* 8, 183 (2013)
- SCHAEFER, A., KREMP, S., HELLWIG, D., RÜBE, C., KIRSCH, C. M., and NESTLE, U.: A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35/11, 1989–1999 (2008)
- SCHAEFER, A., NESTLE, U., KREMP, S., HELLWIG, D., GRGIC, A., BUCHHOLZ, H. G., MISCHKE, W., GROMOLL, C., DENNERT, P., PLOTKIN, M., SENFLEBEN, S., THORWARTH, D., TOSCH, M., WAHL, A., WENGENMAIR, H., RÜBE, C., and KIRSCH, C. M.: Multi-centre calibration of an adaptive thresholding method for PET-based delineation of tumour volumes in radiotherapy planning of lung cancer. *Nuklearmedizin* 51/3, 101–110 (2012)
- SCHIMEK-JASCH, T. K. A., HOFFMANN, H., and NESTLE, U.: Optimization of radiotherapy planning for locally advanced NSCLC using 18F-FDG-PET-CT: Current status of the PET-plan trial. *Der Nuklearmediziner* 37/3, 175–180 (2014)
- SCHIMEK-JASCH, T., TROOST, E. G., RÜCKER, G., PROKIC, V., AVLAR, M., DUNCKER-ROHR, V., MIX, M., DOLL, C., GROSU, A. L., and NESTLE, U.: A teaching intervention in a contouring dummy run improved target volume delineation in locally advanced non-small cell lung cancer: Reducing the interobserver variability in multicentre clinical studies. *Strahlenther. Onkol.* 191/6, 525–533 (2015)

- SHEPHERD, T., TERAS, M., BEICHEL, R. R., BOELLAARD, R., BRUYNNOGHE, M., DICKEN, V., GOODING, M. J., JULYAN, P. J., LEE, J. A., and LEFÈVRE, S.: Comparative study with new accuracy metrics for target volume contouring in PET image guided radiation therapy. *IEEE Trans. Med. Imaging* 31/11, 2006–2024 (2012)
- THORWARTH, D.: Functional imaging for radiotherapy treatment planning: current status and future directions – a review. *Br. J. Radiol.* 88/1051, 20150056 (2015)
- THORWARTH, D., and ALBER, M.: Implementation of hypoxia imaging into treatment planning and delivery. *Radiother. Oncol.* 97/2, 172–175 (2010)
- THORWARTH, D., BEYER, T., BOELLAARD, R., DE RUYSSCHER, D., GRGIC, A., LEE, J. A., PIETRZYK, U., SATTLER, B., SCHAEFER, A., VAN ELMPT, W., VOGEL, W., OYEN, W. J., and NESTLE, U.: Integration of FDG-PET/CT into external beam radiation therapy planning: technical aspects and recommendations on methodological approaches. *Nuklearmedizin* 51/4, 140–153 (2012)
- THORWARTH, D., GEETS, X., and PAUSCO, M.: Physical radiotherapy treatment planning based on functional PET/CT data. *Radiother. Oncol.* 96/3, 317–324 (2010)
- WAHL, R. L., JACENE, H., KASAMON, Y., and LODGE, M. A.: From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 50, Suppl. 1, 122S–150S (2009)
- WEBER, W. A.: Assessing tumor response to therapy. *J. Nucl. Med.* 50, Suppl. 1, 1S–10S (2009)
- WOLTHAUS, J. W., SONKE, J. J., VAN HERK, M., BELDERBOS, J. S., ROSSI, M. M., LEBESQUE, J. V., and DAMEN, E. M.: Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70/4, 1229–1238 (2008)
- ZAIDI, H., and EL NAQA, I.: PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37/11, 2165–2187 (2010)

Prof. Dr. med. Ursula NESTLE
Fachärztin für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie,
Fachärztin für Nuklearmedizin
Leitende Oberärztin der Klinik für Strahlenheilkunde
Universitätsklinikum Freiburg
Robert-Koch-Straße 3
79106 Freiburg i. Br.
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 761 27095390
Fax: +49 761 27094720
E-Mail: ursula.nestle@uniklinik-freiburg.de

Tumorhypoxie: Pathogenese, Charakterisierung, klinische Relevanz und molekulare Bildgebung

Peter VAUPEL (München), Nicole WIEDENMANN und
Anca-Ligia GROSU (Freiburg/Br.)

Mit 1 Abbildung

Zusammenfassung

Die meisten soliden Tumoren enthalten hypoxische Subvolumina mit komplexen zeitlichen und räumlichen Heterogenitäten. Wesentliche Hypoxieursachen sind inhomogen verteilte Störungen der Mikrozirkulation, Diffusionslimitierungen und anämiebedingte Einschränkungen des O₂-Transports. Intermittierende Perfusionsstörungen führen in der Regel zu einer akuten Hypoxie, limitierte O₂-Diffusionsfluxe und Anämien zu einer chronischen Hypoxie. Hypoxische Tumorzellen entwickeln häufig einen aggressiven Phänotyp, sind therapieresistent, fördern die maligne Tumorprogression und verschlechtern somit die Prognose. Aus diesem Grund ist die Detektion einer Tumorhypoxie für die Therapieplanung von zentraler Bedeutung. Die in Forschung und Klinik derzeit am häufigsten eingesetzte Methode zur Hypoxieidentifizierung ist die PET-basierte Bildgebung. In der klinischen Routine derzeit verwendete Tracer sind [¹⁸F]-markiertes FAZA und FMISO. Mehrere Studien haben die Integration der PET-Hypoxiebildgebung in die Bestrahlungsplanung untersucht. In einer aktuellen Studie an Kopf-Hals-Tumoren zeigte die FMISO-PET-Bildgebung für die individuellen Patienten unterschiedliche Veränderungen des Oxygenierungsstatus im Verlauf der Strahlentherapie, in der Mehrzahl der Fälle eine Verbesserung der Tumoroxygenierung. Verbesserungen des Oxygenierungsstatus während der Therapie oder Normoxie bei Bestrahlungsbeginn waren signifikant mit einem verbesserten Outcome (d. h. lokaler Tumorkontrolle) korreliert.

Abstract

Hypoxia is a hallmark of most solid tumours. Intratumour hypoxic subvolumes exhibit complex temporal and spatial heterogeneities. Major causes for the development of tumour hypoxia are disturbances in the microcirculation, limitations in the O₂-transport capacity due to anaemia, and a reduced diffusional O₂-flux caused by enlarged diffusion distances. Based on the different pathogenetic mechanisms, two types of O₂-deficiency states, chronic hypoxia (as a consequence of enlarged diffusion distances or anaemia) and acute hypoxia (due to intermittently perfused tumour areas), can be distinguished. Hypoxic cancer cells develop aggressive phenotypes, foster malignant progression and exhibit treatment resistance, thus leading to poor prognosis. Given this role, accurate detection of hypoxia is important for treatment planning. Currently, the preferred method for the assessment of tumour hypoxia in research and clinical oncology is PET-based imaging. Clinically applied PET hypoxia tracers are [¹⁸F]-labelled FAZA and FMISO. A variety of studies investigated the integration of hypoxia-PET in radiation treatment planning. In a recent imaging study in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy, FMISO-PET imaging demonstrated different changes in the tumour oxygenation status among patients with improvement of the tumour oxygenation during radiation treatment as the predominant finding. Improvement of tumour oxygenation upon therapy or baseline normoxia were significantly correlated with superior outcome (i. e., local tumour control).

1. Vaskularisation, Mikromilieu und Sauerstoffversorgung maligner Tumoren

Die Physiologie bösartiger Tumoren weicht in wesentlichen Eigenschaften erheblich von den Funktionsabläufen normaler Gewebe ab. So ist das sogenannte Tumormikromilieu u. a. durch

eine kritische Abnahme des Sauerstoff (O_2)-, Glucose-, Hydrogencarbonat- und Energiegehalts, eine extrazelluläre Azidose, hohe Laktat- und Adenosinkonzentrationen sowie einen deutlich gesteigerten interstitiellen Druck („interstitielle Hypertension“) gekennzeichnet (VAUPEL 2004, 2009a). Dieses für das Zellwachstum üblicherweise „unwirtliche“ Mikromilieu ist vor allem eine Folge der betont heterogenen, chaotischen Mikrozirkulation maligner Tumoren (VAUPEL 2006). In einigen Tumorarealen bzw. Subvolumina sind die neugebildeten, häufig morphologisch und funktionell unreifen Blutgefäße relativ dicht angeordnet, während sich in anderen Tumoranteilen eine äußerst spärliche Vaskularisation findet.

Auf funktioneller Ebene führen die Veränderungen der Mikrozirkulation in erster Linie zu einer Einschränkung der O_2 -Versorgung der Tumorzellen, d. h. zur *Hypoxie* bzw. zur *Anoxie*, die räumlich und zeitlich sehr heterogen über den Tumor verteilt sein können. Die Detektion und Charakterisierung solcher Areale sowie deren Veränderungen unter der Therapie stehen seit einigen Jahren im Fokus der klinischen Forschung, da die Hypoxie, ein charakteristisches Merkmal des Wachstums bösartiger Tumoren, als wesentlicher Einflussfaktor der *malignen Progression*, d. h. der Steigerung der intrinsischen Aggressivität, bei der Entwicklung von Therapieresistenzen (z. B. bei der Strahlentherapie, einigen Formen der Chemotherapie und der photodynamischen Therapie) und damit als *negativer Prognosefaktor* gilt (VAUPEL 2008, VAUPEL und MAYER 2007). Hypoxieinduzierte Mechanismen tragen sehr wesentlich zur Tumorerogenität bei, die wiederum den Einsatz individueller Therapiekonzepte notwendig macht.

2. Hypoxiedefinition

Der Begriff „Hypoxie“ bezeichnet einen Sauerstoffpartialdruck (pO_2), der nicht ausreicht, um definierte physiologische Zell- und Organfunktionen aufrechtzuerhalten (HÖCKEL und VAUPEL 2001, VAUPEL et al. 2015). Da maligne Tumoren offensichtlich keine physiologischen Funktionen aufweisen, ist diese Definition nicht anwendbar. Als „hypoxisch“ werden deshalb O_2 -Partialdrücke bzw. O_2 -Konzentrationen bezeichnet, die einerseits mit einer *erhöhten Therapieresistenz* ($<2\% O_2$) oder mit einer kritischen *Steigerung der inhärenten Aggressivität* des Tumors infolge posttranslationaler und/oder posttranskriptionaler Adaptationsvorgänge (Änderung des Proteoms, $<1\% O_2$) bzw. Veränderungen des Genoms ($<0,1\% O_2$) einhergehen. Andererseits können langdauernde, starke Hypoxien in Tumorzellen – wie auch in Normalzellen – zu einem Verlust vitaler Zellfunktionen (z. B. Störungen des aktiven Membrantransports), zu Einschränkungen der Proteinbiosynthese sowie antiproliferativen Effekten und schließlich zum Zelltod durch Apoptose bzw. Nekrose führen. In manchen Tumorzellen löst Hypoxie auch Differenzierungsphänomene und Seneszenz aus.

3. Pathomechanismen der Tumorphypoxie

Generelle Ursache der Hypoxie im Tumorgewebe (und Normalgewebe) ist eine Störung des Gleichgewichts zwischen O_2 -Zufuhr und O_2 -Bedarf. Da der O_2 -Verbrauch der Krebszellen (und Stromazellen) keine generellen Abweichungen aufweist (VAUPEL und MAYER 2012), liegen die für maligne Tumoren charakteristischen O_2 -Defizite auf der Angebotsseite, d. h., die wesentlichen Faktoren für das Auftreten der bereits erwähnten zeitlich und räumlich heterogen verteilten Hypoxieareale sind die inadäquate und zugleich inhomogene Mikrozir-

kulation sowie die häufig auch eingeschränkte O₂-Transportkapazität des Blutes. Letztere wird durch die Konzentration und die funktionelle Verfügbarkeit des Hämoglobins bestimmt (VAUPEL et al. 2015).

Bleibt ein hypoxisches Subvolumen über längere Zeit (Stunden bis Tage) bestehen, bezeichnet man einen solchen Zustand traditionell als *chronische Hypoxie* (THOMLINSON und GRAY 1955). Ursächlich liegen dieser häufigen Hypoxieform Diffusionsstörungen (z. B. extrem verlängerte Diffusionswege), anämiebedingte O₂-Transporteinschränkungen (hypoxämische Hypoxie) sowie Störungen der Mikrozirkulation (z. B. aufgrund des erhöhten interstitiellen Drucks) zugrunde (BAYER et al. 2011, VAUPEL und MAYER 2014a).

In einzelnen (Mikro-)Arealen von Tumoren kann die O₂-Versorgung auch relativ kurzfristigen, zyklischen Schwankungen unterliegen, eine pathophysiologische Situation, die als akute Hypoxie bezeichnet wird (Dauer: Minuten bis etwa 1 Stunde). Solche Hypoxieperioden werden auch als intermittierende, fluktuierende, transiente oder zyklische Hypoxien charakterisiert (BROWN 1979, BAYER und VAUPEL 2012).

Pathogenetisch spielt dabei eine gestörte Rheologie in der Tumormikrozirkulation eine entscheidende Rolle (z. B. Bildung von Erythrozyten- und Thrombozytenaggregaten oder Fibringerinnseln u. a.). Auch intermittierende Plasmadurchströmungen größerer Strombahnabschnitte sowie abnorme vasomotorische Aktivitäten in den afferenten Tumorgefäßen und Perfusionsstörungen aufgrund eines „vascular remodeling“ können für das Auftreten akuter Hypoxien verantwortlich sein (VAUPEL und MAYER 2014b).

4. Charakterisierung des Oxygenierungsstatus maligner Tumoren

Eine Metaanalyse zur Charakterisierung des Oxygenierungsstatus maligner Tumoren und dessen prognostische Bedeutung hat eindeutig gezeigt, dass (a.) die meisten soliden Neoplasien (>60 %) hypoxische Subvolumina enthalten, die ausgeprägte und komplexe zeitliche und räumliche Heterogenitäten („4D- Heterogenität“) aufweisen, (b.) Hypoxie als charakteristisches Kennzeichen („hallmark of cancer“) angesehen werden muss, (c.) neben intratumoralen auch (und vor allem) intertumoralen Heterogenitäten in Tumoren des gleichen Typs auftreten, (d.) der mediane pO₂-Wert in Tumoren deutlich niedriger (<10 mmHg) als im entsprechenden Normalgewebe (>25 mmHg) ist, (e.) die Tumoroxygenierung unabhängig von der klinischen Größe, vom Tumorstadium und der jeweiligen Histologie, vom Grading und zahlreichen anderen onkologischen Parametern sowie Patientencharakteristika ist und (f.) bei stark anämischen Patienten sich häufig weiter verschlechtert. Lymphknotenmetastasen unterscheiden sich nicht grundlegend von den Primärtumoren, dagegen sind Rezidivtumoren in der Regel hypoxischer als die jeweiligen Primärtumoren (VAUPEL et al. 2007). Eine tendenzielle Verschlechterung des Oxygenierungsstatus tritt gelegentlich auch bei höheren histopathologischen Tumorstadien auf.

Die meisten malignen Tumoren weisen, wie bereits erwähnt, eine ausgeprägte und komplexe Dynamik der Oxygenierung auf, d. h., die räumliche Ausdehnung, der Schweregrad, die Verteilung der Hypoxieareale innerhalb eines Tumors und die Zahl der hypoxischen Subvolumina unterliegen sowohl prätherapeutisch als auch während der Therapie erheblichen Veränderungen. Hypoxische Areale werden sowohl in der Tumorperipherie als auch in zentralen Abschnitten gefunden und ihre Dimensionen liegen häufig im Submillimeterbereich („mikroregionale Hypoxie“). In Letzteren können sehr steile pO₂-Gradienten (bis zu 60 mmHg/mm) auftreten.

5. Biologische und klinische Relevanz der Tumorphypoxie

Zur Frage der biologischen bzw. klinischen Bedeutung des Oxygenierungsstatus solider Tumoren sind in den letzten zwei Jahrzehnten zahlreiche Publikationen erschienen (z. B. HÖCKEL et al. 1996, HARRIS 2001, LEO et al. 2004, SEMENZA 2000, VAUPEL und MAYER 2007, 2014a, BRAHIMI-HORN et al. 2007, MAYER und VAUPEL 2013). Aus diesen Studien mit normoxischen (bzw. weniger hypoxischen) *versus* stark hypoxischen Tumorkollektiven unterschiedlicher Entitäten geht eindeutig hervor, dass der Hypoxie als kausaler Faktor – neben den sowohl durch direkte und indirekte Mechanismen vermittelten *therapiemodifizierenden Einflüssen* – eine grundlegende Bedeutung im Rahmen der *malignen Progression* und damit bei der *Prognoseeinschätzung* zukommt. Die zugrundeliegenden Vorgänge sind vielfältig, sie sind Gegenstand einer intensiven Forschung und vom Ausmaß bzw. Schweregrad der Hypoxie abhängig.

Die sogenannte *therapielimitierende Hypoxie* tritt bereits bei O_2 -Konzentrationen $<2\%$ (ca. 15 mmHg) auf (VAUPEL 2009b). Die *Entwicklung eines aggressiven Phänotyps* beginnt dagegen erst bei niedrigeren Konzentrationen und beruht auf folgenden, pathogenetischen Mechanismen: (a.) Modulation der Genexpression ($<1\% O_2$, ca. 7,5 mmHg, „moderate Hypoxie“) und (b.) starke Zunahme einer mutationsbedingten genetischen Instabilität und damit der genomischen Heterogenität. Es können sich dabei sehr aggressive Zellklone entwickeln, die nachfolgend durch Selektion und klonale Expansion weitgehend das biologische Verhalten eines Tumors bestimmen.

Die Mechanismen, die zu einer Zunahme der genetischen Instabilität führen, werden bei schwerer Hypoxie ($<0,1 O_2$, ca. 0,75 mmHg) beobachtet und treten besonders bei Hypoxiezyklen auf (HÖCKEL und VAUPEL 2001).

Der Einfluss auf die Genexpression ist zwischen 2,5 und 5 mmHg, d. h. bei moderater Hypoxie, am stärksten. Sie wird vor allem durch hypoxieinduzierbare Transkriptionsfaktoren (z. B. HIF) gesteuert, durch deren Zielproteine funktionell vermittelt (z. B. GLUT-1, CA IX) und dient sehr wesentlich der „Umschaltung“ bzw. der Anpassung des Stoffwechsels von Tumorzellen, um eine anhaltende Proliferation unter Hypoxie (und anderen ungünstigen Milieubedingungen) zu gewährleisten.

Weiterhin werden u. a. die Angiogenese, die Entwicklung einer Apoptoseresistenz, die lokoregionale Invasion und die Fernmetastasierung gefördert.

6. Detektion der Tumorphypoxie

Zur Identifizierung, Therapieplanung und zur Prognoseeinschätzung hypoxischer Tumoren ist eine zuverlässige, wiederholbare, hochauflösende und nicht-invasive Technik notwendig. Weiterhin sollte diese Methode die unterschiedlichen Hypoxietypen und auch die Schweregrade, welche die verschiedenen, oben bereits erwähnten molekularen Hypoxie-Antwort-Mechanismen auslösen, „elektiv“ erfassen können. Die in der klinischen Routine eingesetzten Detektionsmethoden sind derzeit nicht in der Lage, alle genannten Anforderungen zu erfüllen.

Auf eine detaillierte Beschreibung von Methoden zur Beurteilung bzw. Abschätzung des Oxygenierungsstatus anhand von Surrogatparametern (z. B. durch Beurteilung der Perfusion und/oder der HbO_2 -Sättigung) wird an dieser Stelle verzichtet.

6.1 Direkte Messung der O₂-Partialdruckverteilung in Tumoren

Eine direkte Messung ist klinisch-experimentell derzeit nur mit invasiven O₂-sensitiven Feinnadelelektroden (VAUPEL et al. 2007) und mit der Elektronenspinresonanz (ESR) möglich (SWARTZ et al. 2014). Vor allem die Erfassung des Oxygenierungsstatus mit der polarographischen Methode hat wesentliche Erkenntnisse zur Hypoxie als wichtigem Einflussfaktor der malignen Progression und somit klinisch relevante Informationen über biologische Eigenschaften individueller Tumoren geliefert. Die Korrelationen mit der Prognose führten dazu, dass die Feinnadelpolarographie den Status eines „Goldstandards“ für die klinische Beurteilung der Tumoroxygenierung bzw. Hypoxiedetektion erlangt hat (vgl. TATUM et al. 2006).

6.2 Erfassung des Oxygenierungsstatus mit Hypoxiemarkern

Der Nachweis hypoxischer Gewebeareale kann auch direkt am histologischen Präparat (Gewebebiopsie, Operationspräparat) mit Hilfe von Hypoxiemarkern geführt werden. Diese Methode erlaubt die Charakterisierung des Oxygenierungsstatus einzelner Zellen (VAUPEL et al. 2004, VAUPEL und MAYER 2016). Als *exogene (extrinsische) Marker* werden Derivate des bioreduktiven 2-Nitroimidazols eingesetzt, die nach systemischer Injektion in hypoxischen, vitalen Zellen kovalente Bindungen mit Proteinen eingehen, und damit neue Substrate schaffen, die mit spezifisch gegen sie gerichteten Antikörpern mittels Immunhistochemie (IHC) nachweisbar sind. Die derzeit am häufigsten eingesetzten Substanzen sind Pimonidazol (PIMO) und Pentafluoro-Etanidazol (EF5). Publierte Daten hierzu stammen im Wesentlichen aus Untersuchungen an Experimentaltumoren (VAUPEL et al. 2004, VAUPEL und MAYER 2016)

Auch ohne Applikation eines externen Pharmakons sind qualitative Beurteilungen des Oxygenierungsstatus von Tumoren durch *endogene, hypoxieassoziierte Biomarker* möglich. Es handelt sich bei dieser Methode um IHC-basierte Nachweise des Transkriptionsfaktors HIF (siehe oben) und von stabilen HIF-Zielgenen (z. B. GLUT-1, CA IX). Ein hohes Expressionsniveau von Proteinen der HIF-vermittelten Antwortreaktionen, die entgegen ursprünglicher Erwartungen nicht hypoxiespezifisch sind, sondern auch durch eine Reihe anderer Faktoren ausgelöst werden können, wird derzeit eher als Zeichen einer Tumorprogression interpretiert, die mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose der Patienten einhergeht (VAUPEL et al. 2004, MAYER et al. 2006, 2008).

6.3 Molekulares Imaging von Tumoren

Die Darstellung der Tumorhypoxie mit Hilfe der sogenannten *biologischen Bildgebung* wie die Positronenemissionstomographie (PET) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) könnte für das Verständnis dieses wichtigen pathophysiologischen Merkmals lokal fortgeschrittener Tumoren eine bedeutende Rolle spielen. Darüber hinaus kann sie deutliche Implikationen für die Entwicklung weiterer therapeutischer Strategien haben, welche die Hypoxie im gesamten Behandlungskonzept berücksichtigen werden.

Die Verwendung der PET zur Hypoxiebildgebung hat in den letzten Jahren aufgrund der klinischen Bedeutung der (Tumor-)Hypoxie sowie der stetigen Verbesserung der Gerätetechnik (PET/CT) und Radiopharmaka (= Tracer-)Entwicklung eine zunehmende Verbreitung erfahren. Aufgrund des besseren Auflösungsvermögens und der höheren Sensitivität ist die PET gegenüber herkömmlichen nuklearmedizinischen Methoden wie der *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) zur Methode der Wahl geworden. Zur Darstel-

lung der Tumorphoxie wurden in erster Linie zwei Klassen von PET-Tracern entwickelt (FLEMING et al. 2015): (a.) ^{18}F -markierte Nitroimidazole und (b.) Cu(II)-diacetylbis(N⁴-methylthiosemicarbazon)-Analoge (Cu-ATSM). Klinisch weit verbreitet sind die Nitroimidazol-Tracer [^{18}F]-Fluoroazomycin-Arabinosid (FAZA) und [^{18}F]-Fluoromisonidazol (FMISO). Insbesondere in der primär definitiven Strahlentherapie kommt der Hypoxiebildgebung mittels PET eine zunehmende Bedeutung zu, da die Strahlentherapieplanung auf 3D-Bildgebung beruht und bei Verwendung moderner Verfahren (PET/CT, Maskenfixierung des Patienten) eine direkte Integration dieser Bilddaten in die Bestrahlungsplanung technisch möglich wurde sowie auch eine PET-basierte Individualisierung der Therapie (z. B. Therapieintensivierung bei ausgeprägter Tumorphoxie) angestrebt wird. Andere Hypoxietracer, die bei klinischen Studien eingesetzt wurden, sind ^{18}F -FETNIM, ^{18}F -HX4 und ^{18}F -EF5.

Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass mittels PET-basierter Erfassung der Tumorphoxie Patienten mit erhöhtem Risiko eines Lokalrezidivs identifiziert werden können. Ob allerdings die mittels PET festgestellte Sauerstoffmangelversorgung im Tumor direkt zur IMRT-Bestrahlungsplanung herangezogen werden kann, d. h. im Sinne eines „dose painting“ gezielt sauerstoffarme Tumorareale mit höherer Dosis behandelt werden können, ist gegenwärtig noch offen (GROSU et al. 2007, ESCHMANN et al. 2007, DIRIX et al. 2008, NEMEH et al. 2008, THORWARTH et al. 2010, HORSMAN et al. 2012). Ein zentrales Problem dabei ist die noch unzureichende Kenntnis über zeitliche Veränderungen der Tumorphoxie während einer Radiochemotherapie und die daraus resultierenden Konsequenzen für die Bestrahlungsplanung.

Gegenwärtig ist die Datenlage zur zeitlichen Änderung der mittels Hypoxie-PET erfassbaren Tumorphoxie während einer Radiochemotherapie noch begrenzt und der Zusammenhang zwischen Hypoxie-PET-Ergebnis und klinischem Behandlungsergebnis (klinisches Outcome) noch unklar. ESCHMANN et al. (2007) untersuchten 14 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mittels FMISO-PET vor und während der Strahlentherapie und fanden eine signifikante Verbesserung der Tumoroxygenierung („Reoxygenierung“) während der Therapie (im Mittel 45 Gy), was auf einen Zusammenhang mit einer verbesserten Tumorkontrolle hinweist, jedoch ohne statistische Signifikanz war. Auch DIRIX et al. (2008) untersuchten bei 15 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren Veränderungen der Tumorphoxie mittels FMISO-PET.

Auch sie beschrieben eine signifikante „Reoxygenierung“ im Tumorgewebe während der Radiochemotherapie. Darüber hinaus zeigten sie, dass die Hypoxie einen der wichtigsten Resistenzmechanismen gegen die Radiochemotherapie darstellt: Nicht nur das Ausmaß der Tumorphoxie vor Therapie, sondern auch unter Therapie (30 Gy) korrelierte signifikant mit der Tumorkontrolle. ZIPS et al. (2012) untersuchten die zeitlichen Änderungen der Tumorphoxie in 25 Kopf-Hals-Tumor-Patienten während der Radiochemotherapie. In einer explorativen prospektiven Studie fanden diese Autoren, dass die FMISO-PET-Untersuchung in der ersten oder zweiten Woche der Radiochemotherapie den höchsten prognostischen Wert zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko hat. Interessant ist dabei, dass im Vergleich dazu das prätherapeutische Hypoxie-PET ein weniger starker Prädiktor war. Die Autoren postulieren, dass unterschiedliche Tumorreoxygenierungsprofile zu unterschiedlichen Behandlungsergebnissen führen.

MORTENSEN et al. (2012) untersuchten mittels FAZA-PET/CT 40 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Rahmen der DAHANCA-24-Studie. In 13 von 40 Patienten wurde ein FAZA-PET/CT etwa 14 Tage nach dem Beginn der Radiochemotherapie durchgeführt. Das während der Behandlung ermittelte hypoxische Subvolumen (HSV) der Tumoren verkleinerte sich im Verlauf der Behandlung zwischen zwei PET-Untersuchungen deutlich und fand

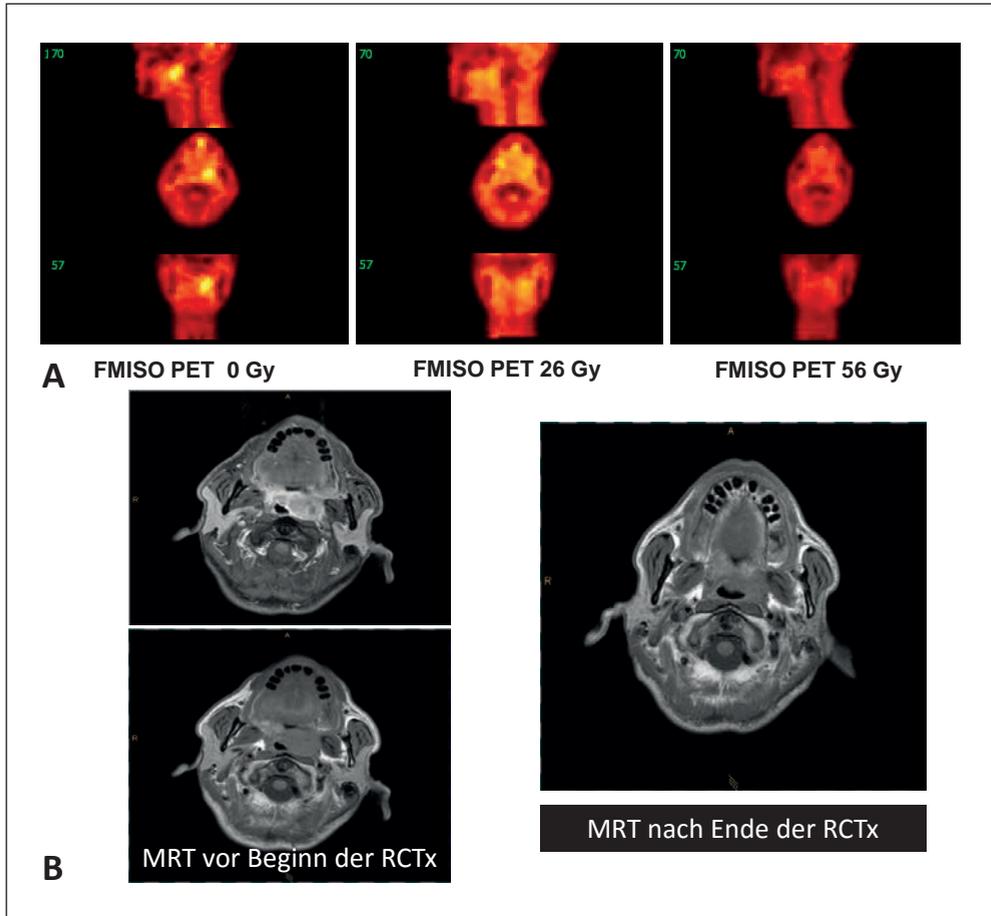


Abb. 1 FMISO-PET- und MRT-Bildgebung eines T4-Oropharynx Tumors im Verlauf einer definitiven Radiochemotherapie (RCTx). (A): FMISO-PET vor und während RCTx. (B): MRT vor (*links*) und während der RCTx (64 Gy, *rechts*). Die FMISO-PET-Untersuchung dokumentiert eine deutliche Abnahme der Hypoxie unter der Therapie. Das MRT zeigt den großen Primärtumor vor RCTx und einen Resttumor gegen Ende der RCTx. Klinischer Verlauf: lokale Tumorkontrolle.

sich bei beiden PET-Untersuchungen räumlich in jeweils der gleichen Region. Die Autoren beobachteten eine höhere Rezidivrate in der Hypoxiegruppe (4 von 6 Patienten) im Vergleich zur Gruppe ohne Tumorhypoxie während der Behandlung (2 von 7 Patienten), allerdings ohne dass statistische Signifikanz erreicht wurde.

GROSU et al. (2007) untersuchten die Verteilung der Tumorhypoxie in Kopf-Hals-Tumoren zunächst mittels FAZA-PET und konnten nachweisen, dass in der Mehrzahl der Patienten das hypoxische Tumorgewebe in einer räumlich konfluenten Region lag und somit ein HSV für die Bestrahlungsplanung abgegrenzt werden konnte. Nur in vereinzelten Fällen war die Tumorhypoxie diffus verteilt, oder die Tumoren waren nicht nachweisbar hypoxisch. In einer nachfolgenden Studie (BITTNER et al. 2013) haben wir die Veränderungen in der Lokalisation des HSV unter Radiochemotherapie mittels ^{18}F -MISO-PET ausgewertet und festgestellt, dass

bei Patienten mit persistierender Hypoxie nach zwei Wochen die HSVs innerhalb der Tumoren topographisch relativ stabil blieben.

Ziel einer aktuellen prospektiven ^{18}F -MISO-PET-basierten Machbarkeitsstudie an Kopf-Hals-Tumoren war, die zeitlichen Änderungen der Tumorphypoxie unter Radiochemotherapie mittels ^{18}F -MISO-PET zu erfassen, diese Daten mit den klinischen Verläufen zu korrelieren und unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse und publizierter Daten die Auswirkung auf die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien zu diskutieren (WIEDENMANN et al. 2015). An der Klinik für Strahlenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg wurden dabei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die sich einer definitiven, kurativ-intendierten Radiochemotherapie unterzogen, mittels ^{18}F -MISO-PET untersucht. Intensität und Ausdehnung der Tumorphypoxie wurden dabei mittels serieller ^{18}F -MISO-PET-Scans vor und im Verlauf der Radiochemotherapie evaluiert. Verschiedene Tumoroxygenierungsmuster wurden erfasst und mit dem Risiko eines lokalen Tumorrezidivs korreliert. Zwei wichtige Erkenntnisse konnten dabei gewonnen werden: (a.) Es zeigte sich, dass die Ausprägung und zeitliche Veränderung der Tumorphypoxie während der Radiochemotherapie zwischen den einzelnen Patienten deutlich variiert, und (b.) die mittels der ^{18}F -MISO-PET-Scans erfassten Veränderungen der Tumoroxygenierung während der Radiochemotherapie waren signifikant mit dem klinischen Outcome korreliert, d. h. besser oxygenierte Tumoren bzw. Tumoren, die im Verlauf der Radiochemotherapie „reoxygenierten“, zeigen eine signifikant bessere lokale Tumorkontrolle. Dieses Ergebnis liefert damit ein weiteres deutliches Indiz für die wichtige Rolle der biologischen Bildgebung in der Radioonkologie im Hinblick auf individualisierte Behandlungsstrategien und Entwicklung innovativer Konzepte.

Limitationen der Hypoxiebildgebung mittels FMISO-PET bestehen u. a. aufgrund der variablen Reproduzierbarkeit und durch das räumlich geringe Auflösungsvermögen der PET im Vergleich zu anderen Bildgebungsmodalitäten (z. B. MRT). Dadurch können Tumorausdehnungen <3 mm sowie O_2 -Gradienten im Submillimeterbereich nicht erfasst werden, und das Ausmaß der Hypoxie und Heterogenitäten in diesem Bereich könnte dadurch unterschätzt werden. Des Weiteren gilt für Bildgebung generell und damit auch für die Hypoxiebildgebung mittels PET die unzureichende Detektion unterschiedlicher Schweregrade der Hypoxie sowie eine Beschränkung des zeitlichen Auflösungsvermögens, da immer nur ein definiertes Zeitfenster abgebildet wird, d. h., akut-hypoxische und chronisch-hypoxische-Areale sind nicht ausreichend abgrenzbar. Im längerfristigen zeitlichen Verlauf sind auch Veränderungen in der Oxygenierung durch das Tumorwachstum sowie Therapiefolgen (z. B. „Reoxygenierung“) zu berücksichtigen. Dies muss bei der Interpretation der Bilddaten bedacht werden. Der Vorteil der PET liegt – neben der direkten Erfassung der Gewebehypoxie sowie der hohen Spezifität und Sensitivität – in der Nichtinvasivität und somit Wiederholbarkeit der Untersuchung, wodurch sich ein großes Potenzial für die Hypoxie-PET-Bildgebung ergibt.

Literatur

- BAYER, C., and VAUPEL, P.: Acute versus chronic hypoxia in tumors: Controversial data concerning time frames and biological consequences. *Strahlenther. Onkol.* 188, 616–627 (2012)
- BAYER, C., SHI, K., ASTNER, S. T., MAFTEL, A., and VAUPEL, P.: Acute versus chronic hypoxia: Why a simplified classification is simply not enough. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 80, 965–968 (2011)
- BITTNER, M. I., WIEDENMANN, N., BUCHER, S., HENTSCHEL, M., MIX, M., WEBER, W. A., and GROSU, A.-L.: Exploratory geographical analysis of hypoxic subvolumes using ^{18}F -MISO-PET imaging in patients with head and neck cancer in the course of primary chemoradiotherapy. *Radiother. Oncol.* 108, 511–516 (2013)

- BRAHIMI-HORN, M. C., CHICHE, J., and POUYSSEGUR, J.: Hypoxia and cancer. *J. Mol. Med. (Berl.)* 85, 1301–1307 (2007)
- BROWN, J. M.: Evidence for acutely hypoxic cells in mouse tumours, and a possible mechanism of reoxygenation. *Br. J. Radiol.* 52, 650–656 (1979)
- DIRIX, P., VANDECAVEYE, V., DE KEZER, F., STROOBANTS, S., HERMANS, R., and NUYS, S.: Dose painting in radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: Value of repeated functional imaging with ¹⁸F-FDG PET, ¹⁸F-Fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J. Nucl. Med.* 50, 1020–1027 (2009)
- ESCHMANN, S. M., PAULSEN, F., BEDESHEM, C., MACHULLA, H.-J., HEHR, T., BAMBERG, M., and BARES, R.: Hypoxia-imaging with ¹⁸F-Misonidazole and PET: Changes of kinetics during radiotherapy of head-and-neck cancer. *Radiother. Oncol.* 83, 406–410 (2007)
- FLEMING, I. N., MANAVAKI, R., BLOWER, P. J., WEST, C., WILLIAMS, K. J., HARRIS, A. L., DOMARKAS, J., LORD, S., BALDRY, C., and GILBERT, F. J.: Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br. J. Cancer* 112, 238–250 (2015)
- GROSU, A.-L., SOUVATZOGLOU, M., RÖPER, B., DOBRITZ, M., WIEDENMANN, N., JACOB, V., WESTER, H.-J., REISCHL, G., MACHULLA, H.-J., SCHWAIGER, M., MOLLS, M., and PIERT, M.: Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 541–551 (2007)
- HARRIS, A. L.: Hypoxia – a key regulatory factor in tumor growth. *Nature Rev. Cancer* 2, 38–47 (2001)
- HÖCKEL, M., and VAUPEL, P.: Tumor hypoxia: Definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J. Natl. Cancer Inst.* 93, 266–276 (2001)
- HÖCKEL, M., SCHLENGER, K., ARAL, B., MITZE, M., SCHÄFER, U., and VAUPEL, P.: Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res.* 56, 4509–4515 (1996)
- HORSMAN, M. R., MORTENSEN, L. S., PETERSEN, J. B., BUSK, M., and OVERGAARD, J.: Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 9, 674–687 (2012)
- LEO, C., GIACCIA, A. J., and DENKO, N. C.: The hypoxic tumor microenvironment and gene expression. *Semin. Radiat. Oncol.* 14, 207–214 (2004)
- MAYER, A., HÖCKEL, M., and VAUPEL, P.: Endogenous hypoxia markers in locally advanced cancers of the uterine cervix: Reality or wishful thinking? *Strahlenther. Onkol.* 182, 501–510 (2006)
- MAYER, A., HÖCKEL, M., and VAUPEL, P.: Endogenous hypoxia markers: Case not proven! *Adv. Exp. Med. Biol.* 614, 127–136 (2008)
- MAYER, A., and VAUPEL, P.: Hypoxia, lactate accumulation, and acidosis: Siblings or accomplices driving tumor progression and resistance to therapy? *Adv. Exp. Med. Biol.* 812, 19–24 (2013)
- MORTENSEN, L. S., JOHANSEN, J., KALLEHAUGE, J., PRIMDAHL, H., BUSK, M., LASSEN, P., ALSNER, J., SØRENSEN, B. S., TOUSTRUP, K., JAKOBSEN, S., PETERSEN, J., PETERSEN, H., THEIL, J., NORDSMARK, M., and OVERGAARD, J.: FAZA PET/CT hypoxia imaging in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: Results from the DAHANCA 24 trial. *Radiother. Oncol.* 105, 14–20 (2012)
- NEMEH, S. A., LEE, N. Y., SCHRÖDER, H., SQUIRE, O., ZANZONICO, P. B., ERDI, Y. E., GRECO, C., MAGERAS, G., PHAM, H. S., LARSON, S. M., LING, C. C., and HUMM, J. L.: Reproducibility of intratumor distribution of (18)F-fluoromisonidazole in head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 235–242 (2008)
- SEMENZA, G. L.: Hypoxia, clonal selection, and the role of HIF-1 in tumor progression. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 35, 71–103 (2000)
- SWARTZ, H. M., HOU, H., KHAN, N., JARVIS, L. A., CHEN, E. Y., WILLIAMS, B. B., and KUPPUSAMY, P.: Advances in probes and methods for clinical EPR oximetry. *Adv. Exp. Med. Biol.* 812, 73–79 (2014)
- TATUM, J. L., and 30 coauthors: Hypoxia: Importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 82, 699–757 (2006)
- THOMLINSON, R. H., and GRAY, L. H.: The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br. J. Cancer* 9, 539–549 (1955)
- THORWARTH, D., and ALBER, M.: Implementation of hypoxia imaging into treatment planning and delivery. *Radiother. Oncol.* 97, 172–175 (2010)
- VAUPEL, P.: Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Semin. Radiat. Oncol.* 14, 198–206 (2004)
- VAUPEL, P.: Abnormal microvasculature and defective microcirculatory function in solid tumors. In: SIEMANN, D. W. (Ed.): *Vascular-targeted Therapies in Oncology*; pp. 9–29. Chichester (UK): John Wiley & Sons 2006
- VAUPEL, P.: Hypoxia and aggressive tumor phenotype: Implications for therapy and prognosis. *Oncologist* 13, Suppl. 3, 21–26 (2008)

- VAUPEL, P.: Pathophysiology of solid tumors. In: MOLLS, M., VAUPEL, P., NIEDER, C., and ANSCHER, M. S. (Eds.): *The Impact of Tumor Biology on Cancer Treatment and Multidisciplinary Strategies*; pp. 51–92. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2009a
- VAUPEL, P.: Physiological mechanisms of treatment resistance. In: MOLLS, M., VAUPEL, P., NIEDER, C., and ANSCHER, M. S. (Eds.): *The Impact of Tumor Biology on Cancer Treatment and Multidisciplinary Strategies*; pp. 273–290. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2009b
- VAUPEL, P., HÖCKEL, P., and MAYER, A.: Detection and characterization of tumor hypoxia using pO₂ histography. *Antioxid. Redox Signal.* 9, 1221–1235 (2007)
- VAUPEL, P., and MAYER, A.: Hypoxia in cancer: Significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* 26, 225–239 (2007)
- VAUPEL, P., and MAYER, A.: Availability, not respiratory capacity governs oxygen consumption of solid tumors. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 44, 1477–1481 (2012)
- VAUPEL, P., and MAYER, A.: Hypoxia in tumors: Pathogenesis-related classification, characterization of hypoxia subtypes, and associated biological and clinical implications. *Adv. Exp. Med. Biol.* 812, 19–24 (2014a)
- VAUPEL, P., and MAYER, A.: Imaging tumor hypoxia: Blood-borne delivery of imaging agents is fundamentally different in hypoxia subtypes: *J. Innov. Opt. Health Sci.* 7, 1330005/1-6 (2014b)
- VAUPEL, P., and MAYER, A.: Tumor hypoxia: Causative mechanisms, microregional heterogeneities, and the role of tissue-based hypoxia markers. *Adv. Exp. Med. Biol.* (2016, in press)
- VAUPEL, P., MAYER, A., and HÖCKEL, M.: Tumor hypoxia and malignant progression. *Methods Enzymol.* 381, 335–354 (2004)
- VAUPEL, P., SCHAIBLE, H.-G., und MUTSCHLER, E.: *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 7. Auflg. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2015
- WIEDENMANN, N., BUCHER, S., HENTSCHEL, M., MIX, M., VACH, W., BITTNER, M. I., NESTLE, U., PFEIFFER, J., WEBER, W. A., and GROSU, A.-L.: Serial [18F]-fluoromisonidazole PET during radiochemotherapy for locally advanced head and neck cancer and its correlation with outcome. *Radiother. Oncol.* 117, 113–117 (2015)
- ZIPS, D., ZÖPHEL, K., ABOLMAALI, N., PERRIN, R., ABRAMYUK, A., HAASE, R., APPOLD, S., STEINBACH, J., KOTZERKE, J., and BAUMANN, M.: Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiother. Oncol.* 105, 21–28 (2012)

Univ.-Prof. Dr. med. Peter VAUPEL, M.A./Univ. Harvard
Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar
TU München
Ismaninger Straße 22
81675 München
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 171 1240073
Fax: +49 6131 496894
E-Mail: peter.vaupel@tum.de

Radiopharmaka, neue Targets und *In-vivo*-Biomarker

Aspekte der Arzneimittelentwicklung in der radiologischen Forschung

Matthias TAUPITZ (Berlin)

Zusammenfassung

In der radiologischen bildgebenden Diagnostik besteht ein Bedarf nach neuen spezifischen Kontrastmitteln bzw. molekularen Bildgebungssonden für Verfahren wie Magnetresonanztomographie, Ultraschall und optische Bildgebung. Diese sollen im Vergleich zu den aktuell klinisch gebräuchlichen unspezifischen Kontrastmitteln helfen, durch spezifische Anreicherung die entsprechenden Erkrankungen besser und frühzeitiger erkennen zu können sowie genauere Aussagen über den Aktivitätszustand der Erkrankung und zum Ansprechen auf eine Therapie zu ermöglichen. Experimentelle Ergebnisse zu molekularen Bildgebungssonden werden in steigender Anzahl publiziert. Es findet jedoch in der pharmazeutischen Industrie seit ca. 15 Jahren keine ernsthafte präklinische oder klinische Entwicklung zu spezifischen Kontrastmitteln statt. Somit ist auch keine Markteinführung eines derartigen Produktes abzusehen. Ein wichtiger Grund für die Zurückhaltung der pharmazeutischen Industrie könnten die hohen Entwicklungs- und Herstellungskosten für derartige spezifische molekulare Konstrukte bei gleichzeitig geringen möglichen Marktzahlen im Vergleich zu den günstig zu produzierenden unspezifischen Kontrastmitteln sein. In der akademischen Forschung werden im Allgemeinen Ansätze für neue spezifische Kontrastmittel auf dem Niveau der biomedizinischen Grundlagenwissenschaft bearbeitet. Die weiterführende Kontrastmittelforschung oder gar eine präklinische oder klinische Kontrastmittelentwicklung wird als Aufgabe der pharmazeutischen Industrie angesehen. Für die pharmazeutische Industrie hingegen sind Entwicklungskandidaten heute erst in einer fortgeschrittenen präklinischen oder gar in einer frühen klinischen Entwicklung attraktiv, und das auch nur dann, wenn die Umsetzbarkeit der Herstellung des Produktes in einen pharmazeutischen Prozess belegt ist, günstige Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten vorliegen und objektiv ein Bedarf nach dem neuen Produkt besteht. Allerdings unterstützen neue experimentelle Bildgebungssonden die Erforschung von Krankheitsprozessen und die Suche nach neuen therapeutischen Wirkstoffen. Sie sind daher eine wichtige und sinnvolle Ergänzung in der biomedizinischen Grundlagenforschung, auch wenn keine Perspektive zur Translation in die klinische Anwendung besteht. Um die Erfolgsaussichten von Forschungsansätzen und Förderprojekten zu neuen Kontrastmitteln zu erhöhen, sollten sowohl Forscher als auch Verfasser von Förderprogrammen sowie Antragsteller und Gutachter von Förderanträgen mit den Aspekten der systematischen Arzneimittelentwicklung vertraut sein.

Abstract

In diagnostic radiology there is a need for new specific contrast agents and molecular imaging probes for modalities such as magnetic resonance imaging, ultrasound, and optical imaging. Unlike the widely used nonspecific contrast agents, the new agents should enable earlier and better identification of disease through specific accumulation and prediction of treatment response by yielding detailed information on disease activity. While the number of publications reporting experimental results with molecular imaging probes is increasing, pharmaceutical companies have not been engaged in serious preclinical and clinical development of specific contrast agents over the last 15 years. Therefore, it is not expected that a product will become commercially available soon. An important reason for industry's reluctance to develop a marketable product is the high cost involved in developing and manufacturing such specific molecular constructs while demand is expected to be lower than for nonspecific contrast agents, which can be manufactured at lower cost. Academic investigators generally study basic biomedical aspects of candidates for potential new specific contrast agents, while they consider further research or preclinical and clinical development to be the task of pharmaceutical companies. For the companies, on the other hand, possible candidate agents today are attractive only when they have reached the stage of advanced preclinical or even early clinical development.

Furthermore, there must be proof that the candidate agent can be manufactured in a pharmaceutical process, has a favorable safety and efficiency profile, and there is an objective need for the new product. On the other hand, one should be aware that new experimental imaging probes help in elucidating disease processes and identifying new therapeutic agents. Therefore, they are important and useful tools in basic biomedical research even if there is no chance of translation into clinical practice. To improve the chances of success of research approaches and funded projects on the way to new contrast agents, both investigators and those who conceive funding programs as well as applicants and reviewers of grant applications should be familiar with the pathway of systematic drug development.

1. Einleitung

In der Radiologie besteht auf dem Gebiet der Forschung zu neuen Kontrastmitteln und zu gewebe- sowie krankheitsspezifischen Bildgebungssonden seit ca. 15 Jahren ein Dilemma. Während zu diesen Themen die Zahl der experimentellen Ansätze und der dazu zahlreich publizierten Ergebnisse aus dem Bereich der akademischen Forschung und, in Einzelfällen, auch von *Start-up*-Unternehmen stetig steigt, findet derzeit keiner dieser Ansätze den Weg in eine ernstzunehmende präklinische oder klinische Entwicklung oder gar in eine erfolgreiche Anwendung und Vermarktung.

1.1 *Status quo zu Kontrastmitteln für die radiologische Diagnostik*

In der klinischen radiologischen Diagnostik mit ihren dominierenden Modalitäten Projektionsradiographie, Angiographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) werden derzeit als kontrastgebende Substanzen nahezu ausschließlich sogenannte unspezifische Kontrastmittel eingesetzt. Dies sind niedermolekulare, wasserlösliche Verbindungen, die sich nach systemischer, meist intravenöser Injektion rasch im Extrazellularraum verteilen, keine Interaktion mit Körperbestandteilen eingehen und renal ausgeschieden werden. Für die Röntgenverfahren (Radiographie, Angiographie, CT) sind dies Jod-haltige, für die MRT Gadolinium-haltige Substanzen. Die Kontrastierung basiert initial nach Injektion auf der hohen Konzentration im Blut und im weiteren Verlauf, auf einer Zeitskala von wenigen Minuten, auf Parametern wie Gewebedurchblutung, Gefäßpermeabilität und Volumen des Extrazellularraums im betreffenden Gewebe. Dies ist die Basis für die Darstellung von Blutgefäßen und für die Abgrenzung von krankhaftem gegenüber gesundem Gewebe. Die einzigen gewebespezifischen Substanzen sind zwei Kontrastmittel für die MRT-Diagnostik der Leber. Diese werden nach intravenöser Injektion partiell hepatozellulär aufgenommen und biliär ausgeschieden, was zu einer vermehrten und protrahierten Kontrastierung des Lebergewebes mit verbesserter Erkennbarkeit von malignen Lebertumoren führt. Im Ultraschall wird klinisch ein Kontrastmittel eingesetzt, das aus stabilisierten Gasbläschen besteht. Nach intravenöser Injektion markiert dies den Blutpool. Die Kontrastierung durch dieses Ultraschallkontrastmittel hängt somit von der Durchblutung und dem lokalen Blutvolumen ab. Allen genannten Arten von Kontrastmitteln ist Folgendes gemeinsam:

- hohe Sicherheit;
- einfaches Wirkprinzip;
- keine Wechselwirkung mit Gewebekomponenten;
- einfache und reproduzierbare Anwendbarkeit;
- bei entsprechender Indikationsstellung und Anwendung hohe Wirksamkeit mit Steigerung der diagnostischen Aussagekraft gegenüber der nativen Untersuchung;

- durch hohe Anwendungszahlen vergleichsweise geringe Kosten im Einzelfall bzw. vertretbare Kosten-Nutzen-Relation.

1.2 Angestrebte Entwicklungen für die radiologische Diagnostik

Es wird seit ca. 30 Jahren experimentell nach Möglichkeiten geforscht, mit gewebe- und krankheitsspezifischen Kontrastmitteln (molekulare Bildgebungssonden) die Aussagekraft der radiologischen Bildgebung zu verbessern und Diagnosen spezifischer zu machen, sowie bessere Parameter für die Beurteilung eines Therapieansprechens zu erhalten. Als Beispiele seien hier Tumorerkrankungen wie das Pankreaskarzinom oder das Ovarialkarzinom genannt, oder auch entzündliche Erkrankungen, wie die Atherosklerose, oder auch degenerative Erkrankungen des Hirns. Derartige Ansätze sollen die Medizin in die Lage versetzen, Krankheiten früher und damit in einem heilbaren Stadium zu entdecken (ZERHOUNI 2005). Hieraus resultiert auch die Erwartung einer Kostensenkung im Gesundheitssystem. Aufgrund der relativ hohen Empfindlichkeit gegenüber den kontrastgebenden Substanzen und den damit relativ niedrigen lokal notwendigen Konzentrationen steht die MRT als Verfahren für diese Art von molekularer Bildgebung im Fokus, gefolgt von optischer Bildgebung (OI) und Ultraschall. Die CT und insbesondere die Projektionsradiographie scheiden aufgrund der geringen Empfindlichkeit gegenüber den kontrastgebenden Substanzen aus. Molekulare Bildgebungssonden weisen im Allgemeinen folgende Merkmale auf:

- schwierig vorhersehbares Sicherheitsprofil;
- Interaktion mit Gewebekomponenten;
- komplexe molekulare Konstrukte;
- zeitaufwändige Anwendung, da der Akkumulationsprozess abgewartet werden muss;
- durch geringe Anwendungszahlen und aufwändige Entwicklung und Herstellung vermutlich vergleichsweise hohe Kosten im Einzelfall

1.3 Ziel dieses Beitrages

In diesem Beitrag sollen die Gründe beleuchtet werden, die einer Translation von neuen spezifischen Ansätzen für gewebe- und krankheitsspezifische Kontrastmittel bzw. Bildgebungssonden für die radiologische Diagnostik im Wege stehen. Insbesondere soll ein Einblick in den Prozess einer pharmazeutischen Entwicklung gegeben werden und welche Gesichtspunkte bereits im frühen Stadium einer Arzneimittelentwicklung berücksichtigt werden müssen, um bei positiven ersten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit den Weg in die konkrete Arzneimittelforschung und -entwicklung offen zu halten.

2. Allgemeine Aspekte der Entwicklung von kontrastgebenden Arzneimitteln

Kontrastmittel für die intravenöse (Synonym: parenterale, systemische) Applikation sind, allgemein gesprochen, Arzneimittel. Das besondere an diesen Arzneimitteln ist, dass ein Teil der Personen, die diese erhalten, letztendlich keine oder keine ernsthafte Erkrankung haben. Hieraus lassen sich die außerordentlich hohen Anforderungen an die Sicherheit dieser Substanzen ableiten. Bei Arzneimitteln, die zur Behandlung schwerwiegender Erkrankungen entwickelt und angewendet werden, kann unter Umständen eine erhöhte Nebenwirkungsrate in

Kauf genommen werden. Hier ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis zwischen Nebenwirkungen der Behandlung und möglicher Weise ungünstigem Krankheitsverlauf bei fehlender Behandlung oder bei Behandlung mit einem weniger wirksamen, aber dafür eventuell nebenwirkungärmeren Medikament abzuwägen. Zusammenfassend sei an dieser Stelle gesagt, dass Kontrastmittel für die bildgebende Diagnostik als parenterale Arzneimittel außerordentlich sicher und bezüglich ihrer kontrastverstärkenden Eigenschaften sehr wirksam sein müssen und dass aus diesem neuen diagnostischen Test relevante Mehrinformationen resultieren müssen, aus denen ein messbarer Einfluss auf das weitere Management der Krankheit des Patienten zu erwarten ist.

Die medizinische und klinische Forschung ist seit vielen Jahrzehnten von der Entdeckung und Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Behandlung von Erkrankungen geprägt. In den letzten Jahrzehnten geht die Entwicklung hin zu biologisch ansetzenden Wirkstoffen (sogenannten Biologicals), wie z. B. in der Therapie von entzündlichen Erkrankungen (Morbus Bechterew, Morbus Crohn u. a. m.) und insbesondere Tumorerkrankungen. Hierzu befinden sich zahlreiche Ansätze in der klinischen Entwicklung und sind somit Bestandteil der Entwicklungspipeline entsprechender Firmen. Auch auf dem Gebiet der radiologischen Bildgebung begann vor etwa 30 Jahren die Entwicklung hin zur sogenannten molekularen Bildgebung (WEISSELEDER und MAHMOOD 2001). Das Grundprinzip beruht auf der Kopplung einer kontrastgebenden oder kontrastverstärkenden Substanz und einer zielsuchenden molekularen Einheit. Aus Gründen der mangelnden Empfindlichkeit bzw. der erforderlichen großen Menge kontrastgebender Substanz scheidet die Computertomographie und insbesondere die projektionsradiographischen Verfahren hierfür aus. Ultraschall ist aufgrund der hohen Empfindlichkeit prinzipiell für ein solches Verfahren geeignet. Die meisten Forschungsergebnisse liegen bei Ansätzen für die MRT vor. Als wirksame kontrastgebende Einheiten werden supraparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel verwendet sowie auch Gadolinium-haltige Komplexe. Als weiteres Verfahren für die molekulare Bildgebung gilt die optische Bildgebung. Optische Bildgebungsverfahren sind bezüglich der Farbstoffe und Fluoreszenzsonden äußerst empfindlich, haben jedoch den Nachteil der geringen Eindringtiefe und wären somit für die Diagnostik oberflächlicher Strukturen geeignet.

Im Gegensatz zu der Entwicklung von Therapeutika muss heute festgestellt werden, dass die forschenden pharmazeutischen Unternehmen auf dem Gebiet molekularer Sonden für die radiologische Bildgebung nahezu keine Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zeigen. Eine Ausnahme bilden Radiotracer für nuklearmedizinische Untersuchungen (SPECT, PET und entsprechende Hybridverfahren in Kombination mit CT oder MRT). Hier gelten aufgrund der außerordentlich geringen Mengen der zu applizierenden Radiotracer bzw. aufgrund der Tatsache, dass Radioisotope an Moleküle gekoppelt werden, die für eine *In-vivo*-Anwendung am Menschen einsetzbar sind, gesonderte Bedingungen. Ein wichtiger Aspekt ist, dass Kontrastmittel in der Produktion äußerst kostengünstig herstellbar sein müssen und die Anzahl der möglichen Anwendungen hoch sein muss, so dass die hohen Entwicklungskosten für derartige Produkte wieder eingespielt werden können (NUNN 2006). Die Entwicklung von *In-vivo*-Diagnostika, die durch Kopplung an Peptide oder Antikörperfragmente oder ähnliche Moleküle zielsuchend und damit krankheitsspezifisch sind, hat den Nachteil, im Vergleich zur Entwicklung unspezifischer und einfacher Moleküle extrem aufwendig zu sein, ein hohes Entwicklungsrisiko zu bergen und andererseits gegenüber unspezifischen Kontrastmitteln ein deutlich eingeschränktes Indikationsspektrum zu haben (FRANGIONI 2006, NUNN 2007). Angesichts der angespannten Erstattungssituation nicht nur in Deutschland ist daher die Ent-

wicklung eines krankheitsspezifischen Kontrastmittels für die pharmazeutische Industrie derzeit äußerst unattraktiv.

Im Gegensatz zu früheren Zeiten, in denen die Forschung und Entwicklung von *In-vivo*-Diagnostika im Wesentlichen durch die pharmazeutische Industrie getrieben wurde, findet Forschung zu Ansätzen der molekularen Bildgebung heute nahezu ausschließlich im akademischen Bereich statt. Allerdings besteht eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen der großen Anzahl interessanter Ansätze für neue molekulare Sonden und kontrastverstärkende Substanzen in der akademischen Forschung und dem Faktum, dass nahezu keiner dieser Ansätze in ernsthafter Weise von pharmazeutischen Unternehmen aufgegriffen wird. Damit stehen entsprechende Arbeitsgruppen in der akademischen Forschung vor der Herausforderung, nicht nur die initiale grundlegende Erforschung von neuen Ansätzen zu betreiben, sondern sich auch ernsthaft mit den weiterführenden Schritten in Richtung einer präklinischen Entwicklung oder gar frühen klinischen Entwicklungen zu befassen, insbesondere um auch frühzeitig Risiken und Chancen für die weitere Entwicklung des Ansatzes einschätzen zu können. Hierzu ist ein Fachwissen notwendig, das bislang nahezu ausschließlich in den entsprechenden Abteilungen zu „Regulatory Affairs“ der pharmazeutischen Unternehmen vorhanden ist. Daher ist es für Wissenschaftler in der radiologischen Forschung, die sich mit der Erforschung von Ansätzen zu *In-vivo*-Diagnostika befassen, wichtig, sich mit den wesentlichen Aspekten der Arzneimittelentwicklung bis hin in die Phase der klinischen Prüfungen zu befassen.

3. Systematik der Forschung und Entwicklung zu kontrastgebenden Arzneimitteln

Grundsätzlich kann man in der Entwicklung von kontrastgebenden Arzneimitteln vier Stufen unterscheiden.

- (a) Biomedizinische Grundlagenforschung,
- (b) Arzneimittelforschung,
- (c) Arzneimittelentwicklung,
- (d) Zulassung.

Ad (a): Biomedizinische Grundlagenforschung

In der Phase der biomedizinischen Forschung werden grundlegende Dinge zu neuen Ansätzen für kontrastgebende Substanzen erforscht. Hierzu gehört die Identifizierung und Validierung von Zielstrukturen. Des Weiteren gehört hierzu die Entwicklung von neuen Konzepten für die Synthese von Bildgebungssonden. Diese ersten Kandidaten können als Prototypen neuer Wirkstoffe oder als Forschungsreagenzien bezeichnet werden. Des Weiteren zählt zu dieser Phase der biomedizinischen Grundlagenforschung die experimentelle Überprüfung des Wirkmechanismus. Ist ein solches Konzept in prototypischer Form erarbeitet, kann in die Phase der Kontrastmittelforschung übergegangen werden.

Ad (b): Kontrastmittelforschung

Die Phase der Kontrastmittelforschung ist von grundlegender Bedeutung für einen neuen Ansatz. Es müssen alle wesentlichen Schritte der Synthese des neuen Ansatzes und auch der Analytik zur Kontrolle der Synthese erarbeitet werden. Es sollte von Beginn an darauf geachtet werden, dass die Ausgangsmaterialien in pharmazeutischer Qualität verfügbar sind und auch verwendet werden. Die Ausgangsmaterialien sowie die Geräte für Synthese und

Analytik sollten der Pharmakopöe (Arzneibuch, EU- bzw. US-Pharmakopöe) entsprechen. Die Synthese des Entwicklungskandidaten sollte perspektivisch gemäß eines CMC (*Chemical Manufacturing Control*)-Prozess erfolgen können. Es ist bereits in dieser frühen Phase ratsam, zu verifizieren, ob der avisierte Herstellungsprozess später in ein großtechnisches Verfahren umsetzbar sein könnte. Es ist auch zu prüfen, ob die Ausgangsmaterialien und Materialien für die Herstellung kostengünstig bezogen werden können. Gegen Ende dieser Forschungsphase sollte ein sogenanntes *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) erstellt werden. Hierzu kann bei der Aufsichtsbehörde Rat eingeholt werden. Wichtige Elemente der präklinischen *In-vivo*-Forschung sind Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit. Entscheidend sind zumindest orientierende Tests zur Genotoxizität und Mutagenität und die Bestimmung des NOAEL (*no-observed-adverse-effect level*), in Anlehnung an die im nächsten Schritt (*d*) verbindliche „Standard Battery Of Non Clinical Testing“. Die Bestimmung der Pharmakokinetik sollte Aufschluss über die Organverteilung und einen möglichen Metabolismus des Entwicklungskandidaten geben. Die Substanz und sämtliche Metaboliten sollten nach Möglichkeit vollständig ausgeschieden werden. Hinsichtlich der bereits in dieser Phase definierten späteren Indikation sind an entsprechenden Krankheitsmodellen Daten zur Wirksamkeit zu erheben. Diese Phase der Kontrastmittelforschung ist ein iterativer Prozess und kann durchaus mehr als 100 Optimierungszyklen beinhalten. Kriterien für die Optimierung sind eine hohe Sicherheit bzw. Verträglichkeit sowie eine günstige Pharmakokinetik mit möglichst schneller und vollständiger Ausscheidung. Ein weiteres Optimierungskriterium ist die Wirksamkeit. Wenn in dieser Phase der Arzneimittelforschung die Herstellung weitestgehend festgelegt und der Entwicklungskandidat chemisch definiert ist, folgt als nächster Schritt die Stufe der Arzneimittelentwicklung.

Ad (c): Arzneimittelentwicklung (präklinisch, klinisch)

Der Abschnitt der Arzneimittelentwicklung ist traditioneller Weise der pharmazeutischen Industrie zuzuordnen, seien es große Firmen oder auch kleine und mittlere Unternehmen. Die Kenntnis der einzelnen Schritte, die im Abschnitt der Arzneimittelentwicklung abgearbeitet werden müssen, ist dennoch auch für den akademischen Forscher, der einen translationalen Ansatz verfolgt, wichtig. Ein wesentlicher Teil ist die Etablierung eines pharmazeutischen Herstellungsprozesses gemäß GMP (*Good Manufacturing Practice*). In diesem Herstellungsprozess sollte die für die weitere präklinische und klinische Arzneimittelentwicklung notwendige Prüfsubstanz (präklinisches bzw. klinisches Prüfmuster) hergestellt werden können.

Mit diesem kontrolliert hergestellten Prüfmuster wird im Abschnitt der präklinischen Arzneimittelentwicklung die gesetzlich vorgeschriebene „Standard Battery Of Non Clinical Testing“ unter zertifizierten Bedingungen abgearbeitet. Diese beinhaltet Untersuchungen zur akuten und subakuten Toxizität, zur Genotoxizität, Mutagenität und zur lokalen Verträglichkeit. Des Weiteren gehören hierzu standardisierte Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie einschließlich NOAEL, zu möglichen unerwünschten Wirkungen und zur Wirksamkeit an Krankheitsmodellen zur angestrebten Indikation.

Es ist hier festzuhalten, dass in dieser Phase der Entwicklung alle Details zur chemischen Zusammensetzung des Wirkstoffes, zur Formulierung des Arzneimittels und zum Herstellungsprozess einschließlich der analytischen Kontrollen festgelegt sein müssen. Im abschließenden Schritt erfolgt im Rahmen der klinischen Arzneimittelentwicklung die klinische Prüfung in folgenden Phasen.

Phase I: Untersuchungen an gesunden Probanden mit Dosisescalation und mit Erhebung von Daten zur Pharmakokinetik und Arzneimittelsicherheit.

Phase II: Es erfolgt die Erstuntersuchung zur Wirksamkeit. Bei einem *In-vivo*-Diagnostikum wäre dieses Kriterium z. B. der Kontrast bzw. die Erkennbarkeit einer kontrastierten pathologischen Läsion. In dieser Phase wird ein Dosisvergleich mit dem Ziel durchgeführt, die kleinste notwendige Dosis zu ermitteln, die eine ausreichende diagnostische Wirkung hat. Zusätzliche Parameter umfassen, wie in allen Phasen der klinischen Entwicklung, die Sicherheit.

Phase III: Hier erfolgt eine breit angelegte multizentrische Wirksamkeitsprüfung, auch mit einem Vergleich zu für die angestrebte Indikation bereits zugelassenen Präparaten.

Nach formal und inhaltlich erfolgreichem Abschluss der Phasen der klinischen Entwicklung kann die Zulassung des *In-vivo*-Diagnostikums für die Anwendung am Menschen beantragt werden.

Ad (d): Zulassung

Hierbei ist ein entscheidendes Kriterium, ob auf der Basis der klinischen Prüfung in der späteren klinischen Anwendung ein signifikanter Einfluss auf Entscheidungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens zu erwarten ist.

Für einen späteren kommerziellen Erfolg eines *In-vivo*-Diagnostikums ist nicht nur die Zulassung zur klinischen Anwendung durch die Aufsichtsbehörde erforderlich, sondern auch die Entscheidung der Kostenträger, diesen neuen diagnostischen Test zu vergüten. In der Bundesrepublik Deutschland prüft das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) neu zugelassene Medikamente auf ihren Zusatznutzen. Dieses Prinzip wird derzeit von anderen Ländern adaptiert. Diese Prüfung erfolgt unter Zuhilfenahme von öffentlich zugänglichen Dossiers der entwickelnden Firmen sowie der Publikationen mit Ergebnissen aus der präklinischen und klinischen Entwicklung. Nur wenn das IQWiG zum Schluss kommt, dass ein neues *In-vivo*-Diagnostikum einen Zusatznutzen mit sich bringt, werden die Kostenerstatter den Einsatz des neuen diagnostischen Tests auch vergüten.

4. Schlussfolgerung

In der akademischen Forschung zu neuen Kontrastmitteln für die radiologische Bildgebung muss, wenn ein translationaler Ansatz verfolgt werden soll, bereits in der ersten Stufe der Grundlagenforschung („bench“) die Umsetzbarkeit des Ansatzes über die weiteren Stufen der Kontrastmittelforschung sowie die der präklinischen und klinischen Entwicklung berücksichtigt werden. Dies betrifft technische und pharmazeutische Kriterien sowie die Indikation, für die der Ansatz konzipiert ist. Nicht zuletzt sind bereits frühzeitig auch ökonomische Gesichtspunkte zu erwägen, wie Herstellungskosten und der medizinische Bedarf. Während der überwiegende Teil der akademischen Forschung zu neuen kontrastgebenden Substanzen für die radiologische Bildgebung der Stufe der Grundlagenforschung zuzuordnen ist, prüfen pharmazeutische Unternehmen heute neue externe Ansätze bezüglich einer Einlizenzierung und möglichen weiteren Entwicklung („to bedside“) vorzugsweise erst, wenn die Stufe der präklinischen Entwicklung mit überzeugenden Ergebnissen abgeschlossen ist oder etwa bereits erste klinische Daten (Phase I) vorliegen. Andererseits muss festgehalten werden, dass neue Ansätze für Bildgebungs sonden für radiologische Verfahren nicht nur dann als inter-

essant, wertvoll oder förderwürdig angesehen werden dürfen, wenn eine klare Perspektive für die Translation besteht. In der Grundlagenforschung können auch experimentelle Bildgebungssonden ohne Aussicht auf Überführung in die klinische Anwendung die Erforschung von Krankheitsprozessen an entsprechenden Modellen unterstützen sowie die Suche nach neuen therapeutischen Wirkstoffen. Auch rein experimentelle Bildgebungssonden sind daher eine sinnvolle Ergänzung in der biomedizinischen Forschung unter Einsatz von bildgebenden Verfahren.

Literatur

- FRANGIONI, J. V.: Translating in vivo diagnostics into clinical reality. *Nature Biotechnol.* 24, 909–913 (2006)
NUNN, A. D.: The cost of developing imaging agents for routine clinical use. *Invest. Radiol.* 41, 206 (2006)
NUNN, A. D.: Molecular imaging and personalized medicine: an uncertain future. *Cancer Biother. Radiopharm.* 22, 722–739 (2007)
WEISSELEDER, R., and MAHMOOD, U.: Molecular imaging. *Radiology* 219, 316–333 (2001)
ZERHOUNI, E. A.: US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *JAMA* 294, 1352–1358 (2005)

Prof. Dr. Dipl.-Phys. Matthias TAUPITZ
Stellvertretender Klinikdirektor
Klinik für Radiologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 30 84453041
Fax: +49 30 4507527953
E-Mail: matthias.taupitz@charite.de

Translationale Aspekte der Radiopharmakaentwicklung

Hans-Jürgen WESTER (Garching bei München)

Zusammenfassung

Die translationale Radiopharmakaentwicklung am Standort Deutschland konnte in den letzten Jahren eine internationale Spitzenposition einnehmen. Nach einem Jahrzehnt herausragender technischer Innovationen werden nun weitere signifikante Fortschritte bei der Molekularen Bildgebung und der Radionuklidtherapie vordringlich aus dem Bereich der Radiopharmakaentwicklung kommen müssen. Dieser Innovationsdruck, der mit der Forderung nach einer nachhaltigen Sicherung der derzeitigen Position einhergeht, bedarf einer noch stärkeren Einbeziehung von chemischer, pharmazeutischer und medizinischer Grundlagenforschung. Naheliegend und empfehlenswert ist daher eine besondere Stärkung und Förderung der Standorte, welche eine adäquate Forschungslandschaft bieten und alle Aspekte des an Interdisziplinarität zunehmenden Entwicklungsprozesses abdecken können. Parallel hierzu wird sich mehr und mehr ein Schwerpunkt etablieren müssen, der die Anforderungen der GMP-Produktion im klinischen Umfeld adressiert. Vor allem vor dem Hintergrund der Kostenexplosion in diesem Bereich müssen angemessene und nachhaltige Lösungen erarbeitet werden, ohne die der Transfer in die klinische Anwendung als definiertes Ziel der translationalen Radiopharmakaentwicklung zukünftig nur noch unter erheblichem finanziellem Aufwand realisierbar erscheint.

Abstract

During the last years, Germany has reached international leadership in ‘Translational Radiopharmaceutical Development’. After a decade of outstanding technical achievements, this outstanding expertise is now expected to add more momentum and innovation to advancement of Molecular Imaging and Radionuclide Therapy. This innovation pressure, which goes hand in hand with the demand for a sustainable protection of the current position, will require an even stronger integration of basic chemical, pharmaceutical and medicinal research. Consequently, it will be important to strengthen and support locations that are or will be able to provide the necessary and adequate landscape and to cover this increasingly complex and interdisciplinary development process. Due to the rising demands and legal requirements on clinical GMP production it will be of utmost importance to establish a new research focus that allows to suitably address this topic of continuously growing importance. In view of the cost explosion in that area, appropriate and sustainable strategies must be defined, and solutions need to be developed and elaborated. Without such perspectives and solutions, the transfer of new diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals into clinical application – the final objective of translational radiopharmaceutical development – will in future only be possible with considerable financial expenditure.

1. Einleitung

Angestoßen durch die Einführung und rasche Weiterentwicklung bildgebender szintigraphischer Verfahren in den 1960er und 1970er Jahren und befördert durch Forschungsaktivitäten im Bereich der *Hot Atom Chemistry* wurden an den damaligen Großforschungszentren bereits in den frühen 1970er Jahren erste Forschungsprojekte zur Radiopharmakaentwicklung etabliert. Hiervon ausgehend bildete sich in Deutschland schnell eine leistungsfähige und

im internationalen Vergleich erfolgreich agierende radiopharmazeutische Forschungslandschaft aus, die bis in die frühen 1990er Jahre von der Arbeitsgruppe an der Jülicher „Kernforschungsanlage“ (KFA Jülich) unter Leitung von Gerhard STÖCKLIN (Direktor des Instituts für Nuklearchemie, INC, von 1962 bis 1994) angeführt wurde. Diese Gruppe nahm jedoch in dieser Zeit nicht nur wissenschaftlich eine national führende Rolle ein; sie behauptete ihre erfolgreiche radiopharmazeutische Forschung auch auf internationaler Ebene gegenüber den damals fast übermächtig erscheinenden US-amerikanischen Gruppen, z. B. in Berkeley und Oak Ridge. Ferner kann retrospektiv konstatiert werden, dass sich dieses Institut im vorgenannten Zeitraum zugleich den Stellenwert eines „zentralen bundesdeutschen Ausbildungszentrums“ für Radiopharmazeutische Chemie erarbeitet hatte. Bis zum Ende der 1980er/Beginn der 1990er Jahre lag der Fokus der radiopharmazeutischen Forschung überwiegend im Bereich der Entwicklung und Optimierung von Methoden zur Produktion und Isolierung trägerfreier Radionuklide sowie der Entwicklung schneller Markierungstechniken und neuer Radiopharmaka, letztgenanntes auf der Basis klassischer und etablierter biochemischer Konzepte (z. B. Glukoseumsatz, Aminosäure- und Fettsäurestoffwechsel, Rezeptorsystem des Hirns). Die translationalen Aspekte radiopharmazeutischer Forschung waren somit zumeist auf die wissenschaftliche Zielsetzung beschränkt und beinhalteten nur wenige interdisziplinäre Ansätze. Hierfür konnten die etablierten Großforschungszentren ideale infrastrukturelle Voraussetzungen bieten.

Ende der 1980er/Anfang der 1990er Jahre veränderte sich die Forschungslandschaft auf nationaler und internationaler Ebene zusehends. Die schnell wachsende Zahl nuklearmedizinischer Zentren mit moderner Bildgebungsinstrumentierung (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie [SPECT] / Positronenemissionstomographie [PET]) und die Verfügbarkeit kleiner Kompaktzyklotrons zur Herstellung der wichtigsten PET-Radionuklide (F-18, C-11, O-15, N-13) ging konsequenterweise mit der Gründung radiopharmazeutisch orientierter Forschungsgruppen an nuklearmedizinischen Zentren einher. Retrospektiv betrachtet war der enge Schulterschluss zwischen den Fachbereichen Radiopharmakaentwicklung/Radiopharmazie und Nuklearmedizin strategisch zwingend und Voraussetzung für die Weiterentwicklung beider Fachgebiete im Sinne einer umfassenden translationalen und interdisziplinären Forschung. Sie eröffnete neue Konzepte, sie lieferte im interdisziplinären Umfeld bisher ungenutzte methodische Werkzeuge für die Entwicklung und Evaluation, sie intensivierte die interdisziplinäre und translationale Zusammenarbeit und befeuert heute den stetig an Bedeutung gewinnenden Bereich der präklinischen und klinischen Molekularen Bildgebung und Radionuklidtherapie.

2. Methodenspektrum und thematische Schwerpunkte

Vereinfacht dargestellt, umfasst Radiopharmakaentwicklung in diesem Kontext den gesamten translationalen Bereich von der Definition der medizinischen Notwendigkeit (*medical need*) bis hin zur klinischen Studie (*clinical study support*): die Suche nach krankheitsspezifischen molekularen Zielstrukturen unter Einbindung moderner Verfahren der molekularen Pathologie, die Suche nach geeigneten Trägermolekülen (Pharmaka) unter Integration aktueller anorganisch- und organisch-chemischer sowie biologischer Forschungsergebnisse; die Entwicklung und Anwendung geeigneter radiochemischer Markierungstechniken, die Evaluation und Charakterisierung der neuen potenziellen Radiopharmaka *in vitro* und in Tiermodellen

in Kollaboration mit klinischen Partnern, die technische Umsetzung der Radiopharmakasynthese im klinischen Aktivitätsmaßstab unter arzneimittelrechtlich bindenden Bedingungen (GMP¹-Richtlinien, AMG²) sowie die Vorbereitung und die Beteiligung an ersten klinischen Studien. Dieser translationale und interdisziplinäre Prozess hat sich als Resultat der Verschränkung von Radiopharmazie und Nuklearmedizin in den letzten 20 Jahren besonders in Deutschland als tragfähige Grundlage für eine effiziente und zielorientierte Translation von Grundlagenforschung in die klinische Nuklearmedizin bewährt. Er spiegelt im universitären Maßstab den in der Pharmazeutischen Industrie etablierten Entwicklungsprozess für Arzneimittel wider. Zunehmend hiervon entkoppelt hat sich der Bereich der präklinischen Molekularen Bildgebung, welcher zum einen die Validierung und den Einsatz neuer technischer Bildgebungstechniken und -modalitäten adressiert, zum anderen die Möglichkeiten der Molekularen Bildgebung zur qualitativen und quantitativen Charakterisierung von Erkrankungen in Tiermodellen untersucht. Im Gegensatz hierzu hat der Bereich der Radiopharmakaproduktion, welcher als finaler Schritt der Radiopharmakaentwicklung betrachtet wird, durch stetig wachsende Anforderungen der für die „Arzneimittelherstellung“ verantwortlichen regionalen Behörden überproportionale Aufmerksamkeit erfordert. Dies hat in den letzten 15 Jahren zu erheblich veränderten Rahmenbedingungen für die Radiopharmakaproduktion geführt und verursacht auch heute noch flächendeckend hohe Investitionen in assoziierte Infrastrukturmaßnahmen.

3. Gegenwärtige Forschungsschwerpunkte und zukünftige Anforderungen

Nach der erfolgreichen Einführung von Hybridkameras (z. B. PET/CT, TOWNSEND 2001) und weiteren technischen Innovationen bezüglich Sensitivität und Auflösung der Kamerasysteme sind derzeit am Horizont kaum neue technologiebasierte Innovationssprünge erkennbar. Der Innovationsdruck im nuklearmedizinischen Sektor wird sich daher zunehmend auf den Bereich der Radiopharmakaentwicklung fokussieren. Aufgrund der übersichtlichen Marktgröße für Radiopharmaka ist in den meisten Ländern nur F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG) als zugelassenes PET-Radiopharmakon erhältlich. Zudem haben sich industrielle Unternehmen in den letzten 5–10 Jahren mehr und mehr aus diesem Geschäftsbereich zurückgezogen. Als Ausnahmen sind hier lediglich jüngste Neuentwicklungen zur Frühdiagnostik der Alzheimer-Erkrankung zu nennen. Interessanterweise wurden für diese Erkrankung aufgrund (eventuell zu) optimistischer Marktprognosen gleich drei Verbindungen (Vizamy1, GE Healthcare; Amyvid, Eli Lilly; NeuraCeq, Piramal) zur Zulassung gebracht. Die grundlegenden Forschungsarbeiten zu neuen Radiopharmaka wurden in der Vergangenheit von universitärer Seite geleistet und nachfolgend auslizensiert. Es ist daher legitim zu schlussfolgern, dass auch in Zukunft die universitäre Forschung treibende Kraft für Radiopharmakaneuentwicklungen sein wird (SCHWAIGER und WESTER 2011). Typische Beispiele hierfür sind neben F-18-FDG: F-18-DOPA (Parkinson-Erkrankung), F-18-Thymidin (Proliferationsmarker), F-18-Fluorethyl-Tyrosin (zerebrale Tumoren), Ga-68-Somatostatinrezeptorliganden (neuroendokrine Tumoren), F-18-Estradiol (Mammakarzinom), F-18-MISO (Hypoxiemarker), F-18- und C-11-Choline (Prostatakarzinome), Ga-68-PSMA (Prostatakarzinome) oder Ga-

1 GMP – Good Manufacturing Practice.

2 AMG – Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln.

68-CXCR4 (z. B. Lymphome) (WESTER 2007). In diesem Kontext nimmt die „translationale Radiopharmakaentwicklung“ nicht zuletzt aufgrund der zielorientierten klinischen Ausrichtung an einigen Zentren in Deutschland einen internationalen Spitzenplatz ein. Belegt wird diese selbstbewusste Bewertung durch die Einführung einer Vielzahl durchaus richtungsweisender Entwicklungen (siehe oben). In diesem Kontext und auch aufgrund des oben genannten Innovationsdrucks wird die Stärkung und verbesserte Unterstützung von Spitzenforschung im Bereich Radiopharmakaentwicklung/Entwicklung von Tracern für die Molekulare Bildgebung und Radiotherapie eine zwingende Voraussetzung für den nun benötigten nächsten Innovationsschub sein. Forschungsschwerpunkte müssen sich auch auf den Bereich der Radiopharmakaproduktion erstrecken. Einerseits müssen die notwendigen technologischen Voraussetzungen zur Radiopharmakaherstellung im klinischen Umfeld vereinfacht werden, andererseits müssen verbesserte Methoden zur vereinfachten Qualitätsüberwachung etabliert werden (WESTER 2012). Beide Themen adressieren Kernfragen, die während der letzten 10 Jahre zu Kostenexplosionen geführt haben und im engen Dialog mit den verantwortlichen Behörden zwingend gelöst werden müssen.

4. Forschungsmöglichkeiten in Deutschland im internationalen Vergleich

Radiopharmazeutisch forschende Arbeitsgruppen finden sich in Deutschland heute an drei Großforschungszentren der Helmholtz-Gemeinschaft (Jülich, Rossendorf und Heidelberg) und an ca. 20 Universitätsstandorten. Neben den traditionell üppig ausgestatteten Gruppen der Großforschungszentren verfügen die universitär forschenden Gruppen fast ausnahmslos über ein Zyklotron zur Radionuklidproduktion, über die *State-of-the-art*-Instrumentierungen, dedizierte Forschungsflächen für die Radiopharmakaentwicklung und zunehmend auch über GMP-gerechte Produktionseinrichtungen zur Radiopharmakaherstellung. Die maßgebliche und auch im internationalen Vergleich sicherlich herausragende Forschungsleistung wird dabei von einem weitaus kleineren Kreis von Arbeitsgruppen geleistet. Hierbei ragen besonders die im vorgenannten Sinne interdisziplinär aufgestellten Arbeitsgruppen heraus. Um der zunehmenden Komplexität der Radiopharmakaentwicklung Rechnung zu tragen, werden Forschungsansätze eine noch stärkere Interdisziplinarität und Vernetzung mit chemischer Grundlagenforschung (Suche nach neuen Leitstrukturen, Erweiterung des chemischen Methodenspektrums, biologische Chemie usw.) erfordern. Es ist abzusehen, dass zukünftig die hierzu erforderliche interdisziplinäre Breite und das sich parallel entwickelnde methodische und technische Instrumentarium nur von wenigen Standorten vorgehalten werden kann. Zur Aufrechterhaltung der internationalen Konkurrenzfähigkeit wird daher nur eine gezielte Förderung solcher Standorte einen besonders nachhaltigen Effekt haben.

Im Bereich des Transfers neuer Radiopharmaka in die klinische Patientenversorgung und die ersten klinischen Bewertungen hat sich der Standort Deutschland trotz bisweilen widriger Bedingungen in jüngster Vergangenheit eine internationale Spitzenposition erarbeitet. Hier sind besonders die translationalen und richtungsweisenden Erfolge mit Peptidradiopharmaka, wie z. B. SST- und CXCR4-Liganden (WESTER et al. 2015, PHILIPP-ABBREDERIS et al. 2015), und peptidähnlichen Substanzen, wie PSMA-Inhibitoren (AFSAR-OROMIEH et al. 2015, WEINEISEN et al. 2015, MAURER et al. 2015), mit ihren diagnostischen und radiotherapeutischen Teilaspekten zu nennen, für die Deutschland eine internationale Vorreiterrolle einnimmt (SCHOTTELIUS und WESTER 2009). Eine zwingende, unabdingbare und essentielle

Voraussetzung für diese Spitzenleistung bei allen translationalen Aktivitäten im akademischen Umfeld mit der Zielsetzung der Verbesserung der klinischen Versorgung sind die gesetzlichen Regelungen des §37 der Deklaration von Helsinki in Kombination mit §13, 2b des AMG. Zudem wurde die Anwendung nicht zugelassener Radiopharmaka im Jahr 2007 durch die Neufassung des §2 der AMRadV³ ermöglicht. Diese Erweiterung trug der Erkenntnis Rechnung, dass kurzlebige diagnostische Radiopharmaka auch bei nachgewiesenem medizinischem Nutzen kaum kommerziell zu vermarkten sind und daher für diese Radiopharmaka keine Zulassung beantragt wird. Unglücklicherweise wurde diese Neufassung auf diagnostische Radiopharmaka begrenzt, obgleich eine identische Argumentation (geringe Marktgröße und daher sehr eingeschränkte Wahrscheinlichkeit für Zulassungen) sicherlich auch auf therapeutische Radiopharmaka anwendbar ist. Eine zukünftige Implementierung von Therapeutika in §2 AMRaV ist begründet und angemessen. Hinsichtlich klinischer Studien muss festgehalten werden, dass in Deutschland geplante Studien in der Vergangenheit durch unangemessen lange Bearbeitungszeiten von Anträgen beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) ins europäische und außereuropäische Ausland verlagert wurden und hieraus entstandener kurz- und langfristiger Schaden, wie verloren gegangene Partnerschaften und Interaktionen, in den nächsten Jahren sukzessive kompensiert werden muss.

5. Hemmnisse, Schwierigkeiten und Lösungsansätze

Als besonders schwierig erwies sich in den vergangenen beiden Jahrzehnten die Entwicklung im Bereich der Radiopharmakaproduktion, an welche aufgrund behördlicher Anforderungen zunehmend die kostenintensiven Qualitätsmaßstäbe der milliardenschweren pharmazeutischen Industrie angelegt werden. Obgleich Radiopharmaka seit ca. 40 Jahren in Deutschland eine sichere Anwendung finden, konnten bisher keine zukunftsweisenden und wissenschaftlich begründeten Lösungen gefunden werden, um Milliliter-Produktionen von Radiopharmaka im Nano- bis Mikrogramm-Bereich mit einer Halbwertszeit von wenigen Minuten bis Stunden von der Arzneimittelproduktion im Tonnen-Maßstab abzugrenzen. Gefördert wird die Unsicherheit bezüglich Umfang und Auslegung von Produktions- und Qualitätskontrollprozessen durch die im bundesdeutschen Vergleich überaus heterogene Bewertung dieser Fragen durch die regionalen Kontrollbehörden. In diesem Kontext kam es im Rahmen der letzten AMG-Novelle nach 40-jähriger erfolgreicher Anwendung auch zu einer rechtlichen Neudefinition der Kit-Produktion von Tc-99m-Radiopharmaka; bei Berücksichtigung der heute geltenden gesetzlichen Regelung wären nun GMP-Produktionseinrichtungen in allen nuklearmedizinischen Praxen erforderlich. In ähnlicher Weise wurden historisch begründete Sonderfälle, wie z. B. die im AMG niedergelegte Klassifizierung von Mo-99m/Tc-99m-Generatoren als Arzneimittel, in jüngster Zeit ohne erkennbare Rationale auf Ge-68/Ga-68-Generatoren übertragen. Dies verursacht in Ergänzung zu obiger Entwicklung weitere signifikante Kostensteigerungen und unnötige Engpässe.

Es ist für die zukünftige Entwicklung des Fachs zwingend erforderlich, eine stärkere Interaktion und Kommunikation zwischen Gesetzgeber, Behördenvertretern und akademischen

³ Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel; §2: Aufhebung des Verkehrsverbots für diagnostische Radiopharmaka, die in einer klinischen Einrichtung nach §13 des AMG hergestellt und dort für nicht mehr als 20 Behandlungsfälle/Woche angewendet werden.

Experten zu etablieren. Idealerweise sollte die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) die Fachkompetenz der akademischen Vertreter nutzen und im rein wissenschaftlichen Diskurs mit Vertretern der deutschen Universitäten bundesweit gültige Richtlinien formulieren. Eine Fortführung der bisherigen Praxis wird unweigerlich durch die damit verbundenen weiter steigenden Infrastruktur- und Instrumentierungskosten das Fachgebiet der Radiopharmazie und Nuklearmedizin an die Grenze der wirtschaftlichen Machbarkeit führen.

6. Aus-, Weiter- und Fortbildung

Durch den Wandel des Fachbereichs in den letzten beiden Jahrzehnten hat sich die Ausbildung, welche traditionell primär radiochemische Grundlagen adressierte, ebenso gravierend verändert. So haben die Großforschungszentren ihre Bedeutung als zentrale Ausbildungsstätten verloren, aber nur wenige Universitäten in Deutschland bieten gegenwärtig ein breitgefächertes Vorlesungsspektrum, mit z. B. Radiochemie, Radiopharmazeutischer Chemie, Radiopharmakaproduktion, radioaktiver Messtechnik, radiochemischen/radiopharmazeutischen Praktika, Forschungspraktika usw., welches zusätzlich zur jeweiligen fachspezifischen Expertise auch interdisziplinäre Inhalte vermittelt. Dies ist bisher nur an den Standorten der Fall, welche über eigene Radiopharmazeutische oder Radiochemisch-/Radiopharmazeutisch-orientierte Lehrstühle verfügen. Nachholbedarf besteht – generell, aber auch an diesen Standorten – vor allem in der Ausbildung/Weiterbildung von Fachleuten für Radiopharmakaproduktion/GMP. Diese Ausbildung muss an den Standorten intensiviert werden, welche über eine funktionierende und unter Routinebedingungen arbeitende GMP-Produktion verfügen. Ebenso wäre eine Abstimmung der Lehrinhalte zwischen den führenden Zentren wünschenswert und angemessen.

Literatur

- AFSHAR-OROMIEH, A., ZECHMANN, C. M., MALCHER, A., EDER, M., EISENHUT, M., LINHART, H. G., HOLLAND-LETZ, T., HADASCHIK, B. A., GIESEL, F. L., DEBUS, J., and HABERKORN, U.: Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand and ^{18}F -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 11–20 (2014)
- MAURER, T., WEIRICH, G., SCHOTTTELIUS, M., WEINEISEN, M., FRISCH, B., OKUR, A., KÜBLER, H., THALGOTT, M., NAVAB, N., SCHWAIGER, M., WESTER, H. J., GSCHWEND, J. E., and EIBER, M.: Prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery for metastatic lymph nodes in prostate cancer. *Eur. Urol.* 68/3, 530–534 (2015)
- PHILIPP-ABBREDERIS, K., HERRMANN, K., KNOP, S., SCHOTTTELIUS, M., EIBER, M., LÜCKERATH, K., PIETSCHMANN, E., HABRINGER, S., GERNGROSS, C., FRANKE, K., RUDELIUS, M., SCHIRBEL, A., LAPA, C., SCHWAMBORN, K., STEIDLE, S., HARTMANN, E., ROSENWALD, A., KROPP, S., BEER, A. J., PESCHEL, C., EINSELE, H., BUCK, A. K., SCHWAIGER, M., GÖTZE, K., WESTER, H. J., and KELLER, U.: In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol. Med.* 7, 477–487 (2015)
- SCHOTTTELIUS, M., and WESTER, H. J.: Molecular imaging targeting peptide receptors. *Methods* 48/1 61–77 (2009)
- SCHWAIGER, M., and WESTER, H. J.: How many PET tracers do we need? *J. Nucl. Med.* 52, Suppl. 2, 36S–41S (2011)
- TOWNSEND, D. W.: A combined PET/CT scanner: the choices. *J. Nucl. Med.* 42, 533–534 (2001)
- WEINEISEN, M., SCHOTTTELIUS, M., SIMECEK, J., BAUM, R. P., YILDIZ, A., BEYKAN, S., KULKARNI, H. R., LASSMANN, M., KLETTE, I., EIBER, M., SCHWAIGER, M., and WESTER, H. J.: ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J. Nucl. Med.* 56, 1169–1176 (2015)
- WESTER, H. J.: Nuclear imaging probes: from bench to bedside. *Clin. Cancer Res.* 13, 3470–3481 (2007)

WESTER, H. J.: GMP production. Shaping the future. *Nuklearmedizin* 51, N1–4 (2012)

WESTER, H. J., KELLER, U., SCHOTTELIUS, M., BEER, A., PHILIPP-ABBREDERIS, K., HOFFMANN, F., ŠIMEČEK, J., GERNGROSS, C., LASSMANN, M., HERRMANN, K., PELLEGATA, N., RUDELIUS, M., KESSLER, H., and SCHWAIGER, M.: Disclosing the CXCR4 expression in lymphoproliferative diseases by targeted molecular imaging. *Theranostics* 5, 618–630 (2015)

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Jürgen WESTER
Lehrstuhl für Pharmazeutische Radiochemie
Technische Universität München
Walther-Meißner-Straße 3
85748 Garching bei München
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 89 28912203
Fax: +49 89 28912204
E-Mail: h.j.wester@tum.de

Welt-Anschauungen. Interdisziplinäre Perspektiven auf die Ordnungen des Globalen

Acta Historica Leopoldina Nr. 67

Herausgegeben von: Olaf BREIDBACH (†), Andreas CHRISTOPH (Jena)
und Rainer GODEL (Halle/Saale)

(2015, 154 Seiten, 33 Abbildungen, 20,95 Euro, ISBN: 978-3-8047-3449-4)

Wie wandeln sich Welt-Anschauungen über Zeit und Raum? Der Band bietet eine nicht-erschöpfende kritische Übersicht. In Frage standen die „Objektivität“ dieser Weltansichten, die damit verbundenen tradierten Vorstellungen der Verfügbarkeit der Welt für die jeweiligen Beobachter und die kulturellen Durchdringungen der Anschauungen des Globalen. Historische Globen verdeutlichen die Auswahl des „Weltenangebotes“ in verschiedenen historischen Kontexten. Dabei werden Fragestellungen an die Natur und Kultur des Globalen in den unterschiedlichen Wissenschaftsbereichen an verschiedenen Beispielen analysiert. Kanalisiert finden sich die wesentlichen Tendenzen der „Welt-Anschauungen“ in der Epistemologie des Terminus „Globalisierung“: Wissenschaft, Kunst, Historismus, Politik und Ikonographie werden dabei multipel verknüpft. Die in den Weltenmodellen kondensierten ideellen und visuellen Ordnungen des Wissens und damit auch die daran beteiligten Protagonisten spiegeln den Wandel der Weltansichten.

Molekulare Bildgebung kardiovaskulärer Erkrankungen

Michael SCHÄFERS (Münster)

Mit 1 Abbildung

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind Ursache für etwa die Hälfte aller Todesfälle in den industrialisierten und sich entwickelnden Gesellschaften, dies trifft trotz eines qualitativ hochwertigen und breit verfügbaren Gesundheitssystems auch für Deutschland zu. Sogenannte „kardiovaskuläre Ereignisse“ wie Herzinfarkte, Schlaganfälle usw. entstehen in der Mehrzahl der Fälle auf Basis vaskulärer Erkrankungen, allen voran aus dem Formenkreis der Atherosklerose. Neben alternativen Strategien wie einer Analyse von Risikofaktoren aus Patientenblut kommt der Bildgebung potenziell eine bedeutende Rolle hinsichtlich Prävention und Therapiesteuerung zu. Während die derzeit klinisch verfügbare Bildgebung mit Herzkatheter, CT, MRT, Ultraschall und SPECT/PET auf eine Charakterisierung einer im Rahmen der Atherosklerose veränderten Morphologie und Funktion der Gefäße abzielt, wird der gerade hinsichtlich Prognose und kardiovaskulärer Ereignisse wichtige Aspekt der Entzündung der Gefäßwand nicht abgebildet. Im Gegensatz hierzu ist die sogenannte molekulare Bildgebung in der Lage, spezifische Prozesse im Rahmen der Atherosklerose wie Einwanderung von Entzündungszellen, deren molekulare Kommunikation untereinander und mit Geweben, nicht-invasiv abzubilden. Erste Ansätze zeigen präklinisch die prinzipielle Machbarkeit, eine klinische Translation ist erfolgsversprechend, jedoch derzeit (noch) nicht realisiert.

Abstract

Cardiovascular events account for almost 50% of all deaths appearing in all industrialized populations including Germany. In the majority of cases, clinical events such as myocardial infarction or stroke stem from vascular diseases with atherosclerosis having the highest incidence amongst these. Beside alternative strategies such as analyzing patient blood for risk factors imaging may play an important role in prevention and guidance of individual therapies. However, although current imaging technologies such as angiography, CT, MRI, echocardiography and SPECT/PET can deliver detailed analyses of atherosclerosis-driven changes in morphology and function of the vessels, the important aspect of inflammation in the vascular wall, which is decisive for the individual outcome with respect to clinical events, cannot be assessed. In contrast, molecular imaging would enable to visualize specific processes occurring in the course of atherosclerosis, e.g. the infiltration of the vessel wall by immune cells, their communication or their interaction with tissues. First preclinical studies show the principle feasibility of the molecular imaging approach, however, a clinical translation is grossly lacking.

1. Kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Bedeutung in der Medizin

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind Ursache für etwa die Hälfte aller Todesfälle in den industrialisierten und sich entwickelnden Gesellschaften, dies trifft trotz eines qualitativ hochwertigen und breit verfügbaren Gesundheitssystems auch für Deutschland zu. Zusätzlich sind diese Erkrankungen häufig mit Einschränkungen der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit/Arbeitsfähigkeit vergesellschaftet, die sie zu einem gesellschaftlich relevanten Problem werden lassen. Interessanterweise werden jedoch beispielsweise Tumorerkrankungen allge-

mein als wesentlich bedeutsamer eingeschätzt, obwohl diese in Bezug auf die resultierende Mortalität weniger relevant sind als kardiovaskuläre Erkrankungen.

Sogenannte kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte, Schlaganfälle usw. entstehen in der Mehrzahl der Fälle auf Basis vaskulärer Erkrankungen, allen voran aus dem Formenkreis der Atherosklerose. Über viele Jahrzehnte wurde ein erhöhter Blutcholesterinwert, der zu einer Einlagerung in die arteriellen Gefäßwände führt, als entscheidendes pathophysiologisches Korrelat einer Atherosklerose angesehen. Hierbei wurde davon ausgegangen, dass eine fortschreitende Einlagerung die Gefäßwand verdickt, sukzessive das Gefäß verschließt (Stenose) und so Herzinfarkte oder Schlaganfälle auslöst. Dies war auch Grundlage von katheterbasierter oder operativer Revaskularisation von hochgradigen Stenosen, die letztlich eine Wiedereröffnung bzw. Umgehung der Gefäßstenose bewirkt.

Erst vor wenigen Jahren wurde die Atherosklerose als komplexe entzündliche Erkrankung beschrieben (Ross 1999): Eine Kaskade von hochspezifischen entzündlichen Reaktionen auf eine initiale Schädigung der Gefäßwand durch Cholesterin, Bluthochdruck usw. führt hier nach zur Plaquebildung in der Gefäßwand (*response to injury*). Einwandernde Makrophagen versuchen vergeblich, den Lipidpool in der Gefäßwand zu entfernen, und sterben in der Plaque ab. Es entsteht der sogenannte *soft core*, der aus Lipiden, Makrophagen und Zelldebris besteht und durch eine Membran (*fibrous cap*) vom Blutstrom getrennt ist. Die Gefäßwand schwillt weiter an und verengt das Lumen. Dies kann zu Durchblutungsstörungen mit entsprechender klinischer Symptomatik führen.

Hingegen treten die lebensbedrohlichen Komplikationen Herzinfarkt und Schlaganfall typischerweise nur auf, wenn die *fibrous cap* einer Plaque aufreißt (Plaqueruptur), der Inhalt des *soft cores* in die Blutbahn ausgeschleudert wird und dort eine akute Thrombose oder Embolie des Gefäßes auslöst. Der hierdurch resultierende Verschluss des Gefäßes stoppt den Blutfluss in die vom jeweiligen Gefäß abhängigen Organe, es kommt zum Herzinfarkt bzw. Schlaganfall. Etwa 75 % aller Herzinfarkte stammen aus rupturierten Plaques (SCHAAR et al. 2004). Die diesen Ereignissen zugrundeliegenden Plaques zeichnen sich häufig durch einen nur geringen Stenosegrad aus, sind jedoch hochgradig entzündet und nur durch eine dünne *fibrous cap* vom Blutstrom getrennt. Diese Plaques werden als vulnerabel bezeichnet und weisen spezifische Charakteristika auf (YLA-HERTTUALA et al. 2011). Derzeit wird intensiv diskutiert, ob jede Plaqueruptur auch mit einem entsprechenden klinischen Ereignis einhergeht (ARBAB-ZADEH und FUSTER 2015).

Trotz intensiver Bemühungen in Richtung optimierter Therapieschemata (Akute Katheterintervention, Thrombolyse, anti-ischämische pharmakologische Interventionen usw.) führen Herzinfarkt und Schlaganfall in der Regel zu einem signifikanten Verlust von Zellen und Geweben, in vielen Fällen verbunden mit einem Spektrum von Konsequenzen von Dysfunktion bis Todesfolge.

Dies kann akut bzw. im weiteren Verlauf zur Herzinsuffizienz führen. Die Inzidenz einer chronischen Herzinsuffizienz auf Basis eines Herzinfarktes oder auch auf Basis von langjährigem Bluthochdruck, Klappenerkrankungen oder nicht-ischämischen Kardiomyopathien steigt derzeit weltweit dramatisch an. Die Inzidenz der Herzinsuffizienz verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade, die individuelle Prognose ist zum Teil vergleichbar mit der einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung. Die Herzinsuffizienz wird so zu einer zunehmenden klinischen Herausforderung.

Neben einer zunehmenden Verschlechterung der Herzfunktion sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, sogenannte Tachyarrhythmien, Ursache tödlicher kardiovaskulärer

Ereignisse. Diese können mit einer chronischen ischämischen oder auch nicht-ischämischen Herzinsuffizienz einhergehen, können jedoch auch unabhängig hiervon auftreten. Beispiele sind das sogenannte Brugada-Syndrom oder auch das longQT-Syndrom, die durch genetisch determinierte Kanalveränderungen das Reizleitungssystem der Herzens stören.

2. Kardiovaskuläre Erkrankungen – eine Herausforderung für die Molekulare Bildgebung

Das Armamentarium klinisch etablierter diagnostischer Verfahren zur Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen ist bereits heute sehr umfangreich und erlaubt eine detaillierte Untersuchung des Herzkreislaufsystems. Es umfasst neben Labormethoden (EKG, Blutanalysen usw.) vor allem bildgebende Verfahren, da das kardiovaskuläre System im Körperinneren angesiedelt ist und daher nicht direkt visuell beurteilt werden kann. Eines der ersten bildgebenden Verfahren zur Beurteilung von Herz und Gefäßen war die Angiographie, die durch Einsatz von Kontrastmitteln und Röntgentechnik z. B. Herzkranzgefäße oder auch die Herzfunktion beurteilen kann. Ein unmittelbarer Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist die direkte Möglichkeit einer manuellen interventionellen Therapie, z. B. in Form einer Angioplastie mit Stentversorgung, eines Verschlusses eines offenen Foramen ovale durch einen schirmtragenden Katheter oder eine Ablation von akzessorischen Leitungsbahnen durch Hochfrequenzkatheter. Gleichzeitig ist der invasive Ansatz der katheterbasierten Verfahren für die reine diagnostische Anwendung in der Regel ein Nachteil. Hier bieten nicht-invasive Verfahren durch ein deutlich geringeres Risikopotenzial prinzipiell Vorteile. Das aktuelle nicht-invasive Pendant der klassischen kathetergestützten Angiographie ist die kontrastmittelunterstützte Computertomographie (CT). Diese liefert beispielsweise dreidimensionale Bilder der Koronararterienmorphologie. Neben der morphologischen Bildgebung ist auch die funktionelle Bildgebung am Menschen etabliert. Hier werden z. B. die Kontraktion und der Blutfluss mit Magnetresonanztomographie (MRT), die Klappenfunktion mit Ultraschall oder die Durchblutung des Myokards mit dem nuklearmedizinischen Verfahren SPECT nicht-invasiv bildgebend analysiert.

Diese „klassische“ auf der Darstellung der Morphologie und/oder Funktion beruhende kardiovaskuläre Bildgebung stößt jedoch in verschiedenen Pathologien an ihre Grenzen. Hier stellt die oben eingeführte Atherosklerose eine große Herausforderung für die Bildgebung dar: Während die klinisch etablierten Untersuchungsverfahren die Verengung eines Koronargefäßes über die Kontrastierung des hindurch strömenden Blutes untersuchen, so sind diese Verfahren hinsichtlich der zugrundeliegenden Pathologie, der Entzündung der Gefäßwand, quasi „blind“. Eine Stenose weist zwar indirekt auf eine Plaquebildung in der Gefäßwand hin, kann jedoch nichts über die spezifischen Charakteristika dieser Plaque aussagen. Wie oben diskutiert, ist die individuelle Zusammensetzung der Plaques und deren entzündliche Aktivität vor allem hinsichtlich einer drohenden Plaqueruptur mit nachfolgendem Herzinfarkt prognostisch relevant, nicht der Grad der resultierenden Koronarstenose.

Neben weiteren Strategien wie der Analyse von Biomarkern aus Patientenblut zur Charakterisierung der systemischen Inflammation scheint hier vor allem eine neuartige Bildgebung der spezifischen atherosklerotischen Prozesse in der Gefäßwand im individuellen Patienten für eine zukünftige Beurteilung des Herzinfarkttrisikos jedoch auch für eine individuelle Therapieentscheidung notwendig.

Die molekulare Bildgebung besitzt hier ein großes Potenzial, da sie molekulare und zelluläre Prozesse wie die Entzündungszellen und deren molekulare Kommunikation in der Atherosklerose nicht-invasiv darstellen kann. Das Prinzip der molekularen Bildgebung beruht hier auf injizierbaren „Tracern“ – einer Kombination aus einem Pharmakon, das an eine molekulare oder zelluläre Zielstruktur im Körper bindet, und einem „Label“, das die Position des Pharmakons und damit der Zielstruktur aus dem Körper heraus meldet. In der Nuklearmedizin ist dieses Prinzip bereits langjährig in der Positronenemissionstomographie (PET) und Einzel-Photonen-Emissionstomographie (SPECT) etabliert. Dort werden kurzlebige radioaktive Isotope an Pharmaka (Radiopharmaka) gekoppelt, in die Blutbahn injiziert und anschließend deren Verteilung im ganzen Körper mit empfindlichen Kameras von außen dynamisch und dreidimensional gemessen. Neben nuklearmedizinischen Verfahren finden auch optische Verfahren im Bereich der molekularen Bildgebung Anwendung. Hier sind die entsprechenden Pharmaka mit Fluoreszenzfarbstoffen gekoppelt, werden nach Injektion mittels Laserstrahl aktiviert und emittieren daraufhin Fluoreszenz nach außen (Fluoreszenz-Reflexions-Bildgebung). Jedoch sind diese Methoden wegen der Lichtstreuung im Gewebe hinsichtlich ihrer Eindringtiefe (wenige Millimeter) limitiert und finden daher derzeit nur eingeschränkt Anwendung in der klinischen Medizin, jedoch eine breite Anwendung in der präklinischen Forschung (NAHRENDORF et al. 2009, SINUSAS et al. 2008).

In Bezug auf eine zukünftige molekulare Bildgebung einer kardiovaskulären Erkrankung sei hier die Bildgebung der atherosklerotischen Entzündungsaktivität genannt. Hier wurden bereits unterschiedliche Ansätze der molekularen Bildgebung entwickelt und in Modellen der Atherosklerose präklinisch untersucht. Diese Ansätze beruhen typischerweise auf der Adressierung von Rezeptoren, Entzündungsmediatoren, Entzündungszellen oder ähnlichem, die eine nachgewiesene oder vermutete Rolle bei der Atheroskleroseprogression besitzen.

Ein Beispiel ist die Bildgebung der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs). Diese Enzyme werden im Rahmen der Atherosklerose von in die Gefäßwand einwandernden Entzündungszellen sezerniert und fördern in unterschiedlichen Stadien und an unterschiedlichen Stellen ein Fortschreiten der Plaquebildung: MMPs erleichtern den Immunzellen ein Durchwandern des Endothels, fördern ein Auswandern von glatten Muskelzellen in die Plaque (Bildung der

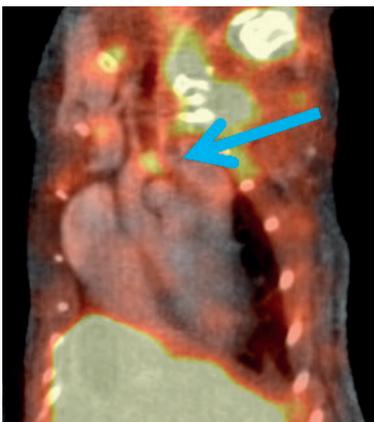


Abb. 1 Molekulare Bildgebung der Atherosklerose: PET/CT einer ApoE-defizienten Maus (Atherosklerosemodell) nach Injektion eines ^{18}F -markierten MMP-Tracers. Im gewählten Schnitt durch den Thorax der Maus ist eine deutliche Anreicherung des Tracers in einer atherosklerotischen Läsion der Aorta zu sehen (blauer Pfeil).

fibrösen Kappe), fördern eine Neoangiogenese der Vasa vasorum und schwächen letztlich die fibröse Kappe. Diese Prozesse führen gemeinsam zu einer Steigerung der entzündlichen Aktivität, einer Destabilisierung der Plaque und fördern so die Plaqueruptur (HERMANN et al. 2012). Eine zukünftige molekulare Bildgebung der MMP-Aktivität könnte daher eine Plaqueruptur im einzelnen Patienten und damit ein Herzinfarkt- oder Schlaganfallrisiko vorhersagen. Zur molekularen Bildgebung der MMPs wurden unterschiedliche Klassen von Pharmaka entwickelt, die nach Injektion an die aktiven Enzyme binden (FAUST et al. 2009, WAGNER et al. 2006). Abbildung 1 zeigt die MMP-Bildgebung einer Maus mit Atherosklerose mittels PET/CT (SCHÄFERS et al. 2004).

3. Vom Labor ans Krankenbett?

Obwohl bereits einige vielversprechende Ansätze präklinisch evaluiert worden sind (PHINIKARIDOU et al. 2012), steht eine klinische Translation in der überwiegenden Anzahl der Fälle aus. Dies erscheint zunächst verwunderlich, da die entwickelten Radiopharmaka auch durch deren geringe Dosierung keinerlei toxikologische Risiken bergen und die verwendeten Isotope in der Regel bereits langjährig klinisch eingesetzt werden. Die Ursache ist hier darin zu suchen, dass klinische Studien zur Etablierung eines Pharmakons oder wie hier einer neuen Diagnostik an den Universitäten wegen der hohen Kosten und einer nicht immer vorhandenen diesbezüglichen Infrastruktur nicht eigenständig durchgeführt werden (können) und die pharmazeutische Industrie ebenfalls wegen der hohen Kosten und eines letztlich noch unklaren Marktes zurückhaltend reagiert. Hier bedarf es zukünftig wegen der großen medizinischen und gesellschaftlichen Herausforderung der kardiovaskulären Erkrankungen einer gemeinsamen Kraftanstrengung.

Literatur

- ARBAB-ZADEH, A., and FUSTER, V.: The myth of the “vulnerable plaque”: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery risk assessment. *JACC* 65, 846–855 (2015)
- FAUST, A., WASCHKAU, B., WALDECK, J., HÖLTKE, C., BREYHOLZ, H.-J., WAGNER, S., KOPKA, K., SCHOBER, O., HEINDEL, W., SCHÄFERS, M., and BREMER, C.: Synthesis and evaluation of a novel hydroxamate based fluorescent photoprobe for imaging of matrix metalloproteinases. *Bioconj. Chem.* 20, 904–912 (2009)
- HERMANN, S., STARSICHOVA, A., WASCHKAU, B., KUHLMANN, M., WENNING, C., SCHOBER, O., and SCHÄFERS, M.: Non-FDG imaging of atherosclerosis: will imaging of MMPs assess plaque vulnerability? *J. Nucl. Cardiol.* 19, 609–617 (2012)
- NAHRENDORF, M., SOSNOVIK, D. E., FRENCH, B. A., SWIRSKI, F. K., BENDEL, F., SADEGHI, M. M., LINDNER, J. R., WU, J. C., KRAITCHMAN, D. L., FAYAD, Z. A., and SINUSAS, A. J.: Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part II. *Circulation: Cardiovasc. Imaging* 2, 56–70 (2009)
- PHINIKARIDOU, A., ANDIA, M. E., SHAH, A. M., and BOTNAR, R. M.: Advances in molecular imaging of atherosclerosis and myocardial infarction: shedding new light on in vivo cardiovascular biology. *Amer. J. Physiol.* 303, H1397–410 (2012)
- ROSS, R.: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.* 340, 115–126 (1999)
- SCHAAR, J. A., MULLER, J. E., FALK, E., VIRMANI, R., FUSTER, V., SERRUYS, P. W., COLOMBO, A., STEFANADIS, C., CASSCELLS, S. W., MORENO, P. R., MASERI, A., and VAN DER STEEN, A. F. W.: Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur. Heart. J.* 25, 1077–1082 (2004)
- SCHÄFERS, M., RIEMANN, B., KOPKA, K., BREYHOLZ, H.-J., WAGNER, S., SCHÄFERS, K. P., LAW, M. P., SCHOBER, O., and LEVKAU, B.: Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall in vivo. *Circulation* 109, 2554–2559 (2004)

- SINUSAS, A. J., BENDEL, F., NAHRENDORF, M., EPSTEIN, F. H., WU, J. C., VILLANUEVA, F. S., FAYAD, Z. A., and GROPLER, R. J.: Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part I. *Circulation: Cardiovasc. Imaging* 1, 244–256 (2008)
- WAGNER, S., BREYHOLZ, H. J., FAUST, A., HOLTKE, C., LEVKAU, B., SCHOBER, O., SCHÄFERS, M., and KOPKA, K.: Molecular imaging of matrix metalloproteinases in vivo using small molecule inhibitors for SPECT and PET. *Curr. Med. Chem.* 13, 2819–2838 (2006)
- YLÄ-HERTTUALA, S., BENTZON, J. F., DAEMEN, M., FALK, E., GARCIA-GARCIA, H. M., HERRMANN, J., HOEFER, I., JUKEMA, J. W., KRAMS, R., KWAK, B. R., MARX, N., NARUSZEWICZ, M., NEWBY, A., PASTERKAMP, G., SERRUYS, P. W., WALTENBERGER, J., WEBER, C., and TOKGÖZÖGLU, L.: Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. *Thromb. Haemost.* 106, 1–19 (2011)

Prof. Dr. med. Michael SCHÄFERS
Direktor
Klinik für Nuklearmedizin
Albert-Schweitzer-Campus 1
Gebäude A1
48149 Münster
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 251 8347362
Fax: +49 251 8347363
E-Mail: michael.schaefers@ukmuenster.de

Targets der molekularen Prostatakarzinom-Bildgebung

Michael EISENHUT und Uwe HABERKORN (Heidelberg)

Mit 2 Abbildungen und 1 Tabelle

Zusammenfassung

Die nuklearmedizinische Prostatakarzinomdiagnostik hat in den letzten 20 Jahren immense Fortschritte gemacht. Diese Kurzübersicht beschreibt die Entwicklung und Bedeutung der Radiopharmaka, die in die klinische Routine bzw. Testung gelangten.

Abstract

The diagnostic investigation of prostate cancer has experienced substantial progress during the recent 20 years. This short overview summarizes the development and impact of those radio tracers, which have been used in clinical routine respective testing.

Das Prostatakarzinom ist mit ca. 1,1 Millionen Fällen im Jahr 2012 der zweithäufigste Tumor des Mannes. Die Erfolgsaussichten der chirurgischen, strahlentherapeutischen und ablativen Behandlung des Prostatakarzinoms sind umstritten (MACLENNAN et al. 2015). Eine wichtige Rolle spielt vor und nach den Therapien, insbesondere bei Änderungen des Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Verlaufs, die bildgebende radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik, die vor allem das *Staging*, das *Restaging*, das Auftreten von Rezidiven und die Therapiekontrolle ermöglichen soll. Dieser kurze Artikel befasst sich ausschließlich mit Aspekten nuklearmedizinischer Bildgebung, die von den Entwicklungen neuer Radiopharmaka bestimmt wurden.

Die in Tabelle 1 zusammengefassten Verbindungen bzw. Substanzgruppen, aus denen Radiopharmaka hervorgingen, sind durch unterschiedliche zellbiologische Targets charakterisiert, die extrazelluläre Transporter, intrazelluläre Enzyme, extrazelluläre Rezeptoren und Proteine mit enzymatischer Funktion umfassen. Die hier genannten in der Positronenemissionstomographie (PET) eingesetzten Radiopharmaka sind klinisch erprobt worden, sodass zumeist retrospektive Vergleichsdaten erhältlich waren.

Der erfolgreiche Einsatz von [¹⁸F]FDG in der nuklearmedizinischen Diagnostik ist auf den gesteigerten Glukosebedarf von Krebszellen (Warburg-Effekt) und auf deren erhöhte Hexokinase II-Expression zurückzuführen. Das aus dem ersten metabolischen Schritt entstandene 2-[¹⁸F]Fluor-2-deoxyglucose-6-phosphat wird nicht durch die nachfolgenden Glykolysereaktionen angegriffen und verbleibt daher im Tumorgewebe (*Trapping*). Bei Prostata-tumoren wurde allerdings in nur 33 % der Fälle eine erhöhte Anreicherung gefunden, was allgemein

Tab. 1 Radiodiagnostika für die Prostatakarzinom-Bildgebung

Verbindung	Radiopharmakon	Target
Glucose	[¹⁸ F]FDG	GLUT1, Hexokinase
Acetat	[¹¹ C]Acetat	Fettsäuresynthase
Cholin	[¹¹ C, ¹⁸ F]Cholin	OCT, Cholin kinase
Aminosäuren	anti-[¹⁸ F]FACBC	LAT1
GRPR-Antagonisten	[⁶⁸ Ga]RM2	GRP-Rezeptor
Antikörper	[⁸⁹ Zr]huJ591	PSMA
PSMA-Inhibitoren	[⁶⁸ Ga]PSMA-11	PSMA

mit dem vergleichsweise langsamen Wachstum und dem damit einhergehenden geringen Glukosebedarf erklärt wurde (SCHÖDER et al. 2005). Als nachteilig erwiesen sich außerdem die rasche Urinausscheidung und die fehlende Spezifität, da auch benigne Prostatahyperplasien und Prostatitis die Verbindung ebenfalls anreichern.

[¹¹C]Acetat ist ein unspezifisches ubiquitäres Molekül, *in vivo* liegt es daher stark verdünnt vor. Acetat nimmt in aktivierter Form über den Citratzyklus u. a. an der Lipidsynthese teil. [¹¹C]Acetat wurde daher in der Myokard-PET eingesetzt, um den oxidativen Metabolismus des Herzmuskels zu messen. Dabei konnte auch die Anreicherung in Tumoren der Prostata beobachtet werden. Die Aufnahme und Retention in Prostatakarzinomzelllinien wurde mit der Überexpression der Fettsäuresynthase in Verbindung gebracht (VÄVERE 2008). Klinisch erwies sich [¹¹C]Acetat gegenüber [¹⁸F]FDG überlegen: 59 % positiv (n = 46) versus 17 % mit FDG (OYAMA 2003). Neben der Anreicherung in Prostata und Prostatakarzinomen wurden auch Blasen- und Nierenkarzinome beobachtet. Als positiv erwies sich die geringe Urinausscheidung.

[¹¹C]Cholin-PET wird seit ca. 15 Jahren klinisch für die Prostatakarzinom-Bildgebung eingesetzt (KOTZERKE et al. 2000). Das Target für die Anreicherung im Tumor ist die Cholin kinase, die intrazelluläres [¹¹C]Cholin nach Phosphorylierung metabolisch einfängt. Das metabolische Ziel von Phosphoryl-[¹¹C]Cholin ist Phosphatidylcholin. Allerdings darf wegen der kurzen Halbwertszeit das Erreichen dieses Ziels bezweifelt werden (siehe auch [¹¹C]Acetat). PET/CT-Ergebnisse waren zu 57 % positiv (n = 195) (GIOVACCHINI et al. 2014). Die ¹⁸F-markierten Analoga [¹⁸F]Fluormethyl- und [¹⁸F]Fluorethylcholin wurden wegen der besseren Verfügbarkeit ebenfalls klinisch eingesetzt und führten verglichen mit [¹¹C]Acetat zu vergleichbaren Ergebnissen in der Rezidivdiagnostik (BUCHEGGER et al. 2014). [¹¹C]Cholin ist wie [¹⁸F]FDG und [¹¹C]Acetat nicht selektiv für das Prostatakarzinom (SOUVATZOGLOU et al. 2011, GROSU et al. 2014).

Unter den tumoraffinen Aminosäuren erwies sich [¹⁸F]FACBC als geeignet für die Prostatakarzinom-Bildgebung. [¹⁸F]FACBC ([¹⁸F]fluciclovine^R) wurde schon 1999 als neues Radiopharmakon für die Darstellung von Hirntumoren vorgestellt (SHOUP et al. 1999). Es handelt sich um ein zyklisches Leucinderivat, das sich in der *anti*-Konfiguration für die Prostatakarzinom (PC)-Diagnostik anbot. In einer prospektiven Studie wurde die Verbindung mit Prosta-Scint^R verglichen (SCHUSTER et al. 2014). Im Bereich der Prostata wurde 90 % Sensitivität mit 40 %iger Spezifität gemessen. Außerhalb dieses Bereichs verringerte sich die Sensitivität auf 55 % mit 97 %iger Spezifität. Wie für alle bisher untersuchten markierten Aminosäuren bekannt, wird auch hier kein Einbau in den Proteinpool der PC-Zellen beobachtet. Die erhöhte

Tumoraufnahme über den Aminosäuretransporter LAT1 führt durch die verzögerte Clearance zu dem gewünschten Bildkontrast.

Zu den neueren Entwicklungen zählen peptidische Rezeptorantagonisten, die an G-Protein gekoppelte Rezeptoren weitgehend ohne Internalisierung binden. Das Prostatakarzinom exprimiert GRPr, ein Mitglied der Bombesinrezeptor-Familie, das als Target für die Entwicklung neuer Radiopharmaka diente. Herausragend erscheint der GRPr-Antagonist RM2 (D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH₂) zu sein, der mit dem Chelator DOTA gekoppelt für eine Reihe von Radiometallmarkierungen geeignet ist (MANSI et al. 2011). Für PET-Untersuchungen eignet sich vor allem ⁶⁸Ga. Der klinische Einsatz steht in den Anfängen.

Antikörper sind seit langem spezifische Transportmoleküle für Radioisotope, die vor allem in der Endoradiotherapie verwendet werden. Seit der Entwicklung eines monoklonalen Anti-PC-Antikörpers (mAb 7E11) aus der Immunisierung mit LNCaP-Zellen steht ein Protein zur Verfügung, das gegen das bisher unbekannte Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) gerichtet ist. Für die PC-Bildgebung wurde daraus ProstaScint^R entwickelt und klinisch eingesetzt. Der große Nachteil dieses mAb's lag in der intrazellulären Lokalisation des Epitops. Das führte zu klinisch vergleichsweise schlechteren Ergebnissen (SCHUSTER et al. 2014). Ein neuerer humanisierter Antikörper huJ591 bindet an extrazelluläres PSMA. Mit ⁸⁹Zr-DFO Markierung wurden kürzlich wesentlich bessere PET-Bilder vorgestellt (PANDIT-TASKAR et al. 2014). Ein daraus entwickeltes rekombinantes Antikörperfragment (Minibody) ⁸⁹Zr-Df-IAB2M erwies sich gegenüber ProstaScint^R als ebenfalls deutlich verbessert.

Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) (Synonyme: Glutamatcarboxypeptidase II, NAALADase I = N-Acetyl-L-aspartyl-L-glutamatpeptidase I, Folathydrolase I) ist ein membrangebundenes Glykoprotein, das im Zentralnervensystem, in Prostata, Niere, Speicheldrüsen usw. exprimiert vorliegt. In Prostatakarzinomgewebe ist es 8–12-fach erhöht und stellt damit ein hochattraktives Target dar. PSMA hat die Funktion einer Carboxypeptidase, die aus N-Acetyl-L-aspartyl-L-glutamate (NAAG) vom C-Terminus aus Glutaminsäure abspaltet. Aus der Pharmaforschung über neuroprotektive Substanzen sind pharmakophore Gruppen bekannt, die sich strukturell an NAAG orientieren. Erste Versuche, die Chemie die-

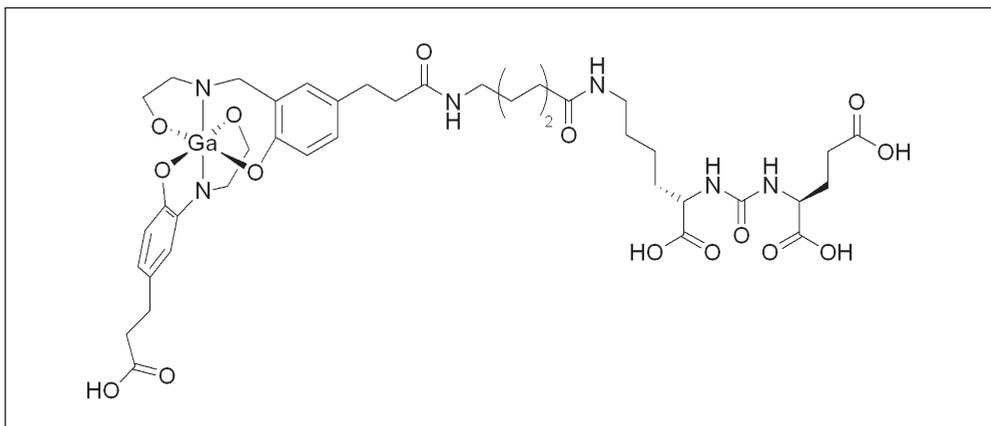


Abb. 1 Strukturformel von [⁶⁸Ga]PSMA-11

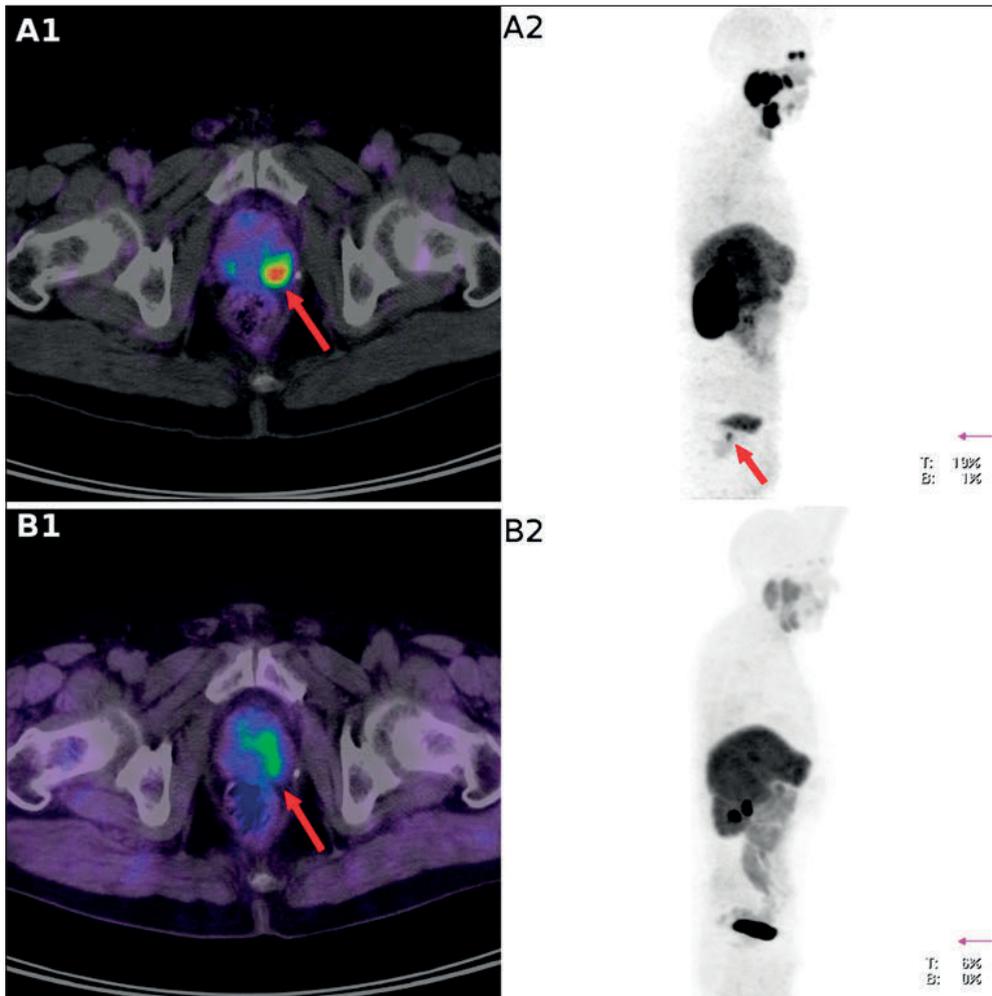


Abb. 2 Vergleich von $[^{68}\text{Ga}]\text{PSMA-11}$ mit $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethylcholin}$ (unten). Prostatakarzinomrezidiv eines Patienten 10 Jahre nach Strahlen- und Androgentherapie (erstes PSMA-PET-Bild: AFSHAR-OROMIEH et al. 2012).

ser Gruppen für die Bildgebung auszunutzen, wurden mit N-[N-[(S)-1,3-Dicarboxypropyl] carbamoyl]-4-[^{18}F]Fluorobenzyl-L-cystein, [^{18}F]DCFBC realisiert (MEASE et al. 2008).

Strukturelle Voraussetzungen für eine quasi irreversible PSMA-Bindung wurden von LIU et al. (2008) beschrieben. Neben der koordinativen Interaktion mit dem Zink des katalytischen PSMA-Zentrums, der Van-der-Waalschen-Wechselwirkung des Glutamats in der S1'-Bindungstasche und der lipophilen Wechselwirkung mit den Tyrosinen der S1-Bindungstasche wurde die Fähigkeit des Bindungskomplexes zur Internalisierung hervorgehoben. Die in Heidelberg verfolgten Experimente setzten auf eine Kombination eines PSMA affinen Pharmakophors mit dem seit längerem bekannten lipophilen ^{68}Ga -Chelator HBED. Die daraus entstandene Verbindung Glu-CO-Lys(Ahx)-HBED-CC (PSMA-11) komplexierte $^{68}\text{Ga}^{3+}$ stabil (Abb. 1), zeigte hervorragende Bindungseigenschaften (LNCaP-Zellen: IC_{50}

7,5 ± 2,2 nM) und internalisierte zu ca. 40% (EDER et al. 2012). Im Nachweis von Prostatakarzinomrezidiven und -metastasen ergaben erste Patientenuntersuchungen mit [⁶⁸Ga]PSMA-11 im Vergleich mit [¹⁸F]Fluormethylcholin (Abb. 2) deutlich verbesserte Ergebnisse (AFSHAR-OROMIEH et al. 2014).

Zwei größere retrospektiven Analysen von [⁶⁸Ga]PSMA-11-PET-Untersuchungen mit 319 (AFSHAR-OROMIEH et al. 2015) bzw. 248 Patienten (EIBER et al. 2015) ergaben 48 bzw. 58% positive Ergebnisse bei PSA-Werten von 0,2- < 0,5 ng/mL. Mit steigenden PSA-Werten z. B. 2- < 5 ng/mL nehmen die positiven Befunde auf > 90% zu. Es zeigte sich, dass die verbesserte Diagnostik zu veränderten chirurgischen und radioonkologischen Maßnahmen führte, die den Patienten einen verbesserten Krankheitsverlauf ermöglichten.

Bei der Entwicklung von [⁶⁸Ga]PSMA-11 erwiesen sich Regelungen der Europäischen Patentgesetze als nachteilig. Auf Tagungen vorgestellte Ergebnisse gelten als vorveröffentlicht und schließen Patentsicherungen aus. In diesem Fall war aus tierexperimentellen Befunden unklar, ob sich eine Patentierung lohnen würde. Erste Patientendaten zeigten jedoch das schutzwürdige Potenzial von [⁶⁸Ga]PSMA-11. Dieses Beispiel zeigt sehr deutlich, wie ein hochinnovatives Produkt der Grundlagenforschung aufgrund einer fehlenden europäischen Neuheitsschonfrist nicht verwertet werden konnte.

Literatur

- AFSHAR-OROMIEH, A., AVTZI, E., GIESEL, F. L., HOLLAND-LETZ, T., LINHART, H. G., EDER, M., EISENHUT, M., BOXLER, S., HADASCHIK, B. A., KRATOCHWIL, C., WEICHERT, W., KOPKA, K., DEBUS, J., and HABERKORN, U.: The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *42*, 197–209 (2015)
- AFSHAR-OROMIEH, A., HABERKORN, U., EDER, M., EISENHUT, M., and ZECHMANN, C. M.: [⁶⁸Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ¹⁸F-FECH. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *39/6*, 1085–1086 (2012)
- AFSHAR-OROMIEH, A., ZECHMANN, C. M., MALCHER, A., EDER, M., EISENHUT, M., LINHART, H. G., HOLLAND-LETZ, T., HADASCHIK, B. A., GIESEL, F. L., DEBUS, J., and HABERKORN, U.: Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *41*, 11–20 (2014)
- BUCHEGGER, F., GARIBOTTO, V., ZILLI, T., ALLAINMAT, L., JORCANO, S., VEES, H., RAGER, O., STEINER, C., ZAIDI, H., SEIMILLE, Y., RATIB, O., and MIRALBELL, R.: First imaging results of an intraindividual comparison of (11)C-acetate and (18)F-fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer at early biochemical first or second relapse after prostatectomy or radiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *41*, 68–78 (2014)
- EDER, M., SCHÄFER, M., BAUDER-WÜST, U., HULL, W. E., WÄNGLER, C., MIER, W., HABERKORN, U., and EISENHUT, M.: ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug. Chem.* *23*, 688–697 (2012)
- EIBER, M., MAURER, T., SOUVATZOGLOU, M., BEER, A. J., RUFFANI, A., HALLER, B., GRANER, F. P., KÜBLER, H., HABERHORN, U., EISENHUT, M., WESTER, H. J., GSCHWEND, J. E., and SCHWAIGER, M.: Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* *56*, 668–674 (2015)
- GIOVACCHINI, G., PICCHIO, M., GARCIA-PARRA, R., BRIGANTI, A., ABDOLLAH, F., GIANOLLI, L., SCHINDLER, C., MONTORSI, F., MESSA, C., and FAZIO, F.: ¹¹C-choline PET/CT predicts prostate cancer-specific survival in patients with biochemical failure during androgen-deprivation therapy. *J. Nucl. Med.* *55*, 233–241 (2014)
- GROU, A. L., WEIRICH, G., WENDL, C., PROKIC, V., KIRSTE, S., GEINITZ, H., SOUVATZOGLOU, M., GSCHWEND, J. E., SCHWAIGER, M., MOLLS, M., WEBER, W. A., TREIBER, U., and KRAUSE, B. J.: ¹¹C-choline PET/pathology image coregistration in primary localized prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *41*, 2242–2248 (2014)
- KOTZERKE, J., PRANG, J., NEUMAIER, B., VOLKMER, B., GUHLMANN, A., KLEINSCHMIDT, K., HAUTMANN, R., and RESKE, S. N.: Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med.* *27*, 1415–1419 (2000)

- LIU, T., TORIYABE, Y., KAZAK, M., and BERKMAN, C. E.: Pseudoirreversible inhibition of prostate-specific membrane antigen by phosphoramidate peptidomimetics. *Biochemistry* *47*, 12658–12660 (2008)
- MACLENNAN, S., BEKEMA, H. J., WILLIAMSON, P. R., CAMPBELL, M. K., STEWART, F., MACLENNAN, S. J., N'DOW, J. M., and LAM, T. B.: A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials: protocol for a systematic review of the literature and stakeholder involvement through interviews and a Delphi survey. *Trials* *16*, 76 (2015)
- MANSI, R., WANG, X., FORRER, F., WASER, B., CESCATO, R., GRAHAM, K., BORKOWSKI, S., REUBI, J. C., and MAECKE, H. R.: Development of a potent DOTA-conjugated bombesin antagonist for targeting GRPr-positive tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *38*, 97–107 (2011)
- MEASE, R. C., DUSICH, C. L., FOSS, C. A., RAVERT, H. T., DANNALS, R. F., SEIDEL, J., PRIDEAUX, A., FOX, J. J., SGOUROS, G., KOZIKOWSKI, A. P., and POMPER, M. G.: N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-[¹⁸F]fluorobenzyl-L-cysteine, [¹⁸F]DCFB: a new imaging probe for prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* *14*, 3036–3043 (2008)
- OYAMA, N., MILLER, T. R., DEHDASHTI, F., SIEGEL, B. A., FISCHER, K. C., MICHALSKI, J. M., KIBEL, A. S., ANDRIOLE, G. L., PICUS, J., and WELCH, M. J.: ¹¹C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J. Nucl. Med.* *44*, 549–555 (2003)
- PANDIT-TASKAR, N., O'DONOGHUE, J. A., BEYLERGIL, V., LYASHCHENKO, S., RUAN, S., SOLOMON, S. B., DURACK, J. C., CARRASQUILLO, J. A., LEFKOWITZ, R. A., GONEN, M., LEWIS, J. S., HOLLAND, J. P., CHEAL, S. M., REUTER, V. E., OSBORNE, J. R., LODA, M. F., SMITH-JONES, P. M., WEBER, W. A., BANDER, N. H., SCHER, H. I., MORRIS, M. J., and LARSON, S. M.: ⁸⁹Zr-huJ591 immuno-PET imaging in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *41*, 2093–2105 (2014)
- SCHÖDER, H., HERRMANN, K., GÖNEN, M., HRICAK, H., EBERHARD, S., SCARDINO, P., SCHER, H. I., and LARSON, S. M.: 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin. Cancer Res.* *11*, 4761–4769 (2005)
- SCHUSTER, D. M., NIEH, P. T., JANI, A. B., AMZAT, R., BOWMAN, F. D., HALKAR, R. K., MASTER, V. A., NYE, J. A., ODEWOLE, O. A., OSUNKOYA, A. O., SAVIR-BARUCH, B., ALAEI-TALEGHANI, P., and GOODMAN, M. M.: Anti-3-[¹⁸F]FACBC positron emission tomography-computerized tomography and ¹¹¹In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. *J. Urol.* *191*, 1446–1453 (2014)
- SHOUP, T. M., OLSON, J., HOFFMAN, J. M., VOTAW, J., ESHIMA, D., ESHIMA, L., CAMP, V. M., STABIN, M., VOTAW, D., and GOODMAN, M. M.: Synthesis and evaluation of [¹⁸F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *J. Nucl. Med.* *40*, 331–338 (1999)
- SOUVATZOGLOU, M., WEIRICH, G., SCHWARZENBOECK, S., MAURER, T., SCHUSTER, T., BUNDSCHUH, R. A., EIBER, M., HERRMANN, K., KUEBLER, H., WESTER, H. J., HOEFLER, H., GSCHWEND, J., SCHWAIGER, M., TREIBER, U., and KRAUSE, B. J.: The sensitivity of [¹¹C]choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. *Clin. Cancer Res.* *17*, 3751–3759 (2011)
- VÄVERE, A. L., KRIDEL, S. J., WHEELER, F. B., and LEWIS, J. S.: 1-¹¹C-acetate as a PET radiopharmaceutical for imaging fatty acid synthase expression in prostate cancer. *J. Nucl. Med.* *49*, 327–334 (2008)

Prof. Dr. Michael EISENHUT
Prof. Dr. Uwe HABERKORN
Abteilung Nuklearmedizin
Klinikum der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 6221 567731
Fax: +49 6221 565473
E-Mail: m.eisenhut@kabelbw.de
Uwe.Haberkorn@med.uni-heidelberg.de

Bildgebung zur Validierung von Therapie-Targets

Markus RUDIN (Zürich, Schweiz)

Mit 3 Abbildungen

Zusammenfassung

Molekulare Medizin erfordert molekulare Diagnostik. Dazu gehören Verfahren der molekularen Bildgebung. Ihr Einsatz soll Aufschluss darüber geben, ob das molekulare Target mit einer bestimmten Pathologie verbunden werden kann. Auf diese Weise können Patienten ausgesucht werden, die von einer entsprechenden Therapie profitieren, und der Therapieerfolg prognostiziert werden. Es gilt abzuklären, ob das identifizierte Target ein potenzielles Ziel für eine Behandlung darstellt oder nicht.

Abstract

Molecular medicine requires molecular diagnostics. This includes methods of molecular imaging which are to provide information about whether the molecular target can be linked to a specific pathology. This enables us to select patients who would benefit from a specific type of treatment and allows us to predict the success of this treatment. It still has to be clarified whether the identified target is a potential target for treatment or not.

1949 veröffentlichten L. PAULING et al. einen Artikel mit dem Titel *Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease*, in welchem die Autoren postulierten, dass ein verändertes Gen für abnorm gefaltetes Hämoglobin verantwortlich ist (PAULING et al. 1949). Heute ist diese molekulare Sichtweise weitgehend akzeptiert: Veränderungen auf molekularer Ebene wie abweichende Rezeptorexpression oder -funktion können zu abnormem zellulären, metabolischen und physiologischen Verhalten und damit potenziell zu Pathologien führen. Es ist allerdings die Ausnahme, dass sich eine Krankheit auf eine einzige genetische Veränderung zurückführen lässt, so wie es bei der Sichelzellanämie oder bei der chronischen myelotischen Leukämie (Bildung einer speziellen Form der Tyrosinkinase infolge abnormen Chromosomen-Splittings zum Philadelphia-Chromosom; ROSSON und REDDY 1988) der Fall ist. Typischerweise müssen genetische Veränderungen – der Genotyp – im biologischen Kontext analysiert werden, was zu einer entsprechenden Komplexität bzw. Individualisierung (Phänotyp) führt. Mit den heutigen Analysemethoden können Veränderungen im humanen Genom auf individueller Ebene effizient identifiziert werden. Dies lässt allenfalls Risikoabschätzungen für bestimmte Pathologien zu. Genetische Veränderungen, die mit spezifischen Pathologien assoziiert sind, sind auch relevant für die Therapieentwicklung, erlauben sie doch die Identifizierung von molekularen Zielstrukturen, sogenannten ‚Targets‘ (Rezeptoren, Enzyme usw.), deren Effekte mit gezielten pharmakologischen Interventionen moduliert werden können. Die Wirkstoffentwicklung macht sich dies zunutze. Ist ein potenzielles Target identifiziert, so werden in automatisierten Verfahren passende Wirkstoffe gesucht, mit denen sich der Effekt des Targets beeinflussen lässt. Moleküle, die dieses Potenzial zeigen, werden weiterentwickelt und

am Tier auf Wirksamkeit und Sicherheit getestet, bevor die Evaluation beim Mensch erfolgt (Abb. 1).

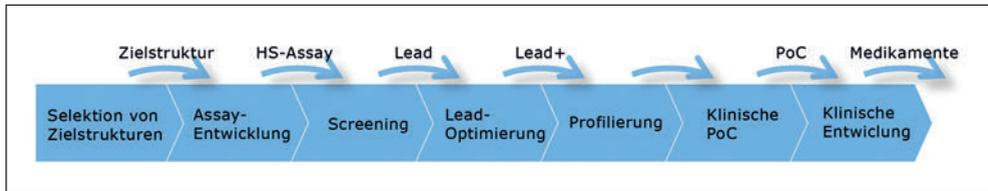


Abb. 1 Entwicklung vom molekularen Target zum zugelassenen Wirkstoff. Nach Identifizierung eines Targets werden biochemische oder zelluläre Testsysteme (Assays) entwickelt, die es erlauben, mit großem Durchsatz Substanzbibliotheken zu testen (*High Throughput Screening*, HS). Interessante Substanzen (*Leads*) werden dann optimiert (Bioverfügbarkeit, Sicherheit) und in Krankheitsmodellen profiliert. Ist eine Verbindung immer noch erfolgsversprechend, werden erste klinische Studien durchgeführt, die zeigen, ob der Wirkstoff verträglich ist und die gewünschte Wirkung zeigt (*Proof-of-Concept*, PoC). Wird die Phase erfolgreich abgeschlossen, erfolgt die klinische Entwicklung mit großen Patientenstudien. Typischerweise dauert der Prozess 10–13 Jahre und kostet 1,5 Mrd. USD (MUNOS 2009), Tendenz steigend. Dies illustriert die Wichtigkeit der Target-Validierung.

Molekulare Medizin erfordert **molekulare Diagnostik**. Diese soll Aufschluss darüber geben, ob das molekulare Target mit einer bestimmten Pathologie assoziiert werden kann. Solche Verfahren erlauben die Selektion von Patienten, die von der entsprechenden Therapie profitieren sollten, sowie Voraussagen zum Therapieerfolg. Während in der Vergangenheit die molekularen Analysen meist *in vitro* an Gewebeproben oder Körperflüssigkeiten durchgeführt wurden, stehen heute mehr und mehr nicht-invasive Analyseverfahren zur Verfügung, einschließlich molekularer Bildgebung. Diese erlauben es, anatomische Information mit molekularer Information zu annotieren: Man bestimmt die räumliche Verteilung von Reportermolekülen, die spezifisch mit einem Target interagieren. So können Aspekte untersucht werden, die essenziell sind für die sogenannte Target-Validierung. Es gilt abzuklären, ob das identifizierte Target ein potenzielles Ziel für eine Behandlung darstellt oder nicht. Dabei sollen folgende Fragen adressiert werden:

- Ist das Target bei einer bestimmten Pathologie vorhanden? Dies erfordert die Entwicklung von Reportermolekülen, die spezifisch mit dem Target interagieren und ein messbares Signal erzeugen (z. B. ein radioaktives Isotop enthalten). Solche Reporter müssen ähnliche Kriterien erfüllen wie Wirkstoffe: hohe Target-Affinität, gute Selektivität, adäquate pharmakokinetische Eigenschaften. Das heißt, der Reporter muss das Target in genügend hoher Konzentration erreichen, nicht Target-assoziierter Reporter sollte effizient eliminiert werden, um einen guten Target-zu-Hintergrund-Kontrast zu erreichen. Daneben müssen solche Reporterproben natürlich sicher sein.
- Ist das Target hoch- oder herunterreguliert? Quantitative Analyse des Reporter-induzierten Signals ermöglicht die Translation in Konzentrationseinheiten.
- Ist das Zielmolekül kausal mit dem Krankheitsprozess in Verbindung zu bringen? Exklusiv oder im Zusammenspiel mit anderen Faktoren? Es muss gezeigt werden, dass bei Gabe eines Wirkstoffes, der mit diesem Target interagiert, die Bindung der Reporterprobe reduziert wird. Zudem muss gezeigt werden, dass bei Behandlung mit einem solchen Wirkstoff ein Therapieeffekt eintritt (*Proof-of-Efficacy*), z. B. strukturelle oder funktionelle Veränderungen im Gewebe oder eine Verminderung der klinischen Symptome.

Ergänzungen von klassischer radiologischer Information mit molekularen Signaturen haben in diesem Kontext ein hohes Potenzial. Allerdings treten bei der praktischen Umsetzung eine Reihe von Problemen auf verschiedenen Ebenen auf: technologische, biologische und ökonomische.

Problem 1: Biologische Systeme sind komplex: Wir können nicht von einer direkten Beziehung zwischen Target-Expression/-Konzentration und biologischem Effekt ausgehen. Biologische Systeme sind komplexe dynamische Netzwerke (Abb. 2). Wird an einer Stelle interveniert, kann das biologische System auf alternative Signalpfade ausweichen, was zum Ausbleiben eines Wirksamkeitseffekts führen kann. Dies muss nicht instantan der Fall sein, sondern kann sich auch erst über die Zeit etablieren. Deshalb ist die Information, dass bei einer bestimmten Pathologie ein Target vorhanden ist, im Allgemeinen nicht ausreichend. Es muss gezeigt werden, dass eine Wirkstoff-Target-Interaktion die gewünschten biologischen Effekte induziert und dass diese Effekte anhaltend sind. Aus diesem Blickwinkel ist eine **multiparametrische Gewebe-Charakterisierung** unumgänglich. Es ist unwahrscheinlich, dass eine komplexe biologische Situation durch einen einzelnen Parameter (Biomarker) erfasst werden kann. Vielmehr sollten wir anstreben, mehrere Parameter zu messen, sozusagen einen „Fingerabdruck“ des Gewebes.

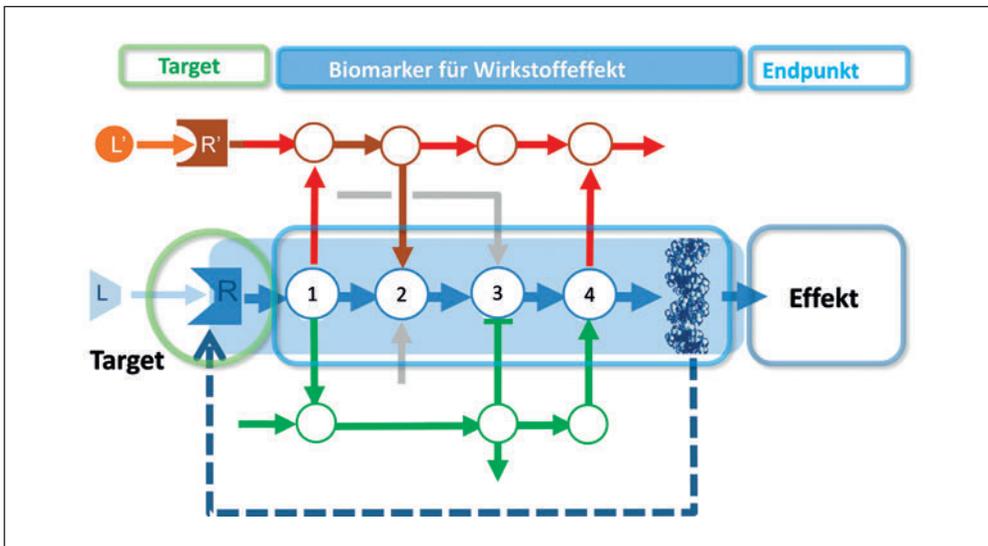


Abb. 2 Simplifizierte Darstellung eines biologischen Netzwerkes. Interaktion von Wirkstoff mit Target R induziert eine Signalkaskade (blaue Pfeile), die zum gewünschten Effekt führt. Die einzelnen Konstituenten der Kaskade beeinflussen andere Pfade (rote, grüne, graue Pfeile), und werden von diesen moduliert. Rückkopplungsmechanismen können dazu führen, dass die Target-Konzentration verändert und dadurch der Wirksamkeitseffekt moduliert wird (gestrichelter Pfeil).

Ein weiteres Problem stellt die **Heterogenität** von biologischem Gewebe dar. Ein Bildelement mit Dimensionen zwischen 50 μm bis einige Millimeter beinhaltet den gemittelten Beitrag verschiedener Gewebestrukturen zum Signal. Biologisch sind jedoch die Konzentrationen in den einzelnen Substrukturen von Relevanz. Gewebe ist auch auf makroskopischer

Ebene inhomogen. Dies trifft insbesondere für Tumoren zu: Verschiedene Regionen verhalten sich unterschiedlich und sprechen unterschiedlich auf Therapie an. Bildgebung bietet die Möglichkeit, diese Aspekte zu adressieren, wobei die entsprechenden Analyseverfahren noch weitgehend in Entwicklung sind.

Problem 2 – Was bedeutet spezifisch? Molekulare Information zur Target-Verteilung im Gewebe erfordert die Entwicklung von Reporterproben, die ausschließlich mit dem Target interagieren. Selbst wenn dies erreicht werden könnte, trifft man immer noch auf das Problem, dass außer den Target-gebundenen Proben noch freie Reportermoleküle im System sind, die zum Signal beitragen und dadurch die Target-Identifikation erschweren. Dieses Problem kann mit sogenannten aktivierbaren Reportern umgangen werden (TUNG et al. 2000). Diese sollten nur ein Signal liefern, nachdem sie mit ihrem Target reagiert haben. Daneben muss erwähnt werden, dass „spezifisch“ in der Regel „präferenziell“ bedeutet, d. h., die Bindungsaffinität zum anvisierten Target ist deutlich höher (ein bis zwei Größenordnungen) als zu anderen potenziellen Rezeptoren. Die nicht-spezifischen Interaktionen führen ebenfalls zu einem verminderten Target-zu-Hintergrund-Verhältnis.

Problem 3 – Extraktion von quantitativer Information: Pathologien werden mit der Dysregulation von molekularen Prozessen assoziiert, d. h. Konzentrationsänderungen von Biomolekülen (z. B. erhöhte oder verminderte Expression von Rezeptoren), die zur Verschiebung der Homöostase führen. Dies erfordert die quantitative Bestimmung von Molekülkonzentrationen oder der Veränderungen von metabolischen/physiologischen Parametern infolge des gestörten Gleichgewichts. Quantitative Analysen werden durch die Tatsache erschwert, dass die Relation zwischen Signalintensität und -konzentration nicht eine einfache Proportionalität, sondern von wesentlich komplexerer Natur ist. In der Positronenemissionstomographie (PET) kann man davon ausgehen, dass die gemessene Aktivität proportional zur Anzahl von Radioliganden an einem entsprechenden Ort ist. Die Daten liefern jedoch keine Information darüber, ob der Radioligand an das Target oder an ein anderes Biomolekül gebunden ist, oder ob er frei im Gewebe vorliegt. Ebenso hat man keine Anhaltspunkte darüber, ob der Radioligand in seiner ursprünglichen Form vorliegt oder metabolisiert worden ist. Quantitative Analyse von PET-Daten erfordert extensive Modellierung. Noch komplexer ist die Situation für andere Bildgebungsverfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Fluoreszenzbildgebung. Hier ist der Zusammenhang zwischen Signalintensität und -konzentration der Signalquelle in hohem Maße nicht-linear; multiple biophysikalische Parameter bestimmen die Signalamplitude. Das macht die Analyse schwierig. Generell kann gesagt werden, dass die Translation von Bildparametern in biologisch relevante Information eine der größten Herausforderungen in der modernen Bildgebung darstellt (Abb. 3).

Problem 4 – Translation von der Präklinik in die Klinik: Molekulare Bildgebung besitzt ein großes Potenzial für Diagnostik und Therapieentwicklung und Überwachung. Spezifische molekulare Messgrößen stellen attraktive Biomarker dar, die eine zentrale Rolle in der ‚Critical Path Initiative‘ der FDA (*Innovation und Stagnation* 2004) einnehmen („biomarker is a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacological responses to a therapeutic intervention“), die die Entwicklung neuer Therapien vereinfachen und beschleunigen sollen. Allerdings hat sich die Einführung von molekularen Bildgebungsverfahren in die klinische Anwendung als nicht trivial erwiesen. Das hat mehrere Gründe: (I.) Verglichen mit dem Pharmamarkt ist der Markt für Diagnostika relativ bescheiden. Andererseits sind die Anforderungen an ein Diagnostikum vergleichbar mit jenen an ein Therapeutikum. Unter diesem

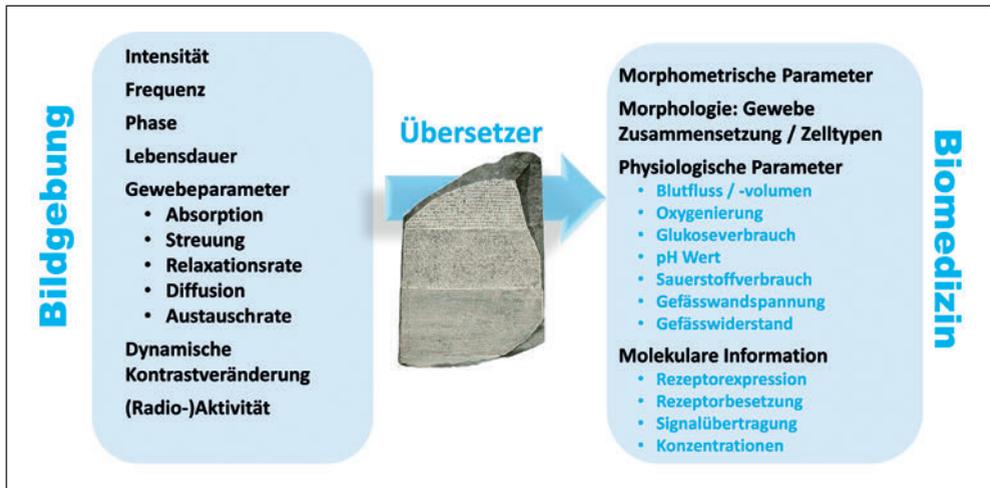


Abb. 3 Bildgebung liefert biophysikalische Parameter, die nur indirekt mit den biologischen Parametern verknüpft sind. Die Übersetzung von Bildinformation in relevante quantitative biologische Information ist eine der großen Herausforderungen der modernen Bildgebung.

Aspekt scheint die Entwicklung von Reporterproben für die Bildgebung beschränkt attraktiv. Interessant sind Agenzien, die Krankheiten mit hoher sozio-ökonomischer Relevanz adressieren (z. B. Alzheimer-Neurodegeneration), oder Mechanismen, die bei mehreren Pathologien von Bedeutung sind (z. B. Entzündungsprozesse). (2.) Die verschiedenen Interessensgruppen, die zur Entwicklung beitragen, legen unterschiedliche Maßstäbe an, wie Erfolg und Nutzen beurteilt werden sollten. Für akademische Partner steht typischerweise der wissenschaftliche Impact im Vordergrund. Für Zulassungsbehörden ist es der praktische Nutzen und die Produktsicherheit, während für Investoren die Rendite im Vordergrund steht.

In diesem Kontext erscheint die kombinierte Entwicklung von Therapeutikum und Diagnostikum sinnvoll (Theragnostik). Dadurch werden zweifelsohne Synergien generiert, was die Entwicklung von Reporterproben wirtschaftlich attraktiver macht. Andererseits erscheint es sinnvoll, eine gezielte Therapie dann anzuwenden, wenn gezeigt worden ist, dass das molekulare Target tatsächlich vorhanden ist, z. B. macht die Therapie mit Herceptin bei Brustkrebspatientinnen nur Sinn, wenn das molekulare Target Her2/neu tatsächlich exprimiert ist. Die pharmazeutische Industrie muss in der **Tandementwicklung von Therapeutikum und Diagnostikum** eine Schlüsselrolle einnehmen.

Bildgebung, und im Speziellen molekulare Bildgebung, hat in den letzten drei Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht. Trotzdem stehen noch große Herausforderungen an. Die Sensitivität und Spezifität der Reporter-moleküle muss verbessert werden. Verfahren müssen entwickelt werden, die es erlauben, multiple Parameter (molekulare Fingerabdrücke), die den Zustand des biologischen Systems charakterisieren, effizient zu erfassen. Dies bedingt auch die Entwicklung von multivariaten Analyseverfahren als Entscheidungshilfen für den Kliniker. Ein wichtiger Aspekt ist die Validierung von Biomarkern. Dies wird eine Aufgabe der präklinischen Bildgebung sein, bei der es möglich wäre, makroskopische mit mikroskopischer Information zu korrelieren. Schließlich ist, wie schon erwähnt, die Translation von Bilddaten in biologisch relevante Information zentral, d. h. Quantifizierung und Modellie-

rung. Diese methodologischen Entwicklungen werden dazu führen, dass molekulare Bildgebung vermehrt Eingang in die klinische Praxis findet, zum Nutzen der Patienten.

Literatur

- Innovation or Stagnation: Innovation or Stagnation, Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products.* <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM113411.pdf>
- MUNOS, B.: Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Drug Discov.* 8, 959–968 (2009)
- PAULING, L., ITANO, H. A., SINGER, S. J., and WELLS, I. C.: Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 110, 543 (1949)
- ROSSON, D., and REDDY, E. P.: Activation of the abl oncogene and its involvement in chromosomal translocations in human leukemia. *Mutat. Res.* 195, 231–243 (1988)
- TUNG, C. H., MAHMODOU, U., BREDOW, S., and WEISSELEDER, R.: In vivo imaging of proteolytic enzyme activity using a novel molecular reporter. *Cancer Res.* 60, 4953–4958 (2000)

Prof. Dr. Markus RUDIN
Institut für Biomedizinische Technik
Universität und ETH Zürich
HIT E22.4
Wolfgang-Pauli-Straße 27
8093 Zürich
Schweiz
Tel.: +41 44 6337604
Fax: +41 44 6331187
E-Mail: rudin@biomed.ee.ethz.ch

und Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universität Zürich

Neuronuklearmedizin: Neue Targets und *In-vivo*-PET-Biomarker für neuro- logische und psychiatrische Erkrankungen

Osama SABRI, Philipp Mael MEYER, Swen HESSE, Henryk BARTHEL
und Solveig TIEPOLT (Leipzig)

Mit 2 Abbildungen und 1 Tabelle

Zusammenfassung

Die molekulare Hirnbildgebung mittels PET/SPECT spielt nicht nur eine wichtige Rolle in der Routine- und Differentialdiagnostik von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Sie liefert quantifizierbare, objektive Endpunkte, die für das Behandlungskonzept solcher Erkrankungen sehr bedeutsam sind. Die gemeinsame computer-gestützte Datenanalyse erlaubt eine multiparametrische Einschätzung hin zu Biomarkern für die Diagnostik, die Prognoseabschätzung und das Therapiemonitoring, die auf einer integrierten Neurobildgebung basieren. Dies schließt die Darstellung der funktionellen Konnektivität des Gehirns unter Ruhe- und Stimulationsbedingungen ein, die um die Erfassung ihrer molekularen Modulation erweiterbar ist. Entsprechend werden PET und PET/MRT helfen, Patienten für neue und innovative Therapiestudien zu identifizieren und die neuronale Antwort individuell vorherzusagen. Dieser Artikel gibt einen Überblick, bei welchen Neurotransmittersystemen bzw. intrazerebralen Zielstrukturen eine *In-vivo*-Darstellung mittels nuklearmedizinischer Methoden möglich ist und bei welchen neurologisch/psychiatrischen Erkrankungsbildern bzw. Fragestellungen dies von Bedeutung ist bzw. werden könnte.

Abstract

Molecular neuroimaging using PET/SPECT plays an important role not only for routine diagnostics and differential diagnostics of neuropsychiatric disorders. PET/SPECT imaging further provides objective and quantifiable endpoints which are important for the treatment concept of neurological and psychiatric diseases. Based on a multimodal and integrative neuroimaging, computerized data analysis allows a multi-parametric assessment with the possibility to determine biomarkers for diagnostics, prognosis and therapy monitoring. This includes the imaging of functional connectivity of the brain in rest and stress which is extensible to the acquisition of neuromolecular modulation. Thus, PET and PET/MRI will be helpful to identify patients for new and innovative therapy studies and to predict the individual neuronal answer. This article gives an overview about PET and SPECT radiotracers, their targeting on the corresponding neurotransmitter system or intracerebral structure as well as the neurological and psychiatric diseases or clinical questions in which PET/SPECT imaging of this neurotransmitter system/intracerebral structure is or may become relevant.

1. Einleitung

Mit der aufgrund einer sich verändernden Altersstruktur unserer Gesellschaft zunehmenden sozio-ökonomischen Relevanz neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen gewinnt die Suche nach verbesserten Bildgebungsmethoden zur Früh- und Differenzialdiagnostik von dementiellen Erkrankungen signifikant an Bedeutung. Ein wichtiger Meilenstein in diesem Kontext war die kürzlich erfolgte Radiopharmakonzulassung zur Visualisierung und Quantifizierung von zerebralen β -Amyloid-Plaques-Ansammlungen mittels der Positronen-

emissionstomographie (PET). Für einen dieser neuen β -Amyloid-Plaque-spezifischen Radionotracer wurden die für die Zulassung erforderlichen klinischen PET-Studien maßgeblich von Deutschland betrieben (BARTHEL et al. 2011, SABRI et al. 2015b, c). β -Amyloid-Plaques sammeln sich bei der Alzheimer-Krankheit (AD) im zerebralen Kortex des Hirns Betroffener viele Jahre vor Symptombeginn an. Die Amyloid-PET verspricht einen deutlichen Zugewinn an diagnostischer Sicherheit. Eine diagnostische Routineanwendung der Amyloid-PET setzt jedoch einen positiven Ausgang der nun anstehenden Diskussionen mit den Kostenträgern voraus. Es wird eingeschätzt, dass sie das Potenzial besitzt, spätestens mit der Verfügbarkeit einer kausalen Therapie der AD, zum diagnostischen *In-vivo*-Goldstandard zu werden (BARTHEL et al. 2015a). Weitere vielversprechende Neuentwicklungen im Radiopharmaka-Bereich zur *In-vivo*-Diagnostik dementieller Erkrankungen von neuropathologischen Veränderungen betreffen die Tau-Bildgebung (SHAH und CATAFAU 2014a) bzw. die Bildung nikotinischer Azetylcholinrezeptoren (nAChRs) (MEYER et al. 2014b). Tau-PET könnte die Früh- und Differentialdiagnostik dementieller Syndrome und anderer neurodegenerativer Erkrankungen verbessern, nAChRs-PET wiederum könnte insbesondere als Progressionsmarker dienen und eine verbesserte Prädiktion des Ansprechens auf spezifische Pharmaka erlauben.

Auch psychische Störungen nehmen weltweit immer mehr zu. Bereits jetzt ist dies mit sehr hohen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden (WHITEFORD et al. 2013). Effektive diagnostische Verfahren können helfen, die Morbidität und infolge Suizid eine dramatisch hohe Mortalität der psychischen Störungen (*World Health Organization* 2014) zu verringern. Sie können, des Weiteren, zu einer personalisierten, zielgerichteten Medizin, wie sie zum Beispiel mit der molekularen Diagnostik für die Krebstherapie schon erfolgreich stattfindet, beitragen (COLLINS und VARMUS 2015). Studien mit großen Patientenkohorten, einschließlich Untersuchungen des Genoms und einer Phänotypisierung von bisher meist anhand subjektiver Symptome klassifizierter Störungen, werden die Diagnostik und Behandlung psychischer Syndrome verbessern helfen. Hierbei werden zunehmend die klinischen Befunde um Informationen anderer Untersuchungen, z. B. der Neurobildgebung, ergänzt, um Subtypen der Störungen zu kategorisieren und individualisiert behandeln zu können. Dies schließt die molekulare *In-vivo*-Bildgebung mittels PET und zukünftig auch der Hybridtechnik PET/Magnetresonanztomographie (PET/MRT) ein, deren Ergebnisse im Kontext kognitiver und affektiver Veränderungen und sozialen Verhaltens interpretiert werden. So können die zugrundeliegenden neuronalen Prozesse abnormen Verhaltens syndromübergreifend charakterisiert und therapeutisch adressiert werden (Abb. 1 in Anlehnung an INSEL und CUTHBERT 2015, CASTRÉN et al. 2013, GOODKIND et al. 2015).

Mit der Entwicklung neuer, hochselektiver Radioliganden nicht nur für die monoaminerge Neurotransmission (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin), sondern auch für andere neuromodulatorische Systeme (z. B. Azetylcholin, Cannabinoid), inhibitorischer oder exzitatorischer Transmitter (wie GABA oder Glutamat) können Veränderungen in diesen Systemen hintereinander oder sogar gleichzeitig multimodal abgebildet werden (DUNCAN et al. 2014). Die Bildgebung stellt dabei eine Art intermediärer Phänotyp zwischen genetischen, epigenetischen und paraklinischen Befunden sowie der klinischen Symptomexpression dar. Sie liefert quantifizierbare, objektive Endpunkte, die für das Behandlungskonzept psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen bedeutsam sind. Die gemeinsame computergestützte Datenanalyse erlaubt eine multiparametrische Einschätzung hin zu Biomarkern für die Diagnostik, die Prognoseabschätzung und das Therapiemonitoring, die auf einer integrierten Neurobildgebung basieren (GOODKIND et al. 2015, DUNCAN et al. 2014, McGRATH et al. 2013, HAHN et

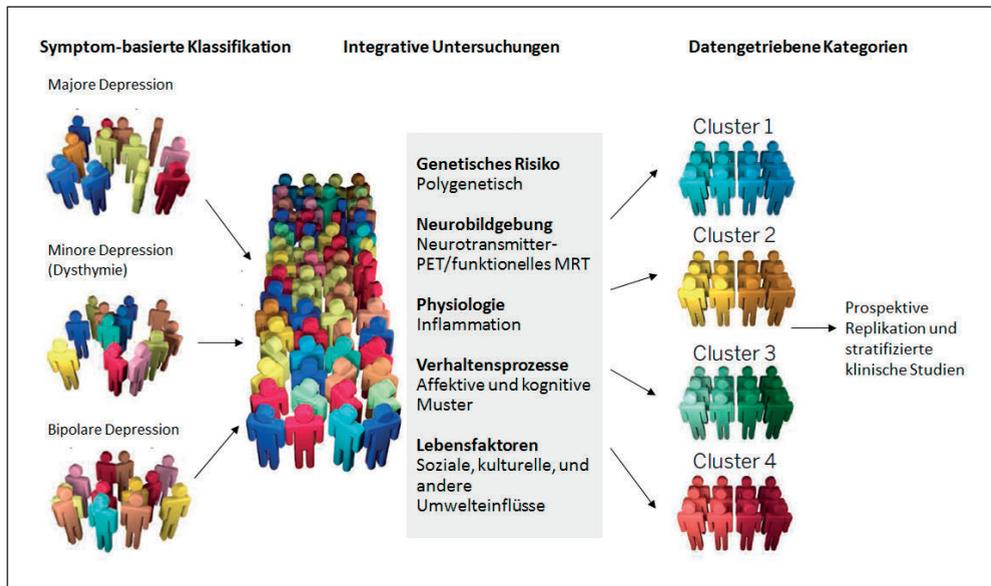


Abb. 1 Die dem abnormen Verhalten neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen zugrundeliegenden neuronalen Prozesse werden syndromübergreifend charakterisiert mit dem Ziel, Subtypen zu klassifizieren bzw. das individuelle Störungsmuster zu erkennen und anhand dessen gezielt therapeutisch zu adressieren (in Anlehnung an INSEL und CUTHBERT 2015).

al. 2011). Dies schließt aktuell insbesondere die Darstellung der funktionellen Konnektivität des Gehirns unter Ruhe- und Stimulationsbedingungen ein, die um die Erfassung der molekularen Modulation erweiterbar ist (BELIVEAU et al. 2015, FINNEMA et al. 2015, VAN DEN HEUVEL 2015). Entsprechend werden PET und PET/MRT helfen, Patienten für neue und innovative Therapiestudien zu identifizieren und die neuronale Antwort individuell vorherzusagen (WOODWARD und CASCIO 2015). Tabelle 1 gibt einen Überblick, bei welchen Neurotransmittersystemen bzw. intrazerebralen Zielstrukturen eine *In-vivo*-Darstellung mittels nuklearmedizinischer Methoden möglich ist und bei welchen neurologisch/psychiatrischen Erkrankungsbildern bzw. Fragestellungen dies von Bedeutung ist bzw. werden könnte.

2. Demenz

Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste neurodegenerative, dementielle Erkrankung, gefolgt von der gemischten Demenz und vaskulären Demenz sowie der Lewy-Körperchen-Demenz (DLB), Parkinson-Demenz (PDD) und der Frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD). Ursache einer neurodegenerativen Demenz können des Weiteren die seltener auftretenden atypischen Parkinsonsyndrome sein. Dazu gehören die Multisystematrophie (MSA), Corticobasale Degeneration (CBD) und die Supranukleäre Blicklähmung (PSP). Seit vielen Jahren werden in der Routine die [¹⁸F] Fluorodeoxyglukose (FDG)-PET und die SPECT¹- bzw. PET-

1 SPECT – Einzelphotonencomputertomographie (Single-Photon Emission Computed Tomography).

Tab. 1 Zusammenstellung der Neurotransmittersysteme bzw. Zielstrukturen, die mittels nuklearmedizinischer Neuro-PET-/SPECT-Bildgebung quantifiziert werden, und Auflistung der relevanten neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen bzw. Fragestellungen.

Neurotransmittersystem/ Zielstruktur	Anwendung	Etablierte bzw. exemplarische Radiotracer / Überblicksliteratur mit Informationen zu verfügbaren innovativen Radiotracern
Glukosemetabolismus*	Biomarker für die neuronale Integrität, Früh- und Differentialdiagnostik dementieller Erkrankungen, insbesondere Differenzierung IPS <i>versus</i> atypische Parkinsonsyndrome	[¹⁸ F]FDG
Monoaminerges System		
Dopa-Decarboxylase-Aktivität*	Frühdiagnose Parkinson-Syndrome, Differenzierung IPS <i>versus</i> Essentieller Tremor, Differenzierung DLB <i>versus</i> AD, Verlaufsbeurteilung	[¹⁸ F]FDOPA
Dopamintransporter*		[¹¹ C]PE2I, [¹¹ C]β-CFT, [¹²³ I]FP-CIT, [¹²³ I]β-CIT
Dopamin-D1-Rezeptoren	Zwangsstörung, Suchtsyndrome, Adipositas, Schizophrenie	FINNEMA et al. 2015, HESSE et al. 2009
Dopamin-D2/3-Rezeptoren*	Differenzierung IPS <i>versus</i> atypische Parkinsonsyndrome	
Dopamin-/Noradrenalintransporter	IPS mit Depression	[¹¹ C]RTI-32
Noradrenalintransporter	ADHS, Adipositas	FINNEMA et al. 2015, [¹¹ C]MRB
Serotonintransporter (SERT)	Majore Depression, Angst-, Zwangsstörung, Adipositas, IPS mit Depression	FINNEMA et al. 2015, HESSE et al. 2011
Vesikulärer Monoamintransporter Typ 2 (VMAT2)	IPS <i>versus</i> Essentieller Tremor, Frühdiaagnostik und Verlaufsbeurteilung IPS	[¹¹ C]DTBZ, [¹⁸ F]DTBZ
Monoaminoxidase	Borderline-Störung, Abhängigkeitssyndrome	KERSEMANS et al. 2013, HOLLAND et al. 2014, BARRET et al. 2015
Azetylcholinerges System		
Azetylcholinesterase (AChE)	Dementielle Erkrankungen insbesondere AD PDD, IPS ohne/mit Depression, Dyskinesien, DLB, Majore Depression, Abhängigkeitssyndrome, Adipositas	KIKUCHI et al. 2013, HOLLAND et al. 2014
Nikotinische Azetylcholinrezeptoren		HORTI et al. 2012, HOLLAND et al. 2014, FINNEMA et al. 2015, SABRI et al. 2008, MEYER et al. 2009, SABRI et al. 2015a
Vesikulärer Azetylcholintransporter (VChAT)		KILBOURN 2013, SORGER et al. 2008, 2009, WENZEL et al. 2005, 2011, BARTHEL et al. 2015b
Nicht-monoaminerge und nichtcholinerge Neurotransmitter		
Opioidrezeptoren	Neurodegenerative Erkrankungen u. a. AD, IPS mit Dyskinesien, Abhängigkeitssyndrome	FINNEMA et al. 2015
Adenosinrezeptoren		MISHINA und ISHIWATA 2014, [¹¹ C]SCH442416
Cannabinoidrezeptoren		HOLLAND et al. 2014, [¹⁸ F]MK-9470
GABA-Rezeptoren		FINNEMA et al. 2015

Neurotransmittersystem/ Zielstruktur	Anwendung	Etablierte bzw. exemplarische Radiotracer / Überblicksliteratur mit Informationen zu verfügbaren innovativen Radiotracern
Neuroinflammation		
TSPO/Neuroinflammation	Alle neurodegenerativen Erkrankungen, Majore Depression, Schizophrenie	HOLLAND et al. 2014
Neuropathology		
β-Amyloid-Plaques*	Biomarker für die β-Amyloid-Pathologie, Frühdiagnose und Diagnosesicherung der AD, IPS – Risikobewertung vor Übergang in PDD	ROWE und VILLEMAGNE 2013, SABRI et al. 2015c
Tau-Pathologie	Potenzielle Erwartung: Biomarker für Tau- Pathologie, Frühdiagnose und Diagnose- sicherung der Tauopathien	VILLEMAGNE und OKAMURA 2014
α-Synukleinopathie	Prämotorisches IPS, Pathophysiologie der Lewy-Körper-Erkrankungen	SHAH et al. 2014

*für Routinediagnostik verfügbar

AD – Alzheimer-Erkrankung, DLB – Lewy-Körperchen-Demenz, IPS – Idiopathisches Parkinson-Syndrom, PDD – Parkinson-Demenz

Untersuchung des dopaminergen Systems zur Diagnosesicherung und Differentialdiagnostik dementieller Erkrankungen eingesetzt. Wie bereits erwähnt, stellt die Amyloid-PET (Abb. 2) ein weiteres, für die Routinediagnostik verfügbares neues und sehr wichtiges Verfahren dar. Sie dient insbesondere der Frühdiagnose und Diagnosesicherung der AD (BARTHEL et al. 2011, MC KHANN et al. 2011, SALLOWAY et al. 2014, SABRI et al. 2015b, c) und kann bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (MCI) zur Prädiktion bezüglich der Entwicklung einer AD eingesetzt werden (NORDBERG et al. 2013, ONG et al. 2015). Die Diagnosekriterien des *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) beinhalten Amyloid-PET als Biomarker für Amyloid-Pathologie und FDG-PET als Biomarker für die neuronale Schädigung (MCKHANN et al. 2011). Bezüglich der Amyloid-Bildgebung wird insbesondere im Kontext der kombinierten PET/MRT das Potenzial zur neuen Routinediagnosemethode der ersten Wahl gesehen (BARTHEL et al. 2015a, WERNER et al. 2015a, DRZEZGA et al. 2014).

Neurofibrilläre Tau-Ablagerungen sind ein histopathologisches Kennzeichen vieler neurodegenerativer Erkrankungen, wie z. B. AD, FTLN, CBD, PSP und Dementia pugilistica (SHAH und CATAFAU 2014, VILLEMAGNE et al. 2014). Die *In-vivo*-Darstellung von Tau-Aggregationen mittels PET soll einerseits Informationen zur Pathophysiologie dementieller Erkrankungen erbringen, andererseits als weiterer Biomarker die Frühdiagnose und Diagnosesicherung insbesondere von „reinen“ Tauopathien ermöglichen (SHAH und CATAFAU 2014). Da der Schweregrad der neuronalen Schädigung eng an die Tau-Pathologie gekoppelt zu sein scheint, sollte die Tau-Bildgebung auch als Biomarker für die Neurodegeneration einsetzbar sein und als Verlaufsparameter bzw. zum Therapiemonitoring dienen können (SHAH und CATAFAU 2014). Auch die Selektion geeigneter Patienten für Studien, die sich mit der Tau-Pathologie beschäftigen, wie z. B. Therapie-Studien, wäre mit dieser Methode möglich (SHAH und CATAFAU 2014).

Viele dementielle Erkrankungen gehen mit einer Verminderung des Azetylcholin (ACh)-Angebotes im Gehirn einher, sodass insbesondere ACh-Esterase-Inhibitoren zur symptomatischen Behandlung der moderaten AD, der PDD und der DLB angewendet werden. Ursache

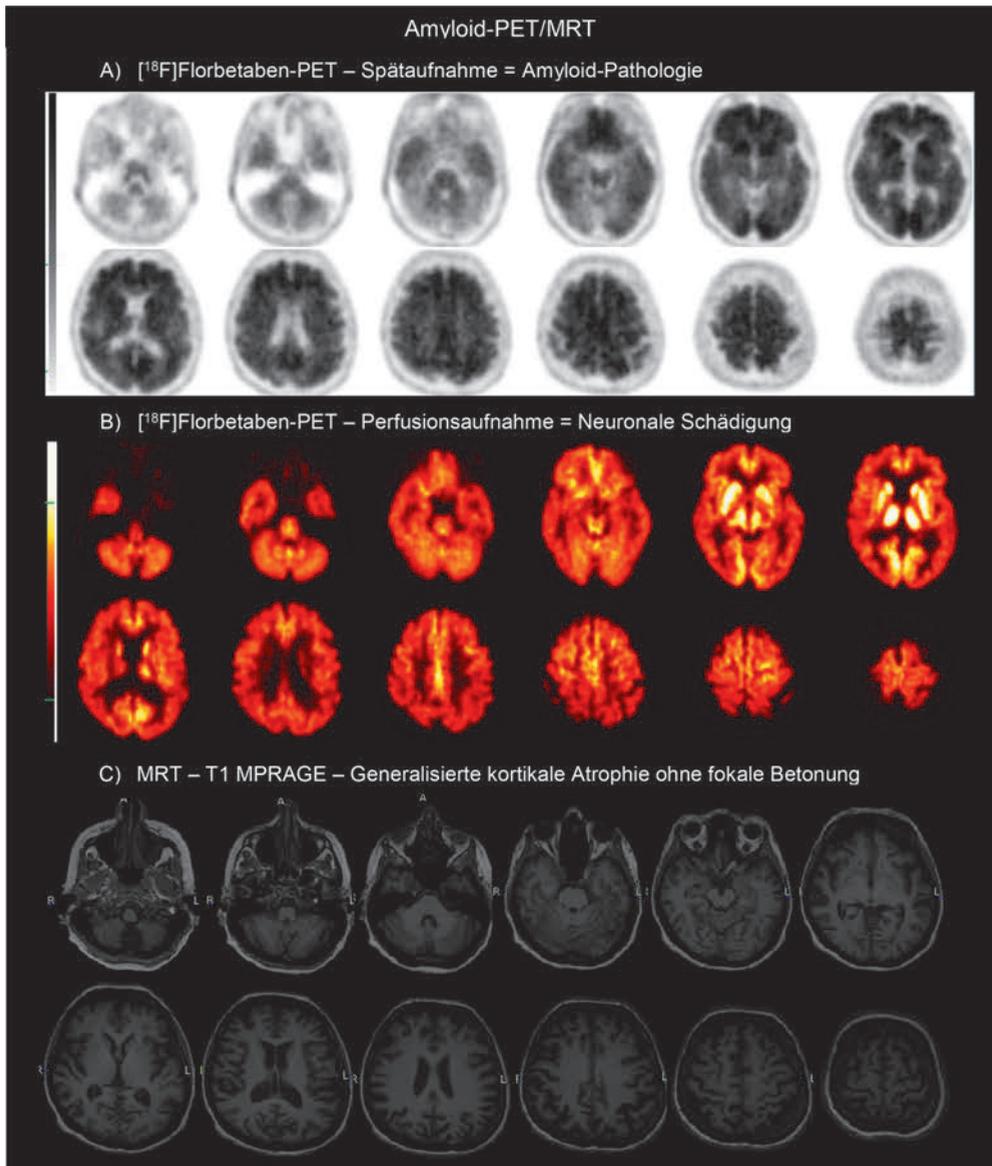


Abb. 2 Amyloid-PET/MRT mit [¹⁸F]Florbetaben bei einem Patienten mit Demenz. (A) PET-Spätaufnahme 90–110' p.i. zur Darstellung der Amyloid-Pathologie. Nachweis einer intensiven Anreicherung in der grauen Substanz des Neokortex – als Ausdruck von β -Amyloid-Plaques-Ablagerungen in diesen Hirnarealen. (B) PET-Frühaufnahme 0–10' p.i. zur Darstellung der zerebralen Perfusion als Surrogat für den Glukosestoffwechsel. Nachweis einer verminderten Anreicherung parietotemporal (siehe Pfeile) sowie im posterioren zingulären Kortex beidseitig – als Ausdruck einer neuronalen Schädigung in diesen Hirnarealen. (C) MRT: Geringe, allgemeine kortikale Atrophie ohne fokale Betonung, insbesondere temporomesial keine auffällige Atrophie. Kein Nachweis vaskulärer Läsionen. Der Amyloid-PET/MRT-Befund, insbesondere das Befundmuster der PET-Frü- und Spätaufnahmen, ist gut vereinbar mit einer Alzheimer-Erkrankung.

dieser ACh-Reduktion ist ein Verlust cholinergener Neurone im Nucleus basalis im basalen Vorderhirn bzw. zusätzlich bei PDD/DLB im Hirnstamm (BARTUS et al. 1982). Die Neurotransmission dieser Neurone erfolgt mittels ACh über die muskarinischen und nikotinischen ACh-Rezeptoren (nAChRs). Für die kognitive Funktion spielen die nAChRs eine wichtige neuromodulatorische Rolle (GOTTI und CLEMENTI 2004).

Bei Patienten mit AD-Demenz (HERHOLZ et al. 2004), DLB und PDD ist die ACh-Esterase (ACh-E)-Aktivität vermindert (SHIMADA et al. 2009, KOTAGAL et al. 2012b). In *Post-mortem*- und *In-vivo*-PET-Studien konnte bereits im Frühstadium der Erkrankungen ein Verlust cholinergener Neurone und nAChR nachgewiesen werden (BARTUS 2000, HERHOLZ et al. 2004, KENDZIORRA et al. 2011, MARTIN-RUIZ et al. 2000, PERRY et al. 2001, SABRI et al. 2008, MEYER et al. 2009). Für CBD und PSP konnten ebenfalls Veränderungen der cholinergen Transmission nachgewiesen werden, jedoch nicht für die Frontotemporale Demenz (GILMAN et al. 2010, HIRANO et al. 2010). Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit der Entwicklung routinetauglicher Radiotracer zur PET-Bildgebung des cholinergen Systems, und vielversprechende Substanzen sind derzeit in der klinischen Testung (HORTI et al. 2012, SABRI et al. 2008, BRUST et al. 2008, DEUTHER-CONRAD et al. 2008, SABRI et al. 2015a).

3. Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS) und atypische Parkinsonsyndrome

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) gehört zusammen mit der PDD und DLB zum Spektrum der Lewy-Körper-Erkrankungen. Das IPS ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung des Alters, mit unklarer Ätiologie. Neuropathologische Kennzeichen sind Aggregationen von α -Synuklein in Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten im Zentralnervensystem (BRETSCHNEIDER et al. 2015). Obwohl das wichtigste Kennzeichen des IPS der Verlust der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra ist, führt die α -Synukleinopathie auch zur neurodegenerativen Dysfunktion bzw. zum Untergang von nicht-nigrostriatalen dopaminergen und anderen Neurotransmittern (MEYER et al. 2014b, EMRE 2003).

Die motorischen Kardinalsymptome des IPS lassen sich überwiegend mit dem Untergang der dopaminergen Neurone erklären und mittels pharmakologischer Substitution behandeln. Für die Therapie des IPS ist eine frühe Diagnostik wichtig. Klinisch kann jedoch gerade im Frühstadium die klinische Differenzierung des IPS schwierig sein. Für die Routinediagnostik verfügbare nuklearmedizinische Verfahren können über eine Quantifizierung der striatalen dopaminergen Verfügbarkeit und des zerebralen Glukosemetabolismus zuverlässig das IPS vom Essentiellen Tremor bzw. von den atypischen Parkinsonsyndromen differenzieren. Zusätzlich kann mittels der Darstellung der dopaminergen Verfügbarkeit zwischen DLB und AD unterschieden werden und beim IPS der Schweregrad der Erkrankung im Verlauf quantifiziert bzw. das Ansprechen auf eine dopaminerge Behandlung vorhergesagt werden (SEIBYL 2008, STOESSL et al. 2014, FREY et al. 1996, FAZIO et al. 2015, LA FOGÈRE et al. 2010, HELLWIG et al. 2012, MEYER et al. 2014b).

Nuklearmedizinische Verfahren sind zur Aufklärung der Pathophysiologie und Entwicklung neuer Pharmaka beim IPS von großer Bedeutung. Nicht nur dopaminerge Veränderungen sind mit den motorischen Symptomen des IPS korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass cholinerge Veränderungen beim IPS mit der posturalen Instabilität assoziiert sind (BOHNEN et al. 2009). Außer den motorischen kommen beim IPS sehr häufig nicht-motorische Symptome (z. B. Depression, kognitive Dysfunktion, Demenz, Schlafstörungen) vor. In PET-Studien

wurde nachgewiesen, dass nicht nur dopaminerge Veränderungen, sondern vor allem serotonerge und noradrenerge sowie Veränderungen der $\alpha 4\beta 2$ -nikotinischen Azetylcholinrezeptoren an der Pathophysiologie der Depression beim IPS beteiligt sind (SEIBYL 2008, POLITIS et al. 2010, REMY et al. 2005, MEYER et al. 2009). Des Weiteren konnten PET-Studien zeigen, dass die nicht-motorischen Symptome (z. B. leichte kognitive Störung, Demenz, Schlafstörungen) mit regional unterschiedlichen cholinergen Reduktionen korreliert sind (MEYER et al. 2009, KOTAGAL et al. 2012a, BOHNEN et al. 2003, 2015, KUHL et al. 1996, PETROU et al. 2014). Dyskinesien stellen beim IPS mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung bzw. Dauer der dopaminergen Behandlung ein wichtiges Problem dar. Mittels präklinischer Untersuchungen und klinischer PET-Studien konnten Veränderungen der nicht-monoaminergen Neurotransmitter (Opioid-, Adenosin- und Cannabinoid-Rezeptoren) sowie der Serotonin-Transporter bei IPS mit Dyskinesien nachgewiesen werden. Außerdem ließ sich beim experimentellen Parkinsonmodell ein über die nAChR vermittelter positiver therapeutischer Effekt von Nikotin als Zusatzmedikament zur dopaminergen Pharmakotherapie erzielen, welcher zukünftig auch beim IPS eine Dosisreduktion der dopaminergen Medikation erlauben könnte. Diese neuen Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Dyskinesie beim IPS lassen sich für die Entwicklung neuer, spezifischer Pharmaka nutzen (QUIK et al. 2007, 2013, PICCINI et al. 1997, RAMLACKHANSINGH et al. 2011, VAN LAERE et al. 2012, POLITIS et al. 2014).

Inflammation ist ein wichtiges pathophysiologisches Merkmal vieler neurodegenerativen Erkrankungen. Mittels PET konnte bereits beim frühen IPS eine inflammatorische Aktivierung der Mikroglia gefunden werden, die mit dem motorischen Schweregrad und dem Ausmaß der Neurodegeneration korreliert war. Mittels neuer anti-inflammatorischer Therapiestrategien könnte somit bereits im Frühstadium des IPS ein neuroprotektiver Effekt erreicht werden (OUCHI et al. 2005, OWEN et al. 2012).

Obwohl die Lewy-Körper-Erkrankungen als α -Synukleinopathien des Zentralnervensystems gelten, können zusätzlich pathologische β -Amyloid-Plaques- und Tau-Aggregationen bestehen (BRETSCHNEIDER et al. 2015). Diese können zum klinischen Bild der DLB beitragen und stellen beim IPS einen Risikofaktor für die Frühentwicklung einer Demenz dar (DONAGHY et al. 2015). Atypische Parkinsonsyndrome (CBD, PSP) sind histopathologisch durch Tau-Ablagerungen gekennzeichnet. Mittels Tau-PET wäre somit erstmals eine *In-vivo*-Differenzierung der atypischen Parkinsonsyndrome gegenüber Lewy-Körper-Erkrankungen möglich (HARADA et al. 2015, VILLEMAGNE et al. 2014, 2015). Für klinische PET-Studien stehen derzeit noch keine geeigneten α -Synuklein-spezifischen PET-Liganden zur Verfügung. An ihrer Entwicklung wird jedoch intensiv geforscht.

Zusammenfassend ermöglicht die funktionelle Bildgebung mittels PET und SPECT eine Quantifizierung von dopaminergen und metabolischen Veränderungen bei idiopathischen und atypischen Parkinsonsyndromen sowie dementiellen Erkrankungen und leistet damit einen sehr wichtigen Beitrag zur Routine- und Differenzialdiagnostik in der klinischen Praxis. Des Weiteren kann der Schweregrad und das Fortschreiten der Erkrankung quantitativ beurteilt sowie das Therapieansprechen optimiert werden. Zusätzlich tragen klinische PET-/SPECT-Studien signifikant zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie und zur Identifizierung neuer Zielstrukturen bei, letztere sind insbesondere für die Entwicklung neuer Pharmakotherapien von Interesse.

4. Depressive Erkrankungen

Depressive Erkrankungen gehören zu den am häufigsten auftretenden psychischen Störungen. Aus ätiologischer und klinischer Sicht sind depressive Störungen sehr heterogen, auch in ihrer Kausalität. So können die mit Hilfe von nosologischen Klassifikationssystemen (ICD-10, DMS-IV) unterteilten Störungen (z. B. Major Depression, Minor Depression, Bipolare Depression) bei Patienten, die derselben Kategorie angehören, bezüglich der zugrundeliegenden Pathophysiologie sehr verschieden sein, was sich u. a. auch im unterschiedlichen therapeutischen Ansprechen widerspiegelt (KRISHNAN und NESTLER 2010). Die Hirnbildgebung, insbesondere die *In-vivo*-Neurorezeptor-Darstellung mittels PET, hat hier bereits sehr große Beiträge zur Aufklärung der Pathophysiologie der depressiven Erkrankung geleistet (SAVITZ und DREVETS 2012). Die meisten PET-Studien untersuchten bei den depressiven Störungen, insbesondere der Major Depression, mögliche Veränderungen des serotonergen Systems und fanden unterschiedliche Ergebnisse. In einer aktuellen Meta-Analyse von GRYGLEWSKI et al. (2014) konnte eine verminderte Serotonintransporter (SERT)-Verfügbarkeit im Hirnstamm und in der Amygdala bei Patienten mit Majorer Depression nachgewiesen werden, die in den eingeschlossenen Einzelstudien mit z. T. geringen Fallzahlen nicht detektierbar war. Insgesamt hat die Serotonintransporter-PET ein großes Potenzial, durch die Detektion unterschiedlicher, regionaler Muster von SERT-Veränderungen die Major Depression zu subtypisieren und das Therapieansprechen abzuschätzen (SPIES et al. 2015). Zu den anderen depressiven Störungen wurden bisher, im Vergleich zur Major Depression, deutlich weniger PET-/SPECT-Studien-ergebnisse mit meist kleinen Fallzahlen publiziert. Bei den anderen depressiven Störungen zeigt sich, ähnlich wie bei der Major Depression, eine Tendenz zu subtypspezifischen Reduktionsmustern der Serotonintransporter-Verfügbarkeit (SPIES et al. 2015).

PET- und SPECT-Daten zur Serotoninrezeptor-, Dopaminrezeptor-, Dopamintransporter- und Noradrenalintransporter-Verfügbarkeit sind für das Spektrum der depressiven Erkrankungen heterogen (SAVITZ und DREVETS 2012), wahrscheinlich mitbedingt durch die pathophysiologische Heterogenität der depressiven Erkrankungen an sich bzw. durch die unterschiedliche Ausprägung der depressiven Symptomatik.

Insgesamt liegt somit das Potenzial der PET-/SPECT-Bildgebung weniger in der Zuordnung der depressiven Störung zu einem der symptomorientiert festgelegten Krankheitsbilder, sondern in der multimodalen, individuellen Charakterisierung der Störung, aus der sich im optimalen Fall die effektivste weitere Behandlung ableiten lässt. Darüber hinaus wird sie zunehmend pharmakologisch (und auch nicht-pharmakologisch) in der Dosisfindung, zum Testen neuer Medikamente und der Vorhersage des individuellen Therapieansprechens von Nutzen sein.

Häufig findet man eine Komorbidität der depressiven Störung mit anderen Erkrankungen, wie z. B. Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre und dementielle Erkrankungen (LANG und BORWARDT 2013). Dies verdeutlicht einerseits den mehrdimensionalen Charakter dieser Erkrankungen und führt andererseits neben der pathophysiologischen Hypothese einer Dysbalance im Neurotransmittersystem zu weiteren Hypothesen/Ansatzpunkten, welche als (Mit-)Ursache für die Entstehung depressiver Störungen verantwortlich gemacht werden könnten (LANG und BORWARDT 2013).

5. Schlaganfall

Trotz der enormen gesundheitsökonomischen Relevanz von Schlaganfallerkrankungen spielt die nuklearmedizinische Diagnostik nur eine geringe Rolle in der Routineversorgung von Schlaganfallpatienten, was im Wesentlichen mit dem immer noch bestehenden therapeutischen Nihilismus jenseits des 4,5-Stunden-Zeitfensters begründet wird. Eine mögliche neue Situation könnte sich, zumindest im Rahmen von Therapiestudien, mit der sich aktuell etablierenden kombinierten PET/MRT-Bildgebung ergeben. So konnte kürzlich die Machbarkeit und der potenzielle Nutzen einer solchen verbesserten Bildgebung im akuten/subakuten Schlaganfallstadium gezeigt werden (WERNER et al. 2015a, b). Im Radiopharmakabereich könnten sich darüber hinaus in der Zukunft neue interessante Perspektiven, z. B. zur Bildgebung von inflammatorischen und regenerativen Prozessen nach Schlaganfall, ergeben, beispielsweise im Kontext mit zelltherapeutischen und rehabilitativen/rezidivprophylaktischen Ansätzen (SORGER et al. 2003, BOLTZE et al. 2008).

Literatur

- BARRET, O., HANNESSTAD, J., VALA, C., ALAGILLE, D., TAVARES, A., LARUELLE, M., JENNINGS, D., MAREK, K., RUSSELL, D., SEIBYL, J., and TAMAGNAN, G.: Characterization in humans of 18F-MNI-444, a PET radiotracer for brain adenosine 2A receptors. *J. Nucl. Med.* 56, 586–591 (2015)
- BARTHEL, H., GERTZ, H.-J., DRESEL, S., PETERS, O., BARTENSTEIN, P., BUERGER, K., HIEMEYER, F., WITTEMER-RUMP, S. M., SEIBYL, J., REININGER, C., and SABRI, O.: Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurology* 10, 424–435 (2011)
- BARTHEL, H., SCHROETER, M. L., HOFFMANN, K.-T., and SABRI, O.: PET/MR in dementia and other neurodegenerative diseases. *Semin. Nucl. Med.* 45, 224–233 (2015a)
- BARTHEL, C., SORGER, D., DEUTHER-CONRAD, W., SCHEUNEMANN, M., SCHWEIGER, S., JÄCKEL, P., ROGHANI, A., STEINBACH, J., SCHÜÜRMAN, G., SABRI, O., BRUST, P., and WENZEL, B.: New systematically modified vesamicol analogs and their affinity and selectivity for the vesicular acetylcholine transporter – A critical examination of the lead structure. *Eur. J. Med. Chemistry* 100, 50–67 (2015b)
- BARTUS, R. T.: On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp. Neurology* 163, 495–529 (2000)
- BARTUS, R. T., DEAN, R. L., BEER, B., and LIPPA, A. S.: The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217, 408–414 (1982)
- BELIVEAU, V., SVARER, C., FROKJAER, V. G., KNUDSEN, G. M., GREVE, D. N., and FISHER, P. M.: Functional connectivity of the dorsal and median raphe nuclei at rest. *NeuroImage* 116, 187–195 (2015)
- BOHNEN, N. I., MÜLLER, M. L. T. M., KOEPPE, R. A., STUDENSKI, S. A., KILBOURN, M. A., FREY, K. A., and ALBIN, R. L.: History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology* 73, 1670–1676 (2009)
- BOHNEN, N. I., ALBIN, R. L., MÜLLER, M. L. T. M., PETROU, M., KOTAGAL, V., KOEPPE, R. A., SCOTT, P. J. H., and FREY, K. A.: Frequency of cholinergic and caudate nucleus dopaminergic deficits across the predemerged cognitive spectrum of Parkinson disease and evidence of interaction effects. *JAMA Neurology* 72, 194–200 (2015)
- BOHNEN, N. I., KAUFER, D. I., IVANCO, L. S., LOPRESTI, B., KOEPPE, R. A., DAVIS, J. G., MATHIS, C. A., MOORE, R. Y., and DEKOSKY, S. T.: Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch. Neurology* 60, 1745–1748 (2003)
- BOLTZE, J., FÖRSCHLER, A., NITZSCHE, B., WALDMIN, D., HOFFMANN, A., BOLTZE, C. M., DREYER, A. Y., GOLDAMMER, A., REISCHAUER, A., HÄRTIG, W., GEIGER, K. D., BARTHEL, H., EMMRICH, F., and GILLE, U.: Permanent middle cerebral artery occlusion in sheep: a novel large animal model of focal cerebral ischemia. *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism* 28, 1951–1964 (2008)
- BRETTSCHEIDER, J., DEL TREDICI, K., LEE, V. M.-Y., and TROJANOWSKI, J. Q.: Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nature Rev. Neurosci.* 16, 109–120 (2015)

- BRUST, P., PATT, J. T., DEUTHER-CONRAD, W., BECKER, G., PATT, M., SCHILDAN, A., SORGER, D., KENDZIORRA, K., MEYER, P., STEINBACH, J., and SABRI, O.: In vivo measurement of nicotinic acetylcholine receptors with [¹⁸F] norchloro-fluoro-homoepibatidine. *Synapse* 62/3, 205–218 (2008)
- CASTRÉN, E.: Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA Psychiatry* 70, 983–989 (2013)
- COLLINS, F. S., and VARMUS, H.: A new initiative on precision medicine. *New Engl. J. Med.* 372, 793–795 (2015)
- DEUTHER-CONRAD, W., PATT, J. T., LOCKMAN, P. R., ALLEN, D. D., PATT, M., SCHILDAN, A., GANAPATHY, V., STEINBACH, J., SABRI, O., and BRUST, P.: Norchloro-fluoro-homoepibatidine (NCFHEB) – a promising radioligand for neuroimaging nicotinic acetylcholine receptors with PET. *Eur. Neuropsychopharmacology* 18, 222–229 (2008)
- DONAGHY, P., THOMAS, A. J., and O'BRIEN, J. T.: Amyloid PET Imaging in Lewy body disorders. *Amer. J. Geriatric Psychiatry* 23, 23–37 (2015)
- DRZEZGA, A., BARTHEL, H., MINOSHIMA, S., and SABRI, O.: Potential clinical applications of PET/MR imaging in neurodegenerative diseases. *J. Nucl. Med.* 55, 47S–55S (2014)
- DUNCAN, N. W., WIEBKING, C., and NORTHOFF, G.: Associations of regional GABA and glutamate with intrinsic and extrinsic neural activity in humans – a review of multimodal imaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 47, 36–52 (2014)
- EMRE, M.: Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2, 229–237 (2003)
- FAZIO, P., SVENNINGSSON, P., FORSBERG, A., JÖNSSON, E. G., AMINI, N., NAKAO, R., NAG, S., HALLDIN, C., FARDE, L., and VARRONE, A.: Quantitative analysis of [¹⁸F-(E)-N-(3-iodoprop-2-enyl)-2 β -carbofluoroethoxy-3 β -(4'-methylphenyl) nortropane binding to the dopamine transporter in Parkinson disease. *J. Nucl. Med.* 56, 714–720 (2015)
- FINNEMA, S. J., SCHEININ, M., SHAHID, M., LEHTO, J., BORRONI, E., BANG-ANDERSEN, B., SALLINEN, J., WONG, E., FARDE, L., HALLDIN, C., and GRIMWOOD, S.: Application of cross-species PET imaging to assess neurotransmitter release in brain. *Psychopharmacology* [ePub ahead of print] (2015)
- FREY, K. A., KOEPE, R. A., KILBOURN, M. R., VANDER BORGHT, T. M., ALBIN, R. L., GILMAN, S., and KUHL, D. E.: Presynaptic monoaminergic vesicles in Parkinson's disease and normal aging. *Ann. Neurology* 40, 873–884 (1996)
- GILMAN, S., KOEPE, R. A., NAN, B., WANG, C.-N., WANG, X., JUNCK, L., CHERVIN, R. D., CONSENS, F., and BHAUMIK, A.: Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology* 74, 1416–1423 (2010)
- GOODKIND, M., EICKHOFF, S. B., OATHES, D. J., JIANG, Y., CHANG, A., JONES-HAGATA, L. B., ORTEGA, B. N., ZAIKO, Y. V., ROACH, E. L., KORGAONKAR, M. S., GRIEVE, S. M., GALATZER-LEVY, I., FOX, P. T., and ETKIN, A.: Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry* 72, 305–315 (2015)
- GOTTI, C., and CLEMENTI, F.: Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Progr. Neurobiol.* 74, 363–396 (2004)
- GRYLEWSKI, G., LANZENBERGER, R., KRANZ, G. S., and CUMMING, P.: Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism* 34, 1096–1103 (2014)
- HAHN, T., MARQUAND, A. F., EHLIS, A.-C., DRESLER, T., KITTEL-SCHNEIDER, S., JARCZOK, T. A., LESCH, K.-P., JAKOB, P. M., MOURAO-MIRANDA, J., BRAMMER, M. J., and FALLGATTER, A. J.: Integrating neurobiological markers of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 361–368 (2011)
- HARADA, R., OKAMURA, N., FURUMOTO, S., FURUKAWA, K., ISHIKI, A., TOMITA, N., HIRAOKA, K., WATANUKI, S., SHIDAHARA, M., MIYAKE, M., ISHIKAWA, Y., MATSUDA, R., INAMI, A., YOSHIKAWA, T., TAGO, T., FUNAKI, Y., IWATA, R., TASHIRO, M., YANAI, K., ARAI, H., and KUDO, Y.: [(18)F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 1052–1061 (2015)
- HELLWIG, S., AMTAGE, F., KREFT, A., BUCHERT, R., WINZ, O. H., VACH, W., SPEHL, T. S., RIJNTJES, M., HELLWIG, B., WEILLER, C., WINKLER, C., WEBER, W. A., TÜSCHER, O., and MEYER, P. T.: [¹⁸F]FDG-PET is superior to [¹²³I] IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology* 79, 1314–1322 (2012)
- HERHOLZ, K., WEISENBACH, S., ZÜNDORF, G., LENZ, O., SCHRÖDER, H., BAUER, B., KALBE, E., and HEISS, W.-D.: In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease. *NeuroImage* 21, 136–143 (2004)
- HESSE, S., BALLASCHKE, O., BARTHEL, H., and SABRI, O.: Dopamine transporter imaging in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 171, 120–128 (2009)
- HESSE, S., STENGLER, K., REGENTHAL, R., PATT, M., BECKER, G.-A., FRANKE, A., KNÜPFER, H., MEYER, P. M., LUTHARDT, J., JAHN, I., LOBSIEN, D., HEINKE, W., BRUST, P., HEGERL, U., and SABRI, O.: The serotonin transporter availability in untreated early-onset and late-onset patients with obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacology* 14, 606–617 (2011)
- HIRANO, S., SHINOTOH, H., SHIMADA, H., AOTSUKA, A., TANAKA, N., OTA, T., SATO, K., ITO, H., KUWABARA, S., FUKUSHI, K., IRIE, T., and SUHARA, T.: Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Brain* 133, 2058–2068 (2010)

- HOLLAND, J. P., LIANG, S. H., ROTSTEIN, B. H., COLLIER, T. L., STEPHENSON, N. A., GREGURIC, I., and VASDEV, N.: Alternative approaches for PET radiotracer development in Alzheimer's disease: imaging beyond plaque. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* *57*, 323–331 (2014)
- HORTI, A. G., KUWABARA, H., HOLT, D. P., DANNALS, R. F., and WONG, D. F.: Recent PET radioligands with optimal brain kinetics for imaging nicotinic acetylcholine receptors. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* *56*, 159–166 (2012)
- INSEL, T. R., and CUTHBERT, B. N.: Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science* *348*, 499–500 (2015)
- KENDZIORRA, K., WOLF, H., MEYER, P. M., BARTHEL, H., HESSE, S., BECKER, G. A., LUTHARDT, J., SCHILDAN, A., PATT, M., SORGER, D., SEESE, A., GERTZ, H.-J., and SABRI, O.: Decreased cerebral $\alpha 4\beta 2^*$ nicotinic acetylcholine receptor availability in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease assessed with positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *38*, 515–525 (2011)
- KERSEMANS, K., VAN LAEKEN, N., and VOS, F. DE: Radiochemistry devoted to the production of monoamine oxidase (MAO-A and MAO-B) ligands for brain imaging with positron emission tomography. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* *56*, 78–88 (2013)
- KIKUCHI, T., OKAMURA, T., ZHANG, M.-R., and IRIE, T.: PET probes for imaging brain acetylcholinesterase. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* *56*, 172–179 (2013)
- KILBOURN, M. R.: PET radioligands for the vesicular transporters for monoamines and acetylcholine. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* *56*, 167–171 (2013)
- KOTAGAL, V., ALBIN, R. L., MÜLLER, M. L. T. M., KOEPPE, R. A., CHERVIN, R. D., FREY, K. A., and BOHNEN, N. I.: Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Ann. Neurology* *71*, 560–568 (2012a)
- KOTAGAL, V., MÜLLER, M. L. T. M., KAUFER, D. I., KOEPPE, R. A., and BOHNEN, N. I.: Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to parkinsonian disorders. *Neurosci. Lett.* *514*, 169–172 (2012b)
- KRISHNAN, V., and NESTLER, E. J.: Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Amer. J. Psychiatry* *167*, 1305–1320 (2010)
- KUHL, D. E., MINOSHIMA, S., FESSLER, J. A., FREY, K. A., FOSTER, N. L., FICARO, E. P., WIELAND, D. M., and KOEPPE, R. A.: In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann. Neurology* *40*, 399–410 (1996)
- LA FOUGÈRE, C., PÖPPERL, G., LEVIN, J., WÄNGLER, B., BÖNING, G., UEBLEIS, C., CUMMING, P., BARTENSTEIN, P., BÖTZEL, K., and TATSCH, K.: The value of the dopamine D2/3 receptor ligand ^{18}F -desmethoxyfallypride for the differentiation of idiopathic and nonidiopathic parkinsonian syndromes. *J. Nucl. Med.* *51*, 581–587 (2010)
- LANG, U. E., and BORGWARDT, S.: Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell. Physiol. Biochem.* *31*, 761–777 (2013)
- MARTIN-RUIZ, C., COURT, J., LEE, M., PIGGOTT, M., JOHNSON, M., BALLARD, C., KALARIA, R., PERRY, R., and PERRY, E.: Nicotinic receptors in dementia of Alzheimer, Lewy body and vascular types. *Acta Neurologica Scandinavica. Suppl.* *176*, 34–41 (2000)
- MCGRATH, C. L., KELLEY, M. E., HOLTZHEIMER, P. E., DUNLOP, B. W., CRAIGHEAD, W. E., FRANCO, A. R., CRADDOCK, R. C., and MAYBERG, H. S.: Toward a neuroimaging treatment selection biomarker for major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* *70*, 821–829 (2013)
- MCKHANN, G. M., KNOPMAN, D. S., CHERTKOW, H., HYMAN, B. T., JACK, C. R., KAWAS, C. H., KLUNK, W. E., KOROSHETZ, W. J., MANLY, J. J., MAYEUX, R., MOHS, R. C., MORRIS, J. C., ROSSOR, M. N., SCHELTENS, P., CARRILLO, M. C., THIES, B., WEINTRAUB, S., and PHELPS, C. H.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* *7*, 263–269 (2011)
- MEYER, P. T., FRINGS, L., and HELLWIG, S.: Update on SPECT and PET in parkinsonism – Part 2: Biomarker imaging of cognitive impairment in Lewy-body diseases. *Curr. Opin. Neurol.* *27*, 398–404 (2014a)
- MEYER, P. M., STRECKER, K., KENDZIORRA, K., BECKER, G., HESSE, S., WOELPL, D., HENSEL, A., PATT, M., SORGER, D., WEGNER, F., LOBSIEN, D., BARTHEL, H., BRUST, P., GERTZ, H. J., SABRI, O., and SCHWARZ, J.: Reduced $\alpha 4\beta 2^*$ -nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Arch. Gen. Psychiatry* *66*, 866–877 (2009)
- MEYER, P. M., TIEPOLT, S., BARTHEL, H., HESSE, S., and SABRI, O.: Radioligand imaging of $\alpha 4\beta 2^*$ nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *58*, 376–386 (2014b)
- MISHINA, M., and ISHIWATA, K.: Adenosine receptor PET imaging in human brain. *Int. Rev. Neurobiol.* *119*, 51–69 (2014)
- NORDBERG, A., CARTER, S. F., RINNE, J., DRZEZGA, A., BROOKS, D. J., VANDENBERGHE, R., PERANI, D., FORSBERG, A., LÄNGSTRÖM, B., SCHEININ, N., KARRASCH, M., NÅGREN, K., GRIMMER, T., MIEDERER, I., EDISON, P., OKELLO, A., VAN LAERE, K., NELISSEN, N., VANDENBULCKE, M., GARIBOTTO, V., ALMKVIST, O., KALBE, E., HINZ, R., and HERHOLZ, K.: A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *40*, 104–114 (2013)

- ONG, K., VILLEMAGNE, V. L., BAHAR-FUCHS, A., LAMB, F., CHÉTELAT, G., RANIGA, P., MULLIGAN, R. S., SALVADO, O., PUTZ, B., ROTH, K., MASTERS, C. L., REININGER, C. B., and ROWE, C. C.: (18F)-florbetaben A β imaging in mild cognitive impairment. *Alzheimers Res. Ther.* 5, 4 (2013)
- OUCHI, Y., YOSHIKAWA, E., SEKINE, Y., FUTATSUBASHI, M., KANNO, T., OGUSU, T., and TORIZUKA, T.: Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann. Neurology* 57, 168–175 (2005)
- OWEN, D. R., YEO, A. J., GUNN, R. N., SONG, K., WADSWORTH, G., LEWIS, A., RHODES, C., PULFORD, D. J., BENNACEF, I., PARKER, C. A., STJEAN, P. L., CARDON, L. R., MOOSER, V. E., MATTHEWS, P. M., RABINER, E. A., and RUBIO, J. P.: An 18-kDa translocator protein (TSPO) polymorphism explains differences in binding affinity of the PET radioligand PBR28. *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32, 1–5 (2012)
- PERRY, E. K., MARTIN-RUIZ, C. M., and COURT, J. A.: Nicotinic receptor subtypes in human brain related to aging and dementia. *Alcohol (Fayetteville, N. Y.)* 24, 63–68 (2001)
- PETROU, M., FREY, K. A., KILBOURN, M. R., SCOTT, P. J. H., RAFFEL, D. M., BOHNEN, N. I., MÜLLER, M. L. T. M., ALBIN, R. L., and KOEPE, R. A.: In vivo imaging of human cholinergic nerve terminals with (-)-5-(18F)-fluoroethoxybenzovesamicol: biodistribution, dosimetry, and tracer kinetic analyses. *J. Nucl. Med.* 55, 396–404 (2014)
- PICCINI, P., WEEKS, R. A., and BROOKS, D. J.: Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias. *Ann. Neurology* 42, 720–726 (1997)
- POLITIS, M., WU, K., LOANE, C., TURKHEIMER, F. E., MOLLOY, S., BROOKS, D. J., and PICCINI, P.: Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 75, 1920–1927 (2010)
- POLITIS, M., WU, K., LOANE, C., BROOKS, D. J., KIFERLE, L., TURKHEIMER, F. E., BAIN, P., MOLLOY, S., and PICCINI, P.: Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients. *J. Clin. Invest.* 124, 1340–1349 (2014)
- QUIK, M., COX, H., PARAMESWARAN, N., O'LEARY, K., LANGSTON, J. W., and DI MONTE, D.: Nicotine reduces levodopa-induced dyskinesias in lesioned monkeys. *Ann. Neurology* 62, 588–596 (2007)
- QUIK, M., MALLELA, A., LY, J., and ZHANG, D.: Nicotine reduces established levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 28, 1398–1406 (2013)
- RAMLACKHANSINGH, A. F., BOSE, S. K., AHMED, I., TURKHEIMER, F. E., PAVESE, N., and BROOKS, D. J.: Adenosine 2A receptor availability in dyskinetic and nondyskinetic patients with Parkinson disease. *Neurology* 76, 1811–1816 (2011)
- REMY, P., DODER, M., LEES, A., TURJANSKI, N., and BROOKS, D.: Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenergic innervation in the limbic system. *Brain* 128, 1314–1322 (2005)
- ROWE, C. C., and VILLEMAGNE, V. L.: Brain amyloid imaging. *J. Nucl. Med.* 52, 1733–1740 (2011)
- SABRI, O., BECKER, G.-A., MEYER, P. M., HESSE, S., WILKE, S., GRAEF, S., PATT, M., LUTHARDT, J., WAGENKNECHT, G., HOEPFING, A., SMITS, R., FRANKE, A., SATTTLER, B., HABERMANN, B., NEUHAUS, P., FISCHER, S., TIEPOLT, S., DEUTHER-CONRAD, W., BARTHEL, H., SCHÖNKNECHT, P., and BRUST, P.: First-in-human PET quantification study of cerebral $\alpha\beta 2^*$ nicotinic acetylcholine receptors using the novel specific radioligand (-)-[(18F) Flubatine. *NeuroImage* 118, 199–208 (2015a)
- SABRI, O., KENDZIORRA, K., WOLF, H., GERTZ, H.-J., and BRUST, P.: Acetylcholine receptors in dementia and mild cognitive impairment. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35, Suppl. 1, S30–45 (2008)
- SABRI, O., SABBAGH, M. N., SEIBYL, J., BARTHEL, H., AKATSU, H., OUCHI, Y., SENDA, K., MURAYAMA, S., ISHII, K., TAKAO, M., BEACH, T. G., ROWE, C. C., LEVERENZ, J. B., GHEZZI, B., IRONSIDE, J. W., CATAFAU, A. M., STEPHENS, A. W., MUELLER, A., KOGLIN, N., HOFFMANN, A., ROTH, K., REININGER, C., and SCHULZ-SCHAEFFER, W. J.: Flortbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer disease: Phase 3 study. *Alzheimers Dement.* [ePub ahead of print] (2015b)
- SABRI, O., SEIBYL, J., ROWE, C., and BARTHEL, H.: Beta-amyloid imaging with flortbetaben. *Clin. Transl. Imaging* 3, 13–26 (2015c)
- SALLOWAY, S., SPERLING, R., and BRASHEAR, H. R.: Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *New Engl. J. Med.* 370, 1460 (2014)
- SAVITZ, J. B., and DREVETS, W. C.: Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiol. Dis.* 52, 49–65 (2013)
- SEIBYL, J. P.: Single-photon emission computed tomography and positron emission tomography evaluations of patients with central motor disorders. *Semin. Nucl. Med.* 38, 274–286 (2008)
- SHAH, M., and CATAFAU, A. M.: Molecular imaging insights into Neurodegeneration: Focus on Tau PET radiotracers. *J. Nucl. Med.* 55, 871–874 (2014a)
- SHAH, M., SEIBYL, J., CARTIER, A., BHATT, R., and CATAFAU, A. M.: Molecular imaging insights into neurodegeneration: focus on α -synuclein radiotracers. *J. Nucl. Med.* 55, 1397–1400 (2014b)
- SHIMADA, H., HIRANO, S., SHINOTOH, H., AOTSUKA, A., SATO, K., TANAKA, N., OTA, T., ASAHINA, M., FUKUSHI, K., KUWABARA, S., HATTORI, T., SUHARA, T., and IRIE, T.: Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 73, 273–278 (2009)

- SORGER, D., PATT, M., KUMAR, P., WIEBE, L. I., BARTHEL, H., SEESE, A., DANNENBERG, C., TANNAPFEL, A., KLUGE, R., and SABRI, O.: [18F]Fluoroazomycinabinofuranoside (18FAZA) and [18F]Fluoromisonidazole (18FMISO): a comparative study of their selective uptake in hypoxic cells and PET imaging in experimental rat tumors. *Nucl. Med. Biol.* 30, 317–326 (2003)
- SORGER, D., SCHEUNEMANN, M., GROSSMANN, U., FISCHER, S., VERCOUILLE, J., HILLER, A., WENZEL, B., ROGHANI, A., SCHLIEBS, R., BRUST, P., SABRI, O., and STEINBACH, J.: A new ¹⁸F-labeled fluoroacetylmorpholino derivative of vesamicol for neuroimaging of the vesicular acetylcholine transporter. *Nucl. Med. Biol.* 35, 185–195 (2008)
- SORGER, D., SCHEUNEMANN, M., VERCOUILLE, J., GROSSMANN, U., FISCHER, S., HILLER, A., WENZEL, B., ROGHANI, A., SCHLIEBS, R., STEINBACH, J., BRUST, P., and SABRI, O.: Neuroimaging of the vesicular acetylcholine transporter by a novel 4-[¹⁸F]fluoro-benzoyl derivative of 7-hydroxy-6-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-octahydro-benzo[1,4]oxazines. *Nucl. Med. Biol.* 36, 17–27 (2009)
- SPIES, M., KNUDSEN, G. M., LANZENBERGER, R., and KASPER, S.: Investigating the serotonin transporter in psychiatric disorders: Insights from PET imaging. *Lancet Psychiatry* 2015 (im Druck)
- STOESSL, A. J., LEHERICY, S., and STRAFELLA, A. P.: Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet* 384, 532–544 (2014)
- VAN DEN HEUVEL, O. A.: Toward brain-based guidance of clinical practice. *JAMA Psychiatry* 72, 108–109 (2015)
- VAN LAERE, K., CASTEELS, C., LUNSKENS, S., GOFFIN, K., GRACHEV, I. D., BORMANS, G., and VANDENBERGHE, W.: Regional changes in type 1 cannabinoid receptor availability in Parkinson's disease in vivo. *Neurobiol. Aging* 33, 620.e1-8 (2012)
- VANICEK, T., SPIES, M., RAMI-MARK, C., SAVLI, M., HÖFLICH, A., KRANZ, G. S., HAHN, A., KUTZELNIGG, A., TRAUB-WEIDINGER, T., MITTERHAUSER, M., WADSAK, W., HACKER, M., VOLKOW, N. D., KASPER, S., and LANZENBERGER, R.: The norepinephrine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder investigated with positron emission tomography. *JAMA Psychiatry* 71, 1340–1349 (2014)
- VILLEMAGNE, V. L., FODERO-TAVOLETTI, M. T., MASTERS, C. L., and ROWE, C. C.: Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurology* 14, 114–124 (2015)
- VILLEMAGNE, V. L., and OKAMURA, N.: In vivo tau imaging: obstacles and progress. *Alzheimers Dement.* 10, S254–264 (2014)
- WENZEL, B., HILLER, A., FISCHER, S., SORGER, D., DEUTHER-CONRAD, W., SCHEUNEMANN, M., BRUST, P., SABRI, O., and STEINBACH, J.: In vitro binding profile and radiosynthesis of a novel ¹⁸F-labeled azaspirovesamicol analog as potential ligand for imaging of the vesicular acetylcholine transporter. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 54, 426–432 (2011)
- WENZEL, B., SORGER, D., HEINITZ, K., SCHEUNEMANN, M., SCHLIEBS, R., STEINBACH, J., and SABRI, O.: Structural changes of benzylether derivatives of vesamicol and their influence on the binding selectivity to the vesicular acetylcholine transporter. *Eur. J. Med. Chemistry* 40, 1197–1205 (2005)
- WERNER, P., BARTHEL, H., DRZEZGA, A., and SABRI, O.: Current status and future role of brain PET/MRI in clinical and research settings. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 512–526 (2015a)
- WERNER, P., SAUR, D., ZEISIG, V., ETRICH, B., PATT, M., SATTLER, B., JOCHIMSEN, T., LOBSIEN, D., MEYER, P. M., BERGH, F. T., DREYER, A., BOLTZE, J., CLASSEN, J., FRITZSCH, D., HOFFMANN, K.-T., SABRI, O., and BARTHEL, H.: Simultaneous PET/MRI in stroke: a case series. *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism* 35, 1421–1425 (2015b)
- WHITEFORD, H. A., DEGENHARDT, L., REHM, J., BAXTER, A. J., FERRARI, A. J., ERSKINE, H. E., CHARLSON, F. J., NORMAN, R. E., FLAXMAN, A. D., JOHNS, N., BURSTEIN, R., MURRAY, C. J. L., and VOS, T.: Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 382, 1575–1586 (2013)
- WOODWARD, N. D., and CASCIO, C. J.: Resting-state functional connectivity in psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry* 72, 743–744 (2015)
- World Health Organization*: Preventing Suicide: A Global Imperative. www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/ (2014)

Prof. Dr. Osama SABRI
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universität Leipzig
Liebigstraße 18
04103 Leipzig
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 341 9718003
Fax: +49 341 9718129
E-Mail: nuksekr@medizin.uni-leipzig.de

***In-vivo*-Biomarker für onkologische Erkrankungen**

Wolfgang Andreas WEBER (New York, NY, USA)

Mit 3 Abbildungen und 1 Tabelle

Zusammenfassung

Traditionell liegt die Bedeutung der Bildgebung bei onkologischen Erkrankungen hauptsächlich im Nachweis von Tumoren und ihren Metastasen sowie in der Beurteilung des Erfolges von Behandlungen. Moderne onkologische Therapieverfahren erfordern dagegen Biomarker, d. h. Verfahren, die biologische Eigenschaften von Tumoren darstellen und es so ermöglichen, die für den individuellen Patienten am besten geeignete Therapie auszuwählen. Biomarker auf der Grundlage von Gewebe- und Blutproben erfassen nicht die enorme räumliche und zeitliche Heterogenität von Tumorerkrankungen, die mit bildgebenden Verfahren dargestellt werden kann. In der Zukunft wird deshalb die Anwendung der Bildgebung als „*In-vivo*-Biomarker“ eine wesentliche Rolle in der klinischen Forschung und Patientenversorgung spielen. Dieser Beitrag beschreibt die Chancen und Herausforderungen für diese neue Anwendung der Bildgebung anhand von aktuellen Forschungsergebnissen.

Abstract

At present the major role of oncologic imaging is tumor detection and staging as well as monitoring tumor response to therapy. In the era of precision medicine modern oncologic therapies require biomarker in order to select the right drug for the right patient at the right time. Biomarkers based on analysis of tissue or blood samples cannot capture the enormous spatial and temporal heterogeneity of cancer. However, this heterogeneity can be visualized by molecular imaging techniques. Therefore, imaging will increasingly be used as an “*in-vivo* biomarker” in both clinical research and patient management. This paper describes recent examples for imaging as an *in-vivo* biomarker and discusses opportunities and challenges of molecular imaging in the era of precision medicine.

1. Einleitung und gegenwärtige klinische Rolle

Die Positronenemissionstomographie mit ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) hat sich weltweit als bildgebendes Verfahren in der Diagnostik von onkologischen Erkrankungen etabliert. Kombiniert mit der Computertomographie (CT) wird die FDG-PET als sogenannte „Hybridbildgebung“ (FDG-PET/CT) klinisch eingesetzt, um die Ausbreitung von Tumorerkrankungen festzulegen (Staging) und die Wirksamkeit von Therapien zu beurteilen (Therapiekontrolle). Die FDG-PET/CT hat bei vielen onkologischen Erkrankungen eine erstaunlich hohe diagnostische Genauigkeit gezeigt. Die biologische Grundlage der Bildgebung mit der FDG-PET/CT ist die Aktivierung des zellulären Glukosestoffwechsels durch Onkogene, die die Aufnahme von FDG massiv steigern (PLATHOW und WEBER 2008). Möglicherweise ist sogar der primäre Effekt von verschiedenen Onkogenen die Aktivierung des Glukosestoffwechsels und die unkontrollierte Proliferation von Tumorzellen ein sekundärer Effekt (WARD und THOMPSON 2012). Eine weitere Stärke der FDG-PET/CT ist die äußerst robuste Technologie, die es ermöglicht, Ganzkörperuntersuchungen in etwa 20 min durchzuführen. Neben FDG wird in Deutschland eine Reihe von anderen Radiopharmaka an universitären Zentren in

der onkologischen Diagnostik eingesetzt, um Tumoren nachzuweisen, die nur eine geringere Speicherung von FDG zeigen. Dazu gehört die Diagnostik der neuroendokrinen Tumoren (NET) mit Radiopharmaka, die an den Somatostatinrezeptor binden, der von diesen Tumoren häufig in hoher Dichte exprimiert wird (AMBROSINI et al. 2011). Bei dieser Gruppe von Erkrankungen dient die PET/CT-Bildgebung nicht nur dem Tumorstaging, sondern ermöglicht es auch, Patienten mit metastasierter Erkrankung für eine Therapie mit radioaktiven Somatostatinrezeptorliganden auszuwählen (AMBROSINI et al. 2011). Die Effektivität dieser Therapie (*peptide receptor targeted radiotherapy*, PRRT) wurde kürzlich in einer randomisierten kontrollierten Studie belegt (STROSBERG et al. 2015). Weitere klinisch angewandte Radiopharmaka sind Cholin und Cholinanaloge für die Diagnostik des Prostatakarzinoms sowie Methionin und Fluorethyltyrosin für die Hirntumordiagnostik.

2. Aktuelle Fortschritte – Technik/Methodik

In den letzten zwei Jahren wurden mehrere neue Radiopharmaka zur Diagnostik des Prostatakarzinoms in Deutschland entwickelt und in die Klinik eingeführt. Diese binden an das sogenannte *Prostate Specific Membrane Antigen* (PSMA), eine Peptidase, die in Prostatakarzinomen stark überexprimiert wird. Die Eigenschaften dieser Liganden sowie klinische Ergebnisse werden von EISENHUT und HABERKORN in diesem Band referiert. Die PSMA-PET/CT wird an mehreren universitären Zentren in Deutschland bereits klinisch für die Diagnostik von Prostatakarzinomen und Rezidiven eingesetzt und wird sich wahrscheinlich rasch weiter verbreiten.

Neben diesem bedeutsamen Fortschritt auf dem Gebiet der Radiopharmaka wurde mit der PET/Magnetresonanztomographie (PET/MRT) eine neue klinische Hybridbildgebung an mehreren Zentren in Deutschland etabliert. Diese Geräte basieren auf neuen Detektortechnologien, die es erstmals ermöglichen, PET-Bilder im Magnetfeld der MRT aufzunehmen. Die PET/MRT ist im Vergleich zur PET/CT mit einer wesentlich niedrigeren Strahlenexposition verbunden, da die Strahlendosis durch die CT in der Regel mehr als die Hälfte der Strahlenexposition einer PET/CT-Untersuchung ausmacht. Dies macht diese neue Technologie insbesondere für Anwendungen in der pädiatrischen Onkologie attraktiv. Demgegenüber stehen die wesentlich höhere Komplexität, der Zeitaufwand und die Kosten der MRT im Vergleich zur CT, insbesondere bei Ganzkörperuntersuchungen. Die PET/MRT hat sich deshalb bisher deutlich langsamer als die PET/CT verbreitet, wird aber zunehmend in der pädiatrischen Onkologie und der Hirntumordiagnostik eingesetzt.

3. Jetzige Forschungsschwerpunkte und -bedarf im nächsten Jahrzehnt

Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre haben gezeigt (siehe Übersicht von VOGELSTEIN et al. 2013), dass maligne Tumoren des selben histologischen Typs eine enorme genetische und epigenetische Heterogenität aufweisen. Dies gilt nicht nur zwischen Patienten, sondern auch zwischen dem Primärtumor und Metastasen und sogar zwischen verschiedenen Metastasen eines Patienten (intermetastatische Heterogenität). Unter Therapie kann es außerdem rasch durch Selektion zu einer Veränderung des dominierenden Genotyps kommen, was zu einer Resistenz gegen die Therapie führt. Mit bildgebenden Verfahren kann diese räumliche und zeitliche Heterogenität dargestellt werden (Tab. 1).

Tab. 1 Schematischer Vergleich von *Ex-vivo*-Biomarkern und Molekularer Bildgebung

	Gewebeanalyse (z. B. Sequenzierung von Biopsien)	Zirkulierende Tumorzellen/DNA	Molekulare Bildgebung
Multiple Parameter bestimmbar	+++	+++	–
Nicht-invasive, wiederholbare Messungen	–	+++	++
Räumliche Information	+	–	+++
Räumliche Auflösung	+++	–	+
Untersuchung aller Tumorläsionen	–	?	+++

Biopsien können dagegen nur in einem begrenzten Umfang wiederholt werden; zudem erfasst eine typische Biopsie nur einen kleinen Teil einer Metastase, und nur sehr selten können alle Metastasen eines Patienten biopsiert werden. Analysen von zirkulierenden Tumorzellen oder

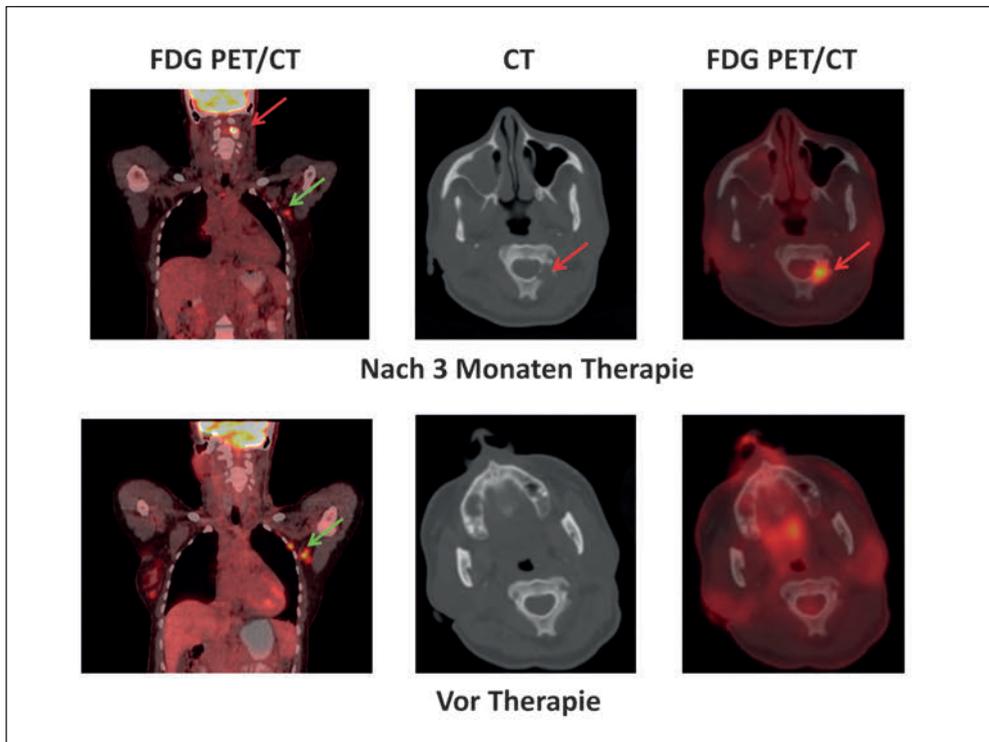


Abb. 1 Metastasiertes Mammakarzinom vor und nach Therapie mit einem Anti-Östrogen und einem mTOR-Inhibitor. Vor Therapie (*untere Bildreihe*) zeigen die koronaren Schnitte der FDG-PET/CT (*linke Spalte*) zwei axilläre Lymphknotenmetastasen (*grüne Pfeile*). Nach Therapie haben sich diese Metastasen deutlich zurückgebildet. Es fällt aber eine neue FDG-Speicherung in der mittleren Halswirbelsäule auf (*roter Pfeil*). Die axialen Schnitte (mittlere Spalte der CT und PET/CT) zeigen eine neue osteolytische Metastase (*rote Pfeile*).

zirkulierender DNA können zwar wiederholt werden, geben aber keine Informationen zur intermetastatischen Heterogenität. Die intermetastatische Heterogenität ist wahrscheinlich Ursache für das in der FDG-PET/CT bei bis zu 30 % der Patienten beobachtete „heterogene Tumoransprechen (mixed response)“ (RAGER et al. 2014). Abbildung 1 zeigt als Beispiel eine Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom, bei der sich unter Therapie die bekannten Metastasen zurückbilden, während sich gleichzeitig eine neue Metastase in der Halswirbelsäule zeigt.

Vor diesem Hintergrund besteht ein großer Bedarf für „*In-vivo*-Biomarker“, die Zielstrukturen für Therapeutika in Patienten darstellen und Veränderungen im Verlauf erfassen können. Beispiele dafür sind Androgen- und Östrogen-Rezeptorliganden, aber auch Antikörper gegen die Proteinkinase Her2/neu. So wurde z. B. der Androgen-Rezeptorligand ^{18}F -Fluorodihydrotestosteron eingesetzt, um die Blockaden des Androgenrezeptors mit dem neuen Anti-Androgen ARN-509 nachzuweisen (RATHKOPF et al. 2013). In dieser Phase-I-Studie wurden Patienten mit steigenden Dosen von ARN-509 behandelt. Niedrige Dosen von ARN-509 führten zu einer unvollständigen Blockade des Rezeptors, die auch von Läsion zu Läsion deutlich unterschiedlich war (Abb. 2). Eine Dosis von 240 mg/Tag führte dagegen zu einer homogenen, kompletten Blockade der Bindung von ^{18}F -FDHT, die sich durch noch höhere Dosen nicht weiter verbessern ließ. Auf der Grundlage dieser Daten wurde die Dosis von 240 mg/Tag für weitere klinische Studien ausgewählt (RATHKOPF et al. 2013).

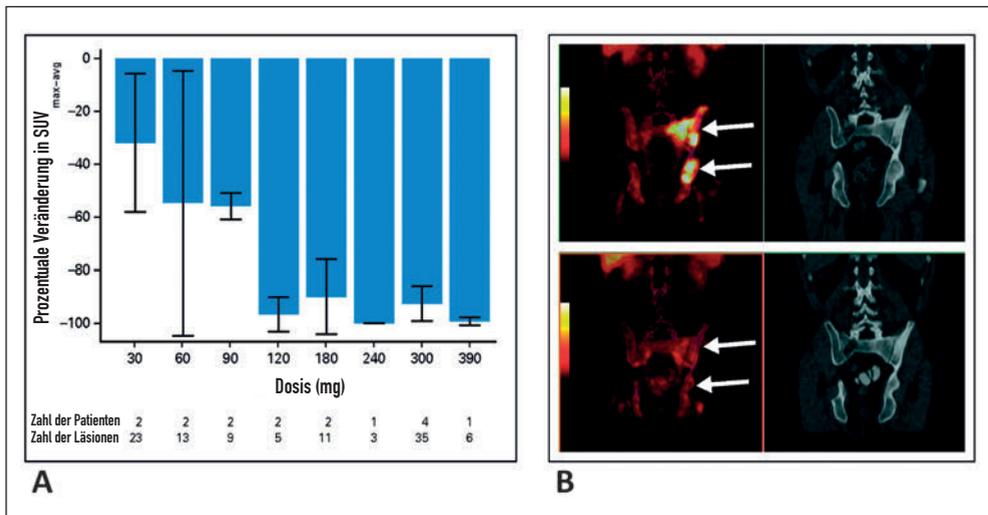


Abb. 2 (A): Blockade der ^{18}F -FDHT-Speicherung von Prostatakarzinommetastasen durch steigende Dosen des Anti-Androgens ARN-509. (B): Beispiele von prä- (oben) und post-therapeutischen ^{18}F -FDHT-PET/CT-Untersuchungen (unten). Es zeigt sich eine nahezu komplette Blockade der Speicherung unter Therapie mit ARN-509. (Abb. 1 und A1 in RATHKOPF et al. 2013)

Antikörper werden zunehmend als Therapeutika in der Onkologie eingesetzt. Nach radioaktiver Markierung kann die Verteilung des Antikörpers im Körper des Patienten mittels PET/CT dargestellt und quantifiziert werden. Auf diese Weise können in klinischen Studien erfolgversprechende Zielstrukturen und Antikörper rasch identifiziert werden. So konnte durch PET-Untersu-

chungen mit einem ^{89}Zr -markierten Antikörper gegen das Protein STEAP (*Six Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate*) gezeigt werden, dass STEAP homogen von Prostatakarzinommetastasen exprimiert wird und für antikörperbasierte Therapeutika zugänglich ist (DANILO et al. 2015). Dies sind wesentliche Informationen insbesondere für die Entwicklung von Konjugaten aus Antikörpern und zytotoxischen Substanzen, deren Anwendung darauf zielt, die Konzentration der zytotoxischen Substanz spezifisch im Tumorgewebe zu erhöhen.

Die zurzeit wahrscheinlich vielversprechendste Anwendung von Antikörpern ist die Immuntherapie. Antikörper gegen den von Lymphozyten exprimierten Rezeptor PD1 (*Programmed Cell Death Protein 1 Receptor*) und seinen Liganden PDL1 haben beeindruckende Ergebnisse in der Therapie von malignen Melanomen und Bronchialkarzinomen gezeigt (FORDE et al. 2013, MERELLI et al. 2014). Die physiologische Rolle von PD1/PDL1 ist die Hemmung einer überschießenden Immunantwort. Die Expression von PDL1 auf Tumorzellen trägt entscheidend dazu bei, dass eine effektive Tumorimmunität unterbleibt, obwohl Tumorzellen eine Vielzahl von mutierten Proteinen exprimieren, die vom Immunsystem erkannt werden. Durch die PD1/PDL1-Antikörper wird diese Hemmung der Immunantwort aufgehoben und bei etwa 30 % der Patienten eine langdauernde Remission erzielt.

Derzeit stehen keine Biomarker zur Verfügung, um Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie mit PD1/PDL1-Antikörpern profitieren werden. Es ist auch schwierig, mit Hilfe der Bildgebung das Ansprechen eines Tumors auf die Behandlung mit PD1/PDL1 zu beurteilen, da die Infiltration mit Immunzellen dazu führen kann, dass die Tumorgroße nur langsam abnimmt und initial sogar zunehmen kann (HOOS et al. 2010). Die Entwicklung von Technologien für die Patientenselektion und das Therapiemonitoring sind deshalb Schwerpunkte vieler Arbeitsgruppen. Dabei werden sowohl Antikörper gegen PD1/PDL1 als auch lymphozytenspezifische Antikörper, z. B. gegen CD8, untersucht (TAVARE et al. 2015).

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die sogenannte „Theranostik“ mit Radioisotopen, d. h. die Entwicklung von Radiopharmaka, die sowohl für die Bildgebung als auch für die Therapie eingesetzt werden können. Die Bildgebung dient in diesem Kontext dazu, die Anreicherung des Radiopharmakons im Tumorgewebe nachzuweisen und so Patienten für die Behandlung auszuwählen. Außerdem wird die Bildgebung dazu eingesetzt, die bei der Therapie erzielbare Strahlendosis im Tumorgewebe und normalen Organen abzuschätzen, um so die Effektivität der Behandlung vorherzusagen bzw. Nebenwirkungen zu vermeiden. Dieses theranostische Konzept wird in der Nuklearmedizin bereits seit mehr als 60 Jahren für die Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen mit radioaktivem Jod eingesetzt. In jüngerer Zeit wird das gleiche Prinzip für die Behandlung von neuroendokrinen Tumoren mit Somatostatinrezeptorliganden angewandt. Durch Einsatz der oben erwähnten neuen PSMA-Liganden kann möglicherweise auch das metastasierte Prostatakarzinom mit Radioisotopen behandelt werden (siehe Beitrag von EISENHUT und HABERKORN in diesem Band).

4. Herausforderungen, Hemmnisse und Lösungsansätze

Die Heterogenität von Tumoren ist nicht nur eine große Chance für die molekulare Bildgebung in der Onkologie, sondern auch eine enorme Herausforderung. Aufgrund der intratumoralen (oder intrametastatischen) Heterogenität auf mikroskopischer Ebene spiegeln die makroskopischen *In-vivo*-Signale der molekularen Bildgebung nicht notwendigerweise die tatsächliche Expression von Proteinen auf zellulärer Ebene wider: Wenn z. B. die Hälfte der

Tumorzellen eine Zielstruktur in „hoher“ Dichte exprimiert, diese aber bei der anderen Hälfte fehlt, wird die molekulare Bildgebung eine „mittlere“ Dichte der Zielstruktur anzeigen. Die biologischen Eigenschaften eines derartigen heterogenen Tumors unterscheiden sich jedoch wahrscheinlich von denen eines Tumors, in dem alle Tumorzellen eine „mittlere“ Dichte der Zielstruktur exprimieren.

Es ist in absehbarer Zeit nicht zu erwarten, dass mit *In-vivo*-Ganzkörperbildgebung eine Auflösung auf zellulärer Ebene erreicht werden kann. Mit bimodalen Radiopharmaka, die sowohl ein radioaktives als auch ein optisches Signal emittieren, kann aber das Ausmaß der Heterogenität dargestellt und ihr Einfluss auf das makroskopische Signal bestimmt werden. Wird ein derartiges bimodales Radiopharmakon vor einer Operation oder Biopsie injiziert, so kann nicht nur die Speicherung im Tumor mittels PET gemessen werden, sondern auch die Verteilung innerhalb des Tumorgewebes mittels Fluoreszenzmikroskopie dargestellt werden. Abbildung 3 illustriert dieses Vorgehen anhand einer experimentellen Untersuchung eines Liganden für den *Gastrin-Releasing-Peptide*-Rezeptor (GRPr), der von Prostata- und Mammarkarzinomen häufig überexprimiert wird (ZHANG et al. 2015).

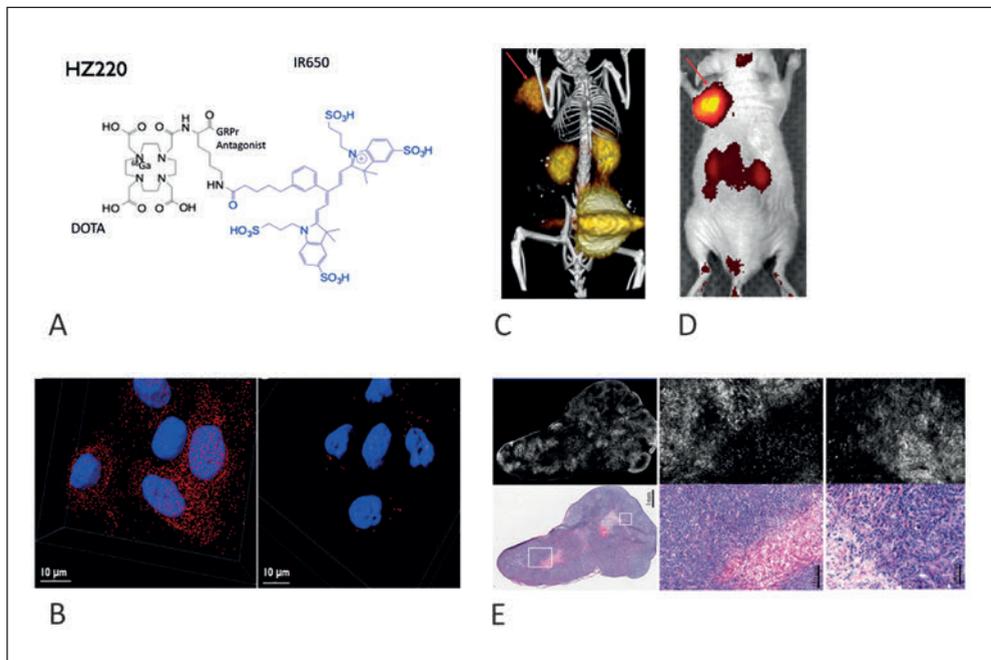


Abb. 3 HZ220 als Beispiel eines bimodalen Radiopharmakons. HZ220 (A) besteht aus einem Peptid, das an GRPr bindet, dem Chelator DOTA für die Markierung mit Radiometallen, z. B. Gallium-68, und dem Fluoreszenzfarbstoff IR650. Fluoreszenzmikroskopie mit HZ220 (B). GRPr-exprimierende PC3-Prostatakarzinomzellen zeigen Bindung von HZ220 an der Zelloberfläche (rote Punkte links). Diese Bindung kann durch Koinkubation mit einem Überschuss eines nicht markierten GRPr-Liganden blockiert werden (rechts). Der Zellkern ist blau mit DAPI gefärbt. Kleintier-PET/CT-Bildgebung mit HZ220, der PC3-Tumor an der linken Schulter der Maus (roter Pfeil) speichert intensiv HZ220 (C). Der Tumor kann auch mit Fluoreszenzbildgebung dargestellt werden (D). Die Aufnahmen zeigen auch die physiologische Ausscheidung von HZ220 über die Nieren in die Harnblase. Korrelation zwischen Histologie (HE-Färbung, obere Reihe) und Fluoreszenzmikroskopie mit dem *in vivo* injizierten HZ220 (E). Die Aufnahmen zeigen, dass die Speicherung von HZ220 auf zellulärer Ebene dargestellt werden kann.

Ein Hemmnis für klinische Studien mit Radiopharmaka ist das regulatorische Umfeld, das nicht ausreichend berücksichtigt, dass Radiopharmaka in Stoffmengen eingesetzt werden, die typischerweise 1000-mal niedriger sind als für therapeutische Pharmaka. Nicht ausreichend wird auch die Tatsache beachtet, dass kurzlebige Radiopharmaka aufgrund des radioaktiven Zerfalls nur für wenige Stunden nach Herstellung angewandt werden können, während Therapeutika oft Monate nach Herstellung gelagert werden. Aufgrund dieser beiden Eigenschaften sind Radiopharmaka außergewöhnlich sicher. Die Häufigkeit aller Nebenwirkungen liegt bei etwa 2/100 000 Anwendungen, und es wurden keine schweren Nebenwirkungen berichtet, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten oder zu Todesfällen führten (SILBERSTEIN 2014). Trotz dieser Daten unterliegt die klinische Prüfung von diagnostischen Radiopharmaka ähnlichen Auflagen wie die klinische Prüfung von Therapeutika. Die aus den Auflagen resultierenden hohen Kosten für Qualitätskontrolle und Dokumentation erschweren erheblich klinische Studien durch akademische Institutionen.

Ein weiteres Hemmnis ist unzureichende Standardisierung von klinischen Studien in der onkologisch-bildgebenden Diagnostik. Während die Endpunkte für Therapeutika in Phase-I-III-Studien gut etabliert sind, werden in der onkologischen Diagnostik selbst für scheinbar einfache Parameter, wie z. B. die „diagnostischen Genauigkeit“ zum Nachweis von Metastasen einer Tumorerkrankung, teilweise widersprüchliche Definitionen eingesetzt. Das erschwert systematische Metaanalysen erheblich (WEBER 2011). Dies gilt insbesondere für die Ganzkörperdiagnostik, für die kein Referenzverfahren zum Nachweis oder Ausschluss von Metastasen existiert (FANTI et al. 2015). So berichten Autoren häufig scheinbar widersprüchliche Daten zur diagnostischen Genauigkeit von Ganzkörper-PET-Untersuchungen, die aber auch gut durch methodische Unterschiede in der Datenauswertung begründet sein können.

5. Stand der Forschungsmöglichkeiten in Deutschland im internationalen Vergleich

Deutschland besitzt im internationalen Vergleich eine ausgezeichnete Infrastruktur für präklinische und klinische molekulare Bildgebung mit PET/CT und PET/MRT. Es besteht zudem ein dichtes Netzwerk von Zyklotronen für die Herstellung von kurzlebigen Radiopharmaka. Das regulatorische Umfeld erlaubt es auch, innovative Radiopharmaka früher in der Patientenversorgung anzuwenden als in vielen anderen Ländern. Dies beruht darauf, dass in Deutschland ein Arzt Medikamente, die er selbst herstellt, bei seinen Patienten anwenden kann, auch wenn diese nicht zugelassen sind. Diese regulatorische Besonderheit erschwert aber andererseits die Durchführung von systematischen Studien, da innovative Untersuchungstechniken auch außerhalb von systematischen klinischen Studien angewandt werden können und akademische Institutionen häufig nicht die finanziellen Ressourcen besitzen, um den Auflagen für klinische Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz Genüge zu tun (siehe vorheriger Abschnitt). Auch nach langjähriger klinischer Anwendung sind somit häufig nicht die Daten vorhanden, die für eine Zulassung erforderlich sind. Beispiele dafür sind die Diagnostik von Hirntumoren mit Fluorethyltyrosin und die Diagnostik des Prostatakarzinoms mit Cholin und Cholinanaloga. Die Problematik wird zudem dadurch vergrößert, dass die Standardisierung von diagnostischen klinischen Studien in der Onkologie unzureichend ist (siehe vorheriger Abschnitt).

6. Konsequenzen für die Aus-, Weiter- und Fortbildung

In der studentischen Ausbildung bietet die molekulare Bildgebung vielfältige Möglichkeiten, physiologische und biochemische Prozesse in Patienten im wahrsten Sinne des Wortes anschaulich zu machen. So wie die morphologische Bildgebung zunehmend mit anatomischen Kursen verknüpft wird, könnte die molekulare Bildgebung bereits in der Vorklinik in Kursen der Physiologie und Biochemie eingesetzt werden.

Die Weiter- und Fortbildung in der Molekularen Bildgebung stellt eine große Herausforderung dar. Auf der einen Seite erfordert die Hybridbildgebung mit SPECT¹/CT, PET/CT, und PET/MRT nicht nur detaillierte Kenntnisse der normalen Anatomie und ihrer Varianten, sondern auch Erfahrung mit der typischen Morphologie von Tumorerkrankungen, von tumorbedingten Komplikationen und Begleiterkrankungen. Dies allein erfordert bereits eine umfangreiche Ausbildung. Das Verständnis der funktionellen und quantitativen Informationen der molekularen Bildgebung beruht dagegen auf Kenntnissen der Physiologie, Biochemie und Genetik. Die therapeutische Anwendung von Radiopharmaka im Rahmen der Theranostik verlangt sowohl Wissen über die Wirksamkeit der Radiopharmaka im Vergleich zu alternativen Therapien als auch ein Verständnis der möglichen Nebenwirkungen und deren Behandlung.

Es besteht breiter Konsens, dass diese Herausforderungen eine neue Strukturierung der Weiterbildung in Radiologie und Nuklearmedizin und wahrscheinlich auch eine organspezifische Subspezialisierung erfordern. Offen ist dagegen, wie eine derartige Subspezialisierung mit dem Konzept der Ganzkörperdiagnostik vereinbart werden kann. Die aktuelle Diskussion über die Weiterbildung und Fortbildung konzentriert sich vor allem auf die Hybridverfahren SPECT/CT, PET/CT und PET/MR. Falls die Theranostik mit Radiopharmaka sich aber weiter durchsetzt, muss auch der Therapie mit Radiopharmaka in der Weiter- und Fortbildung mehr Rechnung getragen werden, was möglicherweise eine weitere Subspezialisierung erfordert.

7. Ökonomische Aspekte

Die Kosten für neue onkologische Therapien haben ein Niveau erreicht, das längerfristig kaum finanzierbar ist (BACH 2013). Die Gründe für die massiven Kostensteigerungen in den vergangenen Jahren sind vielfältig, liegen aber zum Teil in den hohen Kosten der Medikamentenentwicklung begründet. Die molekulare Bildgebung bietet jedoch vielfältige Möglichkeiten, den Prozess der Medikamentenentwicklung zu optimieren. Mit Hilfe der molekularen Bildgebung können Patientengruppen definiert werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von einer bestimmten Therapie profitieren, weil die Zielstruktur nicht vorhanden oder nicht für das Medikament zugänglich ist. Die molekulare Bildgebung kann auch die Interaktion zwischen dem Medikament und der Zielstruktur darstellen, wie oben am Beispiel der Therapie des Prostatakarzinoms mit Anti-Androgenen dargestellt. Auch kann ein fehlendes Ansprechen des Tumors auf die Therapie mit Hilfe der molekularen Bildgebung häufig früher als mit Größenmessungen festgestellt werden. Alle diese Anwendungen können dazu beitragen, ineffektive Medikamente früher zu identifizieren und somit Entwicklungskosten einzusparen.

1 SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie.

In der klinischen Anwendung können durch ein verbessertes Staging „Übertherapien“ bei Patienten mit metastasierter Erkrankung und somit unnötige Kosten vermieden werden. Ein aktuelles Forschungsgebiet ist das Re-Staging des Prostatakarzinoms nach Prostatektomie. Viele Patienten mit steigendem Tumormarker PSA (Prostata-spezifisches Antigen) erhalten eine Strahlentherapie der Prostata oder des Beckens, die jedoch nur bei einem Teil der Patienten das Fortschreiten der Erkrankung aufhält. PSMA-Liganden können wahrscheinlich Metastasen außerhalb des Bestrahlungsfeldes deutlich früher als andere bildgebende Verfahren nachweisen und somit die unnötigen Nebenwirkungen und Kosten einer Strahlentherapie vermeiden.

Weitere Kosteneinsparungen können sich dadurch ergeben, dass Therapien nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen durch die molekulare Bildgebung eine ausreichende Expression der Zielstrukturen nachgewiesen wurde. Auch können Therapien, die in der molekularen Bildgebung kein Ansprechen zeigen, möglicherweise früher beendet werden. Konzepte für derartige „response adapted therapies“ werden derzeit in verschiedenen klinischen Studien bei malignen Lymphomen, aber auch bei soliden Tumoren untersucht (BARRINGTON et al. 2014). Vor diesem Hintergrund ist es auch wichtig zu betonen, dass die Kosten für die Bildgebung und insbesondere für die molekulare Bildgebung nur einen sehr kleinen Teil der Gesamtkosten für die Tumorthherapie ausmachen. Zwar ist korrekt, dass die Kosten für PET/CT-Untersuchungen in den USA in den letzten Jahren stärker gestiegen sind als die Kosten für die onkologische Therapie. In absoluten Zahlen betragen jedoch die Kosten für die FDG-PET/CT trotz der breiten klinischen Anwendung weniger als 2% der Gesamtkosten für die onkologische Diagnostik und Therapie in den USA (YANG und CZERNIN 2011).

Literatur

- AMBROSINI, V., FANI, M., FANTI, S., FORRER, F., and MAECKE, H. R.: Radiopeptide imaging and therapy in Europe. *J. Nucl. Med.* 52, Suppl. 2, 42S–55S (2011)
- BACH, P. B.: Reforming the payment system for medical oncology. *JAMA* 310/3, 261–262 (2013)
- BARRINGTON, S. F., MIKHAEL, N. G., KOSTAKOGLU, L., MEIGNAN, M., HUTCHINGS, M., MÜLLER, S. P., SCHWARTZ, L. H., ZUCCA, E., FISHER, R. I., TROTMAN, J., HOEKSTRA, O. S., HICKS, R. J., O'DOHERTY, M. J., HUSTINX, R., BIGGI, A., and CHESON, B. D.: Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J. Clin. Oncol.* 32/27, 3048–3058 (2014)
- DANILA, D., FLEISHER, M., CARRASQUILLO, J. A., GILBERT, H., MORRIS, M. J., BELLOMO, L. P., HENDRIKX, P. J., SZAFAER-GLUSMAN, E., HERKAL, A., PATEL, C., SCHREIBER, N. A., CURTIS, K. R., MASLYAR, D. J., LEMAHIEU, V., FINE, B. M., MAMOUNAS, M. J., UNGEWICKELL, A. J., LACKNER, M. R., SCHER, H. I., and KABBARAH, O.: STEAP1 as a predictive biomarker for antibody-drug conjugate (ADC) activity in metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC). *J. Clin. Onco.* 33, Suppl., Abstract 5029 (2015)
- FANTI, S., MINOZZI, S., CASTELLUCCI, P., BALDUZZI, S., HERRMANN, K., KRAUSE, B. J., OYEN, W., and CHITI, A.: PET/CT with C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* (2015) [Epub ahead of print]
- FORDE, P. M., REISS, K. A., ZEIDAN, A. M., and BRAHMER, J. R.: What lies within: novel strategies in immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Oncologist* 18/11, 1203–1213 (2013)
- HOOS, A., EGGERMONT, A. M., JANETZKI, S., HODI, F. S., IBRAHIM, R., ANDERSON, A., HUMPHREY, R., BLUMENSTEIN, B., OLD, L., and WOLCHOK, J.: Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 102/18, 1388–1397 (2010)
- MERELLI, B., MASSI, D., CATTANEO, L., and MANDALÀ, M.: Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 89/1, 140–165 (2014)
- PLATHOW, C., and WEBER, W. A.: Tumor cell metabolism imaging. *J. Nucl. Med.* 49, Suppl. 2, 43S–63S (2008)
- RAGER, O., ESPINET, C., HUMM, J., and WEBER, W.: Mixed response on FDG PET/CT: Frequency and prognostic relevance in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Nucl. Med.* 55, Suppl. 1, 514 (2014)

- RATHKOPF, D. E., MORRIS, M. J., FOX, J. J., DANILA, D. C., SLOVIN, S. F., HAGER, J. H., RIX, P. J., CHOW MANEVAL, E., CHEN, I., GÖNEN, M., FLEISHER, M., LARSON, S. M., SAWYERS, C. L., and SCHER, H. I.: Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 31/28, 3525–3530 (2013)
- SILBERSTEIN, E. B.: Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. *J. Nucl. Med.* 55/8 1308–1310 (2014)
- STROSBURG, J., WOLIN, E., CHASEN, B., KULKE, M., BUSHNELL, D., CAPLIN, M., BAUM, R. P., MITTRA, E., HOB-DAY, T., HENDIFAR, A., OBERG, K., LOPERA SIERRA, M., RUSZNIEWSKI, P., KWEKKEBOOM, D., *on behalf of the NETTER-1 Study Group*: 177-Lu-dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumours: Results of the phase III NETTER-1 trial. *ECCO Congress 2015*, 6LBA (2015)
- TAVARE, R., MCCracken, M. N., ZETTLITZ, K. A., SALAZAR, F. B., OLAFSEN, T., WITTE, O. N., and WU, A. M.: Immuno-PET of murine T cell reconstitution postadoptive stem cell transplantation using anti-CD4 and anti-CD8 cys-diabodies. *J. Nucl. Med.* 56/8, 1258–1264 (2015)
- VÖGELSTEIN, B., PAPADOPOULOS, N., VELCULESCU, V. E., ZHOU, S., DIAZ, L. A. Jr., and KINZLER, K. W.: Cancer genome landscapes. *Science* 339/6127, 1546–1558 (2013)
- WARD, P. S., and THOMPSON, C. B.: Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell* 21/3, 297–308 (2012)
- WEBER, W. A.: Is there evidence for evidence-based medical imaging? *J. Nucl. Med.* 52, Suppl. 2, 74S–76S (2011)
- YANG, Y., and CZERNIN, J.: Contribution of imaging to cancer care costs. *J. Nucl. Med.* 52, Suppl. 2, 86S–92S (2011)
- ZHANG, H., DESAI, P., et al.: Targeted imaging of GRP receptor-expressing prostate cancer with 68Ga/IRDye-650 conjugated bombesin antagonist. *World Molecular Imaging Congress: Abstract 223398* (2015)

Prof. Wolfgang Andreas WEBER, MD
Molecular Imaging and Therapy Service
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Professor of Radiology
Weill Cornell Medical Center
1275 York Avenue
New York, NY 10021
USA
Tel.: +1 212 6397373
Fax: +1 212 6397372
E-Mail: weberw@mskcc.org

Biomarker für die individualisierte Strahlentherapie

Annett LINGE,^{1,2,3} Fabian LOHAUS,^{1,2,3} Steffen LÖCK,²
Mechthild KRAUSE^{1,2,3,4} und Michael BAUMANN ML^{1,2,3,4}

Mit 5 Abbildungen

Zusammenfassung

Die Strahlentherapie hat seit mehr als 100 Jahren neben der Chirurgie eine zentrale und unverzichtbare Rolle in der Krebstherapie eingenommen. Moderne Bestrahlungsschemata und Behandlungstechniken haben in den letzten Jahrzehnten für viele Krebspatienten die Heilungschancen erheblich verbessert und Nebenwirkungen deutlich reduziert. Auch in der Zukunft werden immer präzisere Bestrahlungstechniken sowie eine schnellere Bestrahlungsplanung, die es erlaubt, Veränderungen während der Therapie kontinuierlich zu berücksichtigen, erheblich zur weiteren Anpassung der Dosisverteilung an den einzelnen Patienten und damit zur Verbesserung der Ergebnisse der Strahlentherapie beitragen. Hinzu kommen jedoch umfangreiche biologische Möglichkeiten der Individualisierung der Behandlung. Gegenwärtig wird anhand klinischer Parameter wie der Tumorentität sowie der Tumorgöße und -lokalisation für jeden Patienten die erfolgversprechendste Therapie verschrieben. Dennoch kann der Erfolg einer Krebsbehandlung von Patient zu Patient sehr verschieden sein. Eine wesentliche Ursache hierfür ist die intertumorale biologische Heterogenität. Für die biologische Individualisierung der Strahlentherapie ist daher die Entwicklung zuverlässiger, klinisch einsetzbarer Biomarker von großer Wichtigkeit. Durch die revolutionäre Entwicklung unseres tumorbiologischen Wissens und biotechnologischer Analysemöglichkeiten sowie funktioneller Bildgebungsverfahren ist ein klinischer Einsatz von Biomarkern für die Strahlentherapie bereits in den nächsten wenigen Jahren wahrscheinlich.

Für die Personalisierung und Individualisierung der Strahlentherapie sind neben der Integration strahlenbiologischen Wissens in die klinische Radioonkologie auch strukturelle Anpassungen erforderlich. Die durch die Personalisierung immer kleiner werdenden Patientengruppen pro Zentrum erfordern eine Netzwerkbildung zwischen den großen Zentren mit gemeinsamen Datenbanken und gemeinsam durchgeführten klinischen Studien. Erst durch die intensive Zusammenarbeit und das Vorhandensein von dezidierten IT-Infrastrukturen auf nationaler und mittelfristig auch auf internationaler Ebene sowie durch die Entwicklung innovativer Studiendesigns können ausreichend große Studien zur biologisch personalisierten Strahlentherapie erfolgreich durchgeführt und die Verfahren zum Nutzen der Patienten klinisch etabliert werden.

Abstract

Since more than 100 years, radiotherapy has been taken up a central and essential role in cancer therapy besides surgery. Over the last decades, modern irradiation schedules and treatment techniques have improved the chance of cancer cure for many cancer patients, and side effects have been clearly reduced. Technical developments leading to greater precision as well as faster treatment planning systems which allow individual adaptation during treatment will also in the future play an important role to further improve the outcome of radiotherapy. However, biological options will also importantly contribute to individualisation of radiotherapy. At the present time, clinical parameters such as tumour entity, tumour size or location of the tumour are taken into consideration to prescribe the most prom-

-
- 1 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, und Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Dresden.
 - 2 OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Dresden; Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden.
 - 3 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden.
 - 4 Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf, Institut für Radioonkologie, Dresden.

ising therapy for every patient. However, the success of the cancer treatment can still differ from patient to patient. Intertumoural biological heterogeneity is an underlying mechanism determining the individual response to the treatment to a large extent. For biological individualisation of radiotherapy, the development of clinical useful biomarkers are therefore of great importance. Because of the revolutionary development of our tumourbiological knowledge and of biotechnological techniques as well as functional imaging techniques, the clinical use of biomarkers for individualised radiotherapy becomes very likely within the coming years.

For personalisation and individualisation of radiotherapy, in addition to the integration of radiobiological knowledge into clinical radiooncology, adaptation of structures is mandatory. Personalised therapy results in smaller patient cohorts per centre, which in turn requires the setup of networks between large treatment centres with joint databases and jointly conducted clinical trials. Very close collaboration and the existence of decided IT-infrastructures, both nationally and in medium-term also internationally, as well as the development and validation of novel trial designs are required for the successful conduction of clinical trials with a sufficient number of patients for biological personalised radiotherapy and to establish the new methods in favour of the patients.

1. Die heutige Strahlentherapie und ihre klinische Rolle bei der Krebsbehandlung

Die Strahlentherapie hat seit mehr als 100 Jahren neben der Chirurgie eine zentrale und unverzichtbare Rolle in der Krebstherapie eingenommen (THARIAT et al. 2013). In den letzten Jahrzehnten ist zusätzlich die Systemtherapie, heute noch zumeist in Form der klassischen zytotoxischen Chemotherapie, zum therapeutischen Arsenal hinzugekommen (BERNIER et al. 2004). Etwa die Hälfte aller Krebspatienten erhält im Laufe ihrer Erkrankung eine Strahlentherapie (ATUN et al. 2015, BARTON et al. 2014), oft auch in Kombination mit Chemotherapeutika und/oder einer Operation. Moderne Bestrahlungsschemata und Behandlungstechniken haben in den letzten Jahrzehnten für viele Krebspatienten die Heilungschancen erheblich verbessert und Nebenwirkungen deutlich reduziert. Trotz erheblicher technologischer Fortschritte zur optimierten Strahlenbehandlung wird eine Heilung nur bei etwa 50 % der Patienten erreicht, die mit kurativem Ziel bestrahlt werden (HALPERIN et al. 2013). Gleichzeitig sind die mitbestrahlten Volumina an gesunden Geweben bei der heutigen Strahlentherapie noch größer, als es der Tumor mit eventuellen mikroskopischen Ausläufern erfordert, sodass in der Folge Normalgewebsschäden mitauftreten können (BENTZEN 2006). Sowohl technologische als auch biologische Fortschritte sind notwendig, um die Strahlentherapie weiter zu optimieren und zu individualisieren.

2. Biologische Individualisierung

Gegenwärtig werden bereits vor Beginn der Strahlentherapie viele klinische Parameter wie beispielsweise die Tumorentität, die Tumorgröße und -lokalisierung berücksichtigt, um für jeden Patienten die erfolgversprechendste Therapie zu verschreiben. Zum Beispiel ist seit langem bekannt, dass bei Lymphomen oder Seminomen eine sehr viel geringere Strahlendosis für eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle notwendig ist als zum Beispiel bei Karzinomen, die wiederum empfindlicher sind als beispielsweise Glioblastome (DEACON et al. 1984, FERTIL und MALAISE 1981). Darüber hinaus werden heute bei jedem Patienten, der in kurativer Intention behandelt wird, bildgebende Verfahren, insbesondere die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Positronenemissionstomographie (PET), bei der computergestützten Strahlentherapieplanung eingesetzt, um die Tumorkalisation in Bezug auf umliegende Normalgewebe des individuellen Patienten und zunehmend auch die Tumorbewegung in der Dosisverteilung zu berücksichtigen. Ein Beispiel ist die moderne Strahlentherapie des Prostatakarzinoms (Abb. 1).

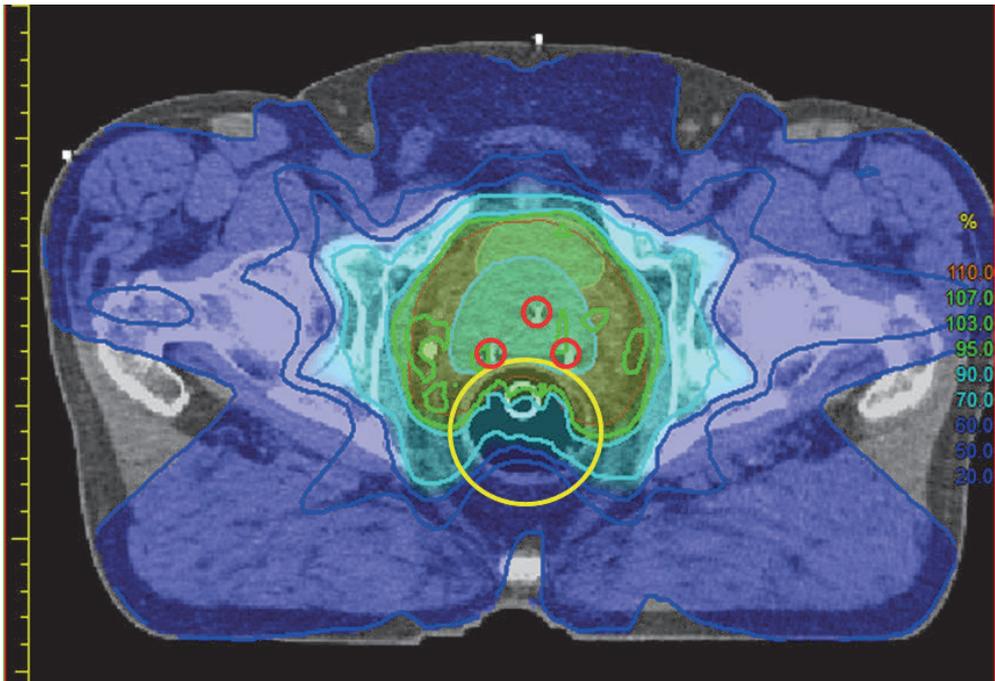


Abb. 1 Dosisverteilung der bildgeführten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Grün = Bereiche höherer Strahlendosis; blau = Bereiche niedrigerer Strahlendosis; rot = Goldmarker; gelb = Rektum, luftgefüllt mithilfe eines Rektumballons.

Die bestmögliche Normalgewebeschonung bei gleichzeitig möglicher Dosissteigerung im Zielvolumen wird hierbei durch eine akkurate Lagerung des Patienten, eine tägliche Kontrolle der Lagerung (in diesem Beispiel über Goldmarker, die vor Beginn der Strahlentherapie in die Prostata eingebracht und deren Lage täglich mittels Röntgen kontrolliert werden), sowie eine definierte und reproduzierbare Lage des Rektums (in diesem Beispiel durch Zuhilfenahme eines Rektumballons) erreicht. Mittels des Rektumballons werden das Rektum fixiert und dessen Hinterwand vom Bestrahlungsgebiet distanziert. Durch diese Optimierungen und anatomischen Individualisierungen konnten die Nebenwirkungsrate erheblich reduziert und die Heilungswahrscheinlichkeit aufgrund der erhöhten Dosis im Tumor erheblich gesteigert werden.

3. Genetische Heterogenität und strahlenbiologische Resistenzfaktoren

Dennoch kann der Erfolg einer Krebsbehandlung von Patient zu Patient sehr verschieden sein. Auch wenn eine gleichartige Form der Tumorerkrankung vorliegt, z. B. ein Kopf-Hals-Tumor exakt der gleichen Größe und Lokalisation, kann der eine Patient geheilt werden, während bei einem zweiten Patienten nach kurzer Zeit ein Rezidiv auftritt. Eine wesentliche Ursache hierfür ist die intertumorale biologische Heterogenität. Diese intertumorale Heterogenität des Tumors ist auch entscheidend für das individuelle Therapieansprechen und die vollständige Heilung (Abb. 2).

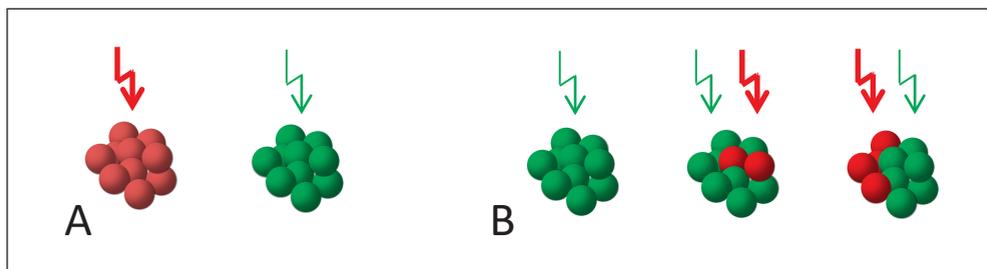


Abb. 2 (A) Intertumorale biologische Heterogenität. Der strahlenresistentere Tumor (rot) erfordert eine höhere Strahlendosis, um lokal vernichtet zu werden. (B) Intratumorale biologische Heterogenität. Innerhalb der Tumoren sind strahlenresistente Areale (rot) vorhanden, die eine höhere Dosis im Vergleich zum restlichen Tumor benötigen.

Wesentliche strahlenbiologische Resistenzfaktoren sind dabei die Zahl der rezidivfähigen Krebsstammzellen in einem Tumor, die vernichtet werden müssen, um eine dauerhafte lokale Kontrolle zu erreichen, die intrinsische Strahlensensitivität dieser Zellen, die DNA-Reparaturfähigkeit von Zellen zwischen den Fraktionen der Strahlentherapie, die Kapazität der überlebenden Krebsstammzellen, während der Pausen zwischen den Fraktionen einer mehrwöchigen Therapie den Tumor zu repopulieren (sogenannter Zeitfaktor der fraktionierten Strahlentherapie), sowie das Ausmaß der Tumorphoxie und die Reoxygenierung (WITHERS 1975, STEEL et al. 1989, YAROMINA et al. 2010, BAUMANN et al. 2008). Obwohl die Relevanz dieser Resistenzfaktoren für die Chance der Tumorheilung durch eine Strahlentherapie in präklinischen Experimenten sehr detailliert nachgewiesen wurde, gab es bis vor kurzem keine klinisch nutzbaren Tests, mit denen vor Therapiebeginn das Behandlungsergebnis für individuelle Tumoren einer Entität mit genügender Genauigkeit abgeschätzt werden konnte. Somit konnte bislang über die oben genannten klinischen Parameter hinaus keine personalisierte Verschreibung auf tumorbiologischer Basis vorgenommen werden. Die einzige Ausnahme hierzu war die Tumorgroße. Eine große Zahl von klinischen Studien belegt, dass das Tumolvolumen eng mit der lokalen Tumorkontrolle nach Strahlentherapie korreliert (BRENNER 1993, WILLNER et al. 1999, GILBERT et al. 1987). Als biologische Ursache wird angenommen, dass das Tumolvolumen ein Surrogatmarker für die Zahl von Tumorstammzellen ist (BAUMANN et al. 2008). Da durch eine Bestrahlung Tumorstammzellen exponentiell mit der Dosis abgetötet werden und die Rezidivwahrscheinlichkeit bei einzelnen überlebenden Tumorstammzellen gut mittels Poisson-Statistik beschrieben werden kann, steigt die zur Tumorkontrolle notwendige Strahlendosis (z. B. die TCD50, Tumorkontrolldosis 50 %) logarithmisch mit zunehmendem Tumolvolumen an (BAUMANN et al. 2008, MUNRO und GILBERT 1961).

4. Biomarker für die Strahlenempfindlichkeit am Beispiel von Kopf-Hals-Tumoren

Für die biologische Individualisierung der Strahlentherapie ist daher die Entwicklung zuverlässiger, klinisch einsetzbarer Biomarker von großer Wichtigkeit. Durch die revolutionäre Entwicklung unseres tumorbiologischen Wissens und biotechnologischer Analysemöglichkeiten oder biologischer Bildgebungsverfahren, ist ein klinischer Einsatz von Biomarkern für die Strahlentherapie bereits in den wenigen Jahren wahrscheinlich.

Aus aktuellen präklinischen und klinischen Studien ist bekannt, dass eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) in Kopf-Hals-Tumoren mit der Strahlenempfindlichkeit dieser Tumoren einhergeht und damit eine entscheidende Rolle für die Wahrscheinlichkeit einer lokalen Tumorkontrolle spielt. In einer präklinischen Studie konnten RIECKMANN et al. (2013) zeigen, dass HPV-positive Tumorzelllinien, etabliert aus Kopf-Hals-Tumoren, eine höhere zelluläre Strahlenempfindlichkeit aufgrund von einer geringeren DNA-Reparaturkapazität aufweisen. Aufgrund der guten Strahlensensitivität von HPV-positiven Kopf-Hals-Tumoren sind deutlich geringere Strahlendosen für die effiziente Bestrahlung notwendig als bei der Bestrahlung von HPV-negativen Tumoren. Für Patienten mit HPV-positiven Tumoren konnte eine signifikant bessere Gesamtüberlebensrate im Vergleich zu Patienten mit HPV-negativen Tumoren gezeigt werden (ANG et al. 2010, HEIDUSCHKA et al. 2015, SNIETURA et al. 2011). Eine aktuelle multizentrische Studie der Radioonkologie-Gruppe des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK-ROG) zeigt, dass HPV-positive Kopf-Hals-Tumoren hervorragend auf eine postoperative simultane Radiochemotherapie ansprechen (Abb. 3; LOHAUS et al. 2014). Insbesondere ist dieses exzellente Therapieansprechen bei Patienten mit Oropharynx Tumoren zu verzeichnen; nur vereinzelte Patienten erleiden hier ein Rezidiv. Von dieser Gruppe wird die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten somit heute vermutlich übertherapiert. Zudem konnte in dieser Patientenkohorte gezeigt werden, dass CD8⁺-tumordinfiltrierende Lymphozyten einen weiteren unabhängigen prognostischen Marker für die lokoregionäre Tumorkontrolle, die spätere Metastasierung und das Gesamtüberleben darstellen, unabhängig vom HPV-Status (BALERMPAS et al. 2016). Diese Daten indizieren zudem, dass diese tumordinfiltrierenden Lymphozyten eine Antitumoraktivität besitzen. Ein wichtiger Gesichtspunkt bei der Interpretation dieser DKTK-ROG-Studie ist, dass die Patienten postoperativ bestrahlt wurden, sodass insgesamt sehr hohe lokale Tumorkontrollraten erreicht wurden. Daher dürfen die Ergebnisse nicht unkritisch auf den Effekt einer primären Radiochemotherapie makroskopischer, HPV-positiver und -negativer, Kopf-Hals-Tumoren übertragen werden, bei denen auch bei HPV-positiven Tumoren noch eine signifikante Rate an Lokalrezidiven auftreten kann (KIMPLE und HARARI 2015). Für die postoperative Situation können allerdings direkte klinische Konsequenzen resultieren: Nach entsprechender Validierung der Ergebnisse in einer derzeit laufenden multizentrischen prospektiven DKTK-ROG-Studie soll eine schrittweise Dosisdeeskalation für die Patientengruppe mit HPV-positiven Kopf-Hals-Tumoren klinisch getestet werden, um eine nebenwirkungsärmere Strahlentherapie bei unverändert exzellenter Tumorkontrolle zu entwickeln.

Gleichermaßen ist von hoher Bedeutung, Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die äußerst strahlenresistente Tumoren aufweisen. Diese könnten von einer aggressiveren Therapie, z. B. einer Dosiserhöhung der Strahlentherapie oder einer anderen Strahlenqualität (z. B. Ionen), profitieren. Experimentelle und klinische Daten zeigen, dass eine erhöhte Krebsstammzell-dichte mit einer größeren Strahlenresistenz des Tumors einhergeht (BAUMANN et al. 2008, KIMPLE und HARARI 2015, BÜTOF et al. 2013, BRUNNER et al. 2012, KRAUSE et al. 2011). Zudem ist seit längerer Zeit bekannt, dass sauerstoffunterversorgte, sogenannte hypoxische, Krebszellen, deutlich strahlenresistenter sind. Die Bestimmung solcher biologischer Risikofaktoren ist heute durch moderne molekularbiologische Untersuchungen am diagnostischen Biopsiematerial bzw. an Operationspräparaten oder auch mittels biologischer Bildgebung möglich. Daher sind die biologischen Hochdurchsatzuntersuchungen an Tumorgewebeproben sowie die voranschreitenden Innovationen auf dem Gebiet der Bio-Bildgebung von großer Bedeutung für die Entwicklung einer biologisch individualisierten Strahlentherapie. Die Krebsstammzell-dichte kann zunehmend durch sogenannte Krebsstammzellmarker entweder immunhistochemisch

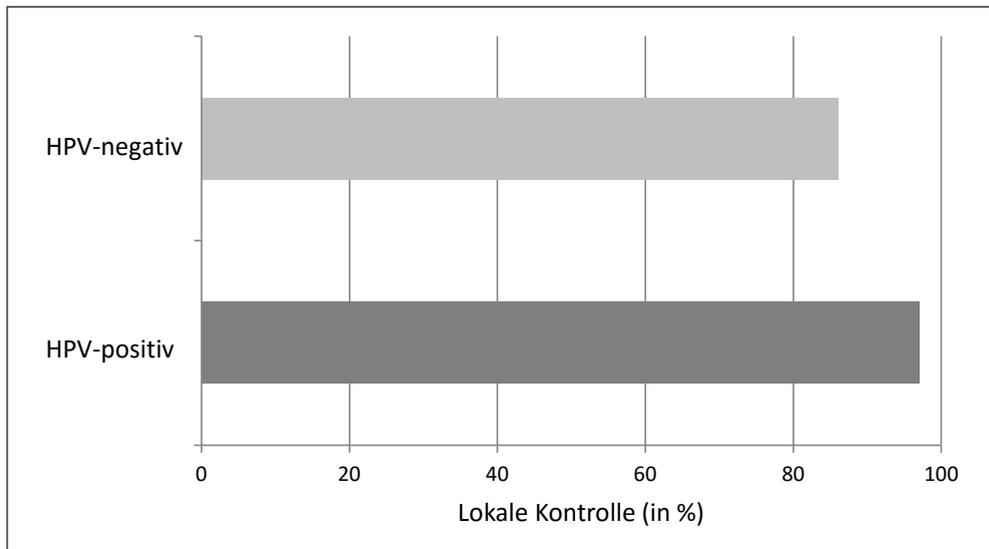


Abb. 3 Lokale Tumorkontrolle in HPV-positiven bzw. HPV-negativen Kopf-Hals-Tumoren nach postoperativer Strahlentherapie. Die HPV-positiven Tumoren sind strahlensensibler und sprechen bei gleicher Strahlendosis besser auf die Strahlentherapie an (Daten aus LOHAUS et al. 2014).

auf Proteinebene (z. B. CD44-Protein) oder auf transkriptioneller Ebene abgeschätzt werden (CD44-mRNA, DE JONG et al. 2010; diverse Marker, LINGE et al. 2016). Die Expression der Krebsstammzellmarker bietet zusammen mit dem Tumorumfang einen sehr vielversprechenden Globalmarker für die Anzahl an Krebsstammzellen in einem individuellen Tumor. Auch die Tumorphoxie kann bereits heute durch molekulare Profile an Biopsien abgeschätzt werden (HARRIS et al. 2015, TOUSTRUP et al. 2011, EUSTACE et al. 2013), prospektive Studien zum klinischen Wert dieser Profile für die Strahlentherapie laufen derzeit in mehreren Studiengruppen weltweit. Daneben können durch spezielle bildgebende Untersuchungen, z. B. einer PET/CT unter Einsatz eines [(18)F]-Fluoromisonidazol-PET-Tracers (F-MISO), hypoxische, strahlenresistente Tumorbereiche identifiziert, visualisiert und lokalisiert werden. In einer prospektiven Studie von ZIPS et al. (2012) konnte gezeigt werden, dass die F-MISO-PET/CT-Bildgebung zu frühen Zeitpunkten einer primären simultanen Radiochemotherapie (Wochen 1 und 2 nach Beginn der Strahlentherapie) einen starken prognostischen Wert für die lokoregionäre Tumorkontrolle besitzt. Entsprechend des individuellen Risikoprofils des einzelnen Patienten könnten beispielsweise sauerstoffarme, resistente Tumoreareale oder auch der gesamte Tumor, falls dieser während der initialen Therapiephase nicht reoxygeniert, mit einer höheren Strahlendosis behandelt werden (Abb. 2). Dieser Ansatz soll in einer derzeit im Genehmigungsverfahren befindlichen DKTK-Studie getestet werden.

5. Biologisch individualisierte Hochpräzisionsstrahlentherapie

Die Strahlentherapie hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte in ihrer Präzision und somit gleichzeitig in der Höhe der applizierbaren Strahlendosen gemacht. Während die al-

lerersten dokumentierten Strahlentherapien für Tumorerkrankungen Anfang des 20. Jahrhunderts nur für oberflächliche Tumoren stattfinden konnten, entwickelte sich die Technik rasch hin zu Bestrahlungen tieferliegender Tumoren zunächst mit niedrigenergetischen Röntgenstrahlen, später mit höherenergetischen Cobalt-Strahlen und Megavolt-Photonen (THARIAT et al. 2013). Die Integration der Schnittbildgebung ab den 1970er Jahren führte nach und nach dazu, dass Strahlendosen in Organen berechnet werden konnten und die Zielvolumina durch Wahl von Vielfeldertechniken immer konformaler erfasst werden konnten. Moderne Hochvolt-Photonentechniken wie die stereotaktische Bestrahlung oder die intensitätsmodulierte Bestrahlung erlauben heute eine immer bessere Schonung umliegender gesunder Gewebe bei hohen Dosen innerhalb des Tumors. Für viele Patientengruppen wird die Partikeltherapie mit Protonen oder schwereren Ionen darüber hinaus eine weitere Verbesserung der Normalgewebsschonung bringen. Diese Technik hat den physikalischen Vorteil eines sehr steilen Dosisabfalls direkt hinter dem zu bestrahlenden Zielvolumen, so dass der Anteil gesunder Gewebe, die mit mittleren und niedrigen Dosen mitbestrahlt werden, in vielen Fällen weiter reduziert werden kann (PURDY 2008). Hochpräzisionsstrahlentherapietechniken kommt eine besondere Rolle bei der personalisierten Strahlentherapie zu. Einerseits können sie bei Applikation in Patienten mit sehr guter Überlebensprognose, die möglicherweise auch Kandidaten für eine De-Eskalation der Strahlentherapie sind, helfen, die chronischen Therapienebenwirkungen so weit zu minimieren, dass eine volle Arbeitsfähigkeit bzw. Wiederherstellung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten in den allermeisten Fällen möglich ist und die Patienten somit nach der Krebstherapie wieder in den normalen (Arbeits-)Alltag integriert werden können. Zum anderen spielen sie eine entscheidende Rolle bei Patientengruppen, die mit der jetzigen Standardtherapie nur eine sehr geringe Chance auf eine dauerhafte Tumorheilung haben. Diese benötigen eine Intensivierung der Therapie, zum Beispiel durch eine Erhöhung der Strahlendosis. Da die heute applizierten Standardstrahlentherapiedosen in der Regel empirisch anhand der Strahlensensibilität umliegender gesunder Gewebe festgelegt wurden und somit auch limitiert sind, ist eine solche Dosiserhöhung aus Gründen der chronischen Toxizität nur möglich, wenn durch Anwendung von Hochpräzisionstechniken die Dosen an diesen gesunden Geweben nicht wesentlich erhöht werden (Abb. 4). Zusammenfassend bergen Hochpräzisionsstrahlentherapieverfahren ein erhebliches Potenzial bei der Weiterentwicklung der personalisierten Strahlentherapie. Die sorgfältige Identifizierung von Patientengruppen, die entweder durch eine bessere Tumorheilungsrate bei Dosisescalation oder durch geringere chronische Nebenwirkungen tatsächlich von solchen Therapien profitieren, ist eine wesentliche Aufgabe der klinischen Strahlenforschung. Neben der Verbesserung der klinischen Ergebnisse können solche Studien gleichzeitig erheblich zum effektiven Einsatz von Ressourcen beitragen.

6. Netzwerke für die Individualisierung der Strahlentherapie

Für die Personalisierung und Individualisierung der Strahlentherapie sowie deren technische Weiterentwicklung ist eine Netzwerkbildung forschender Institutionen von großer Bedeutung. Ein hervorragendes Beispiel ist hierbei das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK). Dabei handelt es sich um ein noch junges Konsortium, das im Jahre 2012 gegründet wurde und acht nationale Zentren umfasst. Es wird aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und der jeweiligen Sitzländer fi-

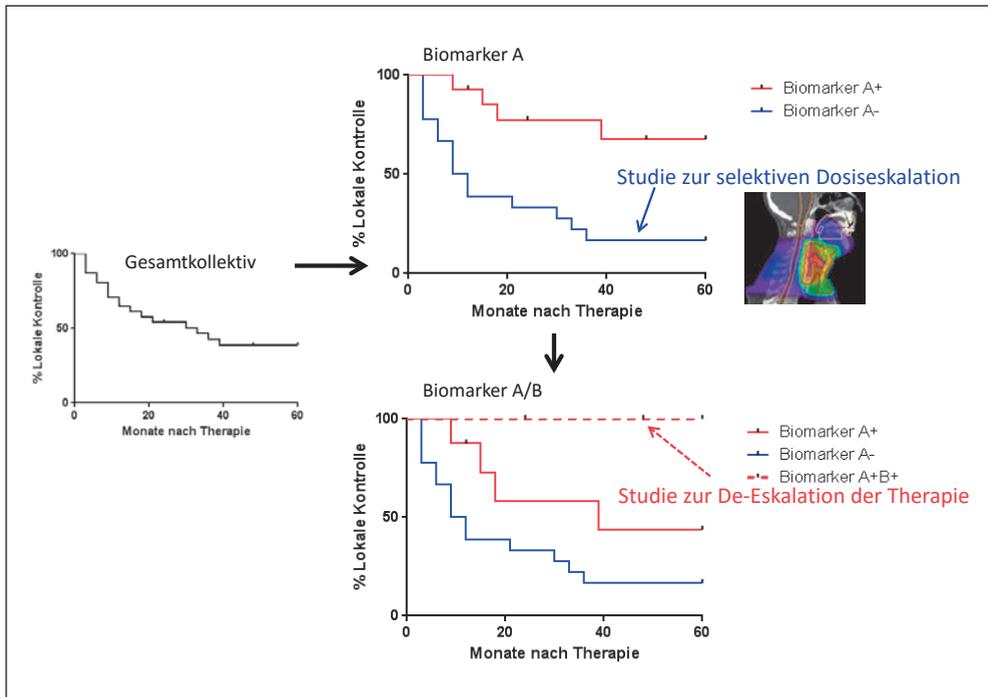


Abb. 4 Einsatz von Biomarkern für die biologisch stratifizierte Strahlentherapie. (Links) Dargestellt ist ein Patientenkollektiv, bei welchem bei Behandlung mit der heute üblichen Standardtherapie in etwa 40 % der Fälle der Tumor dauerhaft vernichtet wird, während sich bei den übrigen Patienten ein Rezidiv entwickelt. (Rechts oben) Biomarker A ist in der Lage, aus dieser Patientengruppe eine Subgruppe mit negativer Biomarker-Expression (A-, blau) zu identifizieren, bei der die allermeisten Patienten nach der heutigen Standardtherapie ein Rezidiv entwickeln. Diese Patienten wären Kandidaten für eine Studie zur Therapie-Intensivierung, zum Beispiel durch eine Erhöhung der Strahlendosis mittels Hochpräzisionstechniken. (Rechts unten) Bei gleichzeitiger Untersuchung von Biomarker A und B lässt sich zusätzlich eine Subgruppe von Patienten identifizieren, die für beide Marker positiv ist und eine Heilungsrate von ~100% nach heutiger Therapie aufweist. Diese Gruppe wäre geeignet für De-Eskalationsstudien, die im Sinne einer Reduktion der chronischen Toxizität in einer Gruppe voraussichtlich Langzeit-Überlebender ebenfalls mit Hilfe von Hochpräzisionstechniken durchgeführt werden sollten.

nanziert. Innerhalb des DKTK-Radioonkologie-Programmes arbeiten die Radioonkologen aller acht DKTK-Partnerzentren zusammen. Die gemeinsame Bearbeitung von Projekten ermöglicht zum einen Untersuchungen in deutlich größeren Patientenkohorten, die mit aktuellen Behandlungsstrategien therapiert werden. Die im Rahmen dieser multizentrischen Studien gewonnenen Ergebnisse hängen dabei weniger von einer möglichen Verzerrung durch Selektionsprozesse an einzelnen Standorten ab und sind insgesamt als valider zu werten als monoinstitutionelle Studien. Zum anderen können dabei die spezifischen Expertisen und Infrastrukturen (z. B. spezielle molekulare Untersuchungstechniken von potenziellen Biomarkern) jedes Standortes hervorragend genutzt werden. Diese Zusammenarbeit innerhalb des DKTK ist in Abbildung 5 beispielhaft dargestellt.

Weitere Vorteile der Arbeit im Konsortium bestehen in der Erhöhung der Geschwindigkeit des Voranschreitens der Projekte durch die gemeinsamen Anstrengungen, durch schnellere Patientenrekrutierung und durch Arbeitsteilung. Für solche multizentrischen Projekte ist es

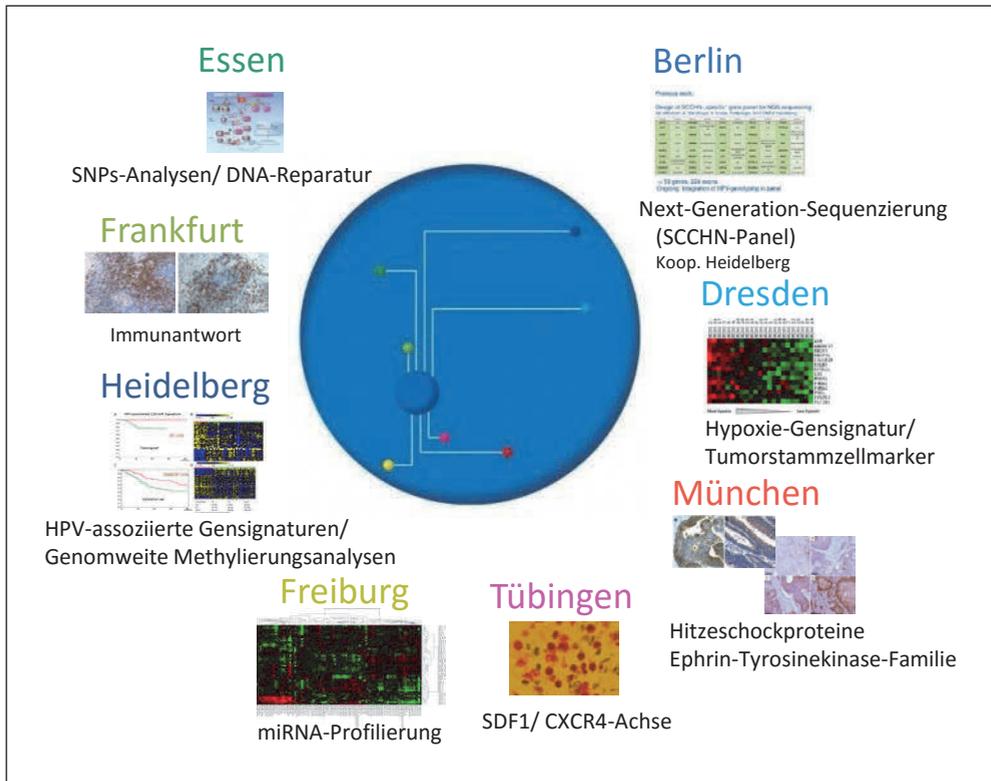


Abb. 5 Innerhalb der Radioonkologiegruppe des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK-ROG) werden Biomaterialien zentral gesammelt und aufgearbeitet. Anschließend erfolgen die Biomarker-Analysen an allen acht DKTK-Partnerstandorten, unter Nutzung der Expertise und Infrastrukturen des jeweils hierfür am besten geeigneten Standortes.

jedoch unbedingt notwendig, dass eine zentrale und standardisierte Aufbereitung des Biomaterials erfolgt. Zudem ist eine zentrale Datenbasis essentiell, die im Rahmen des DKTK mit dem Aufbau der RadPlanBio-Plattform realisiert wurde (SKRIPČAK et al. 2015). Diese internationalen Standards genügende *Open-source*-IT-Infrastruktur steht für multizentrische klinische Studien in der Radioonkologie zur Verfügung, mit dem Ziel große multizentrische Analysen einschließlich Dosis-, Orts- und Zeit-aufgelöste Untersuchungen von Ergebnissen der Strahlentherapie zu ermöglichen. Prinzipielle Nachteile von multizentrischen Studien gegenüber Studien an Einzelzentren bestehen in der deutlich komplexeren Logistik, die unter Berücksichtigung des medicolegalen Rahmens an unterschiedlichen Standorten (z. B. Ethikkommissionen) in unterschiedlichen Bundesländern (z. B. Datenschutz) stattfindet. Professionelle Studienzentren sind für die erfolgreiche Arbeit essentiell. Das Team um den Studienkoordinator sollte aus Juristen, Biologen/Pathologen, Biostatistikern, IT-Wissenschaftlern, Datenmanagern, *Study nurses* und Studienärzten bestehen. Die Planung und Durchführung insbesondere von großen multizentrischen Studien stellen somit einen erheblichen personellen und finanziellen sowie organisatorischen Aufwand dar, der jedoch durch den Erkenntnisgewinn solcher Studien zu rechtfertigen ist. Zudem wird die Nutzung von Synergien bei

der Planung und Durchführung solcher Studien mittelfristig eine kostengünstigere klinische Forschung ermöglichen. Große multizentrische Studien erfordern jedoch auch andere akademische Kooperationsstrukturen und machen entsprechende Förderungen des akademischen Nachwuchses notwendig.

Ein generelles Problem bei der zukünftigen Entwicklung von personalisierter Krebstherapie besteht in dem Erreichen einer ausreichenden Patientenzahl. Die immer bessere biologische Stratifizierung der Patienten führt mittelfristig dazu, dass nur noch eine sehr kleine Patientenkohorte pro Zentrum zur Verfügung steht, die in eine hochspezifische Studie eingebracht werden kann, da sie die erforderlichen klinischen und biologischen Eigenschaften aufweist. Diese Problematik kann ausschließlich durch die konsequente Schaffung starker Netzwerke angegangen werden. Auf nationaler Ebene bestehen neben dem DKTK (siehe oben) Studienaktivitäten der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO). Erst durch die intensive Zusammenarbeit und das Vorhandensein von dezidierten IT-Infrastrukturen und Referenzlaboratorien auf nationaler und mittelfristig auch auf internationaler Ebene sowie durch die Entwicklung und Validierung innovativer Studiendesigns können ausreichend große Studien zur biologisch personalisierten Strahlentherapie erfolgreich durchgeführt und die Verfahren zum Nutzen der Patienten klinisch etabliert werden.

Literatur

- ANG, K. K., HARRIS, J., WHEELER, R., WEBER, R., ROSENTHAL, D. I., NGUYEN-TAN, P. F., WESTRA, W. H., CHUNG, C. H., JORDAN, R. C., LU, C., KIM, H., AXELROD, R., SILVERMAN, C. C., REDMOND, K. P., and GILLISON, M. L.: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *New Engl. J. Med.* 363/1, 24–35 (2010)
- ATUN, R., JAFFRAY, D. A., BARTON, M. B., BRAY, F., BAUMANN, M., VIKRAM, B., et al.: Responding to the cancer crisis: Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol.* 16/10, 1153–1186 (2015)
- BALERMNAS, P., RODEL, F., RODEL, C., KRAUSE, M., LINGE, A., LOHAUS, F., BAUMANN, M., TINHOFER, I., BUDACH, V., GKIKI, E., STUSCHKE, M., AVLAR, M., GROSU, A. L., ABDOLLAHI, A., DEBUS, J., BAYER, C., STANGL, S., BELKA, C., PIGORSCH, S., MÜLTHOFF, G., COMBS, S. E., MÖNNICH, D., ZIPS, D., and FOKAS, E.: CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes in relation to HPV status and clinical outcome in patients with head and neck cancer after postoperative chemoradiotherapy: A multicentre study of the German cancer consortium radiation oncology group (DKTK-ROG). *Int. J. Cancer* 138/1, 171–181 (2016)
- BARTON, M. B., JACOB, S., SHAFIQ, J., WONG, K., THOMPSON, S. R., HANNA, T. P., and DELANEY, G. P.: Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. *Radiother. Oncol.* 112/1, 140–144 (2014)
- BAUMANN, M., KRAUSE, M., and HILL, R.: Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nature Rev. Cancer* 8/7, 545–554 (2008)
- BENTZEN, S. M.: Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nature Rev. Cancer* 6/9, 702–713 (2006)
- BERNIER, J., HALL, E. J., and GIACCIA, A.: Radiation oncology: a century of achievements. *Nature Rev. Cancer* 4/9, 737–747 (2004)
- BRENNER, D. J.: Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 26/1, 171–179 (1993)
- BRUNNER, T. B., KUNZ-SCHUGHART, L. A., GROSSE-GEHLING, P., and BAUMANN, M.: Cancer stem cells as a predictive factor in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 22/2, 151–174 (2012)
- BÜTOF, R., DUBROVSKA, A., and BAUMANN, M.: Clinical perspectives of cancer stem cell research in radiation oncology. *Radiother. Oncol.* 108/3, 388–396 (2013)
- DEACON, J., PECKHAM, M. J., and STEEL, G. G.: The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother. Oncol.* 2/4, 317–323 (1984)

- EUSTACE, A., MANI, N., SPAN, P. N., IRLAM, J. J., TAYLOR, J., BETTS, G. N., DENLEY, H., MILLER, C. J., HOMER, J. J., ROJAS, A. M., HOSKIN, P. J., BUFFA, F. M., HARRIS, A. L., KAANDERS, J. H., and WEST, C. M.: A 26-gene hypoxia signature predicts benefit from hypoxia-modifying therapy in laryngeal cancer but not bladder cancer. *Clin. Cancer Res.* 19/17, 4879–4888 (2013)
- FERTIL, B., and MALAISE, E. P.: Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7/5, 621–629 (1981)
- GILBERT, R. W., BIRT, D., SHULMAN, H., FREEMAN, J., JENKIN, D., MACKENZIE, R., and SMITH, C.: Correlation of tumor volume with local control in laryngeal carcinoma treated by radiotherapy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 96/5, 514–518 (1987)
- HALPERIN, E. C., WAZER, D. E., PEREZ, C. A., and BRADY, L. W.: Principles and Practice of Radiation Oncology; pp. 1–60. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998
- HARRIS, B. H., BARBERIS, A., WEST, C. M., and BUFFA, F. M.: Gene expression signatures as biomarkers of tumour hypoxia. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 27/10, 547–560 (2015)
- HEIDUSCHKA, G., GRAH, A., OBERNDORFER, F., KADLETZ, L., ALTORJAI, G., KORNEK, G., WRBA, F., THURNHER, D., and SELZER, E.: Improved survival in HPV/p16-positive oropharyngeal cancer patients treated with postoperative radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.* 191/3, 209–216 (2015)
- JONG, M. C. DE, PRAMANA, J., VAN DER WAL, J. E., LACKO, M., PEUTZ-KOOTSTRA, C. J., JONG, J. M. DE, TAKES, R. P., KAANDERS, J. H., VAN DER LAAN, B. F., WACHTERS, J., JANSEN, J. C., RASCH, C. R., VAN VELTHUYSEN, M. L., GRÉNMAN, R., HOEBERS, F. J., SCHUURING, E., VAN DEN BREKEL, M. W., and BEGG, A. C.: CD44 expression predicts local recurrence after radiotherapy in larynx cancer. *Clin. Cancer Res.* 16/21, 5329–5338 (2010)
- KIMPLE, R. J., and HARARI, P. M.: The prognostic value of HPV in head and neck cancer patients undergoing postoperative chemoradiotherapy. *Ann. Transl. Med.* 3 (Suppl. 1), S14 (2015)
- KRAUSE, M., YAROMINA, A., EICHELER, W., KOCH, U., and BAUMANN, M.: Cancer stem cells: targets and potential biomarkers for radiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 17/23, 7224–7229 (2011)
- LINGE, A., LÖCK, S., GUDZIOL, V., NOWAK, A., LOHAUS, F., NEUBECK, C. VON, et al.: Low CSC marker expression and low hypoxia identify good prognosis subgroups in HPV(-) HNSCC after postoperative radiochemotherapy: a multicenter study of the DKTK-ROG. *Clin. Cancer Res.* (2016)
- LOHAUS, F., LINGE, A., TINHOFER, I., BUDACH, V., GKIKI, E., STUSCHKE, M., BALERMPAS, P., RÖDEL, C., AVLAR, M., GROSU, A. L., ABDOLLAHI, A., DEBUS, J., BAYER, C., BELKA, C., PIGORSCH, S., COMBS, S. E., MÖNNICH, D., ZIPS, D., NEUBECK, C. VON, BARETTON, G. B., LÖCK, S., THAMES, H. D., KRAUSE, M., BAUMANN, M., for the DKTK-ROG: HPV16 DNA status is a strong prognosticator of loco-regional control after postoperative radiochemotherapy of locally advanced oropharyngeal carcinoma: results from a multicentre explorative study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). *Radiother. Oncol.* 113/3, 317–323 (2014)
- MUNRO, T. R., and GILBERT, C. W.: The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells. *Br. J. Radiol.* 34, 246–251 (1961)
- PURDY, J. A.: Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Phys.* 95/5, 666–676 (2008)
- RIECKMANN, T., TRIBIUS, S., GROB, T. J., MEYER, F., BUSCH, C. J., PETERSEN, C., DIKOMEY, E., and KRIEGS, M.: HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity. *Radiother. Oncol.* 107/2, 242–246 (2013)
- SKRIPCAK, T., JUST, U., SIMON, M., BÜTTNER, D., LÜHR, A., BAUMANN, M., et al.: Towards distributed conduction of large scale studies in radiation therapy and oncology: open source system integration approach. *IEEE J. Biomed. Health Inform.*; doi: 10.1109/JBHI.2015.2450833 (2015)
- SNIETURA, M., PIGLOWSKI, W., JAWORSKA, M., MUCHA-MALECKA, A., WOZNIAK, G., LANGE, D., JAWORSKA, M., MUCHA-MALECKA, A., WOZNIAK, G., LANGE, D., and SUWINSKI, R.: Impact of HPV infection on the clinical outcome of p-CAIR trial in head and neck cancer. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 268/5, 721–726 (2011)
- STEEL, G. G., McMILLAN, T. J., and PEACOCK, J. H.: The 5Rs of radiobiology. *Int. J. Radiat. Biol.* 56/6, 1045–1048 (1989)
- THARIAT, J., HANNOUN-LEVI, J. M., SUN MYINT, A., VUONG, T., and GERARD, J. P.: Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 10/1, 52–60 (2013)
- TOUSTRUP, K., SORENSEN, B. S., NORDSMARK, M., BUSK, M., WIUF, C., ALSNER, J., and OVERGAARD, J.: Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Cancer Res.* 71/17, 5923–5931 (2011)
- WILLNER, J., BAIER, K., PFREUNDNER, L., and FLENTJE, M.: Tumor volume and local control in primary radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol.* 38/8, 1025–1030 (1999)

- WITHERS, H. R.: Cell cycle redistribution as a factor in multifraction irradiation. *Radiology* 114/1, 199–202 (1975)
- YAROMINA, A., THAMES, H., ZHOU, X., HERING, S., EICHELER, W., DORFLER, A., LEICHTNER, T., ZIPS, D., and BAUMANN, M.: Radiobiological hypoxia, histological parameters of tumour microenvironment and local tumour control after fractionated irradiation. *Radiother. Oncol.* 96/1, 116–122 (2010)
- ZIPS, D., ZOPHEL, K., ABOLMAALI, N., PERRIN, R., ABRAMYUK, A., HAASE, R., APPOLD, S., STEINBACH, J., KOTZERKE, J., and BAUMANN, M.: Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiother. Oncol.* 105/1, 21–28 (2012)

Prof. Dr. med. Michael BAUMANN
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie und OncoRay –
Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie
Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 351 4582095
Fax: +49 351 4585716
E-Mail: Michael.Baumann@uniklinikum-dresden.de

Schlussfolgerungen

- (1.) Das Zusammenspiel diagnostischer und therapeutischer Verfahren der Strahlenmedizin ist seit jeher auf die individuelle Behandlung jedes Patienten abgestellt. Diese hat Vorrang vor nicht individualisierten Therapieansätzen. Mit den in diesem Band aufgezeigten neuen Entwicklungen der Bildgebung sowie der Therapieverfahren wird diese Individualisierung noch wesentlich weiter getrieben werden müssen und können.
- (2.) In der Krebsmedizin ist die Behandlung mit ionisierenden Strahlen neben der Operation der für Heilung und Lebensverlängerung wichtigste Ansatz und rangiert in der Gesamtheit weit vor der Behandlung mit Pharmaka. Fortschritte sind allerdings in der Kombination zwischen den einzelnen Therapieverfahren zu erwarten.
- (3.) Die Beiträge dieses Bandes machen deutlich, dass die in der Öffentlichkeit vor allem wahrgenommene Weiterentwicklung der apparativen Ausstattung, die im Wesentlichen der Industrie und ihrer engen Kooperation mit der Medizin gutzuschreiben ist, nur einen Teilaspekt bei der Bewältigung der aktuellen Herausforderungen darstellt. Die Erfolge der Strahlenmedizin gründen nicht weniger auf Ergebnissen der Grundlagenforschung bzw. deren Translation.
- (4.) Für die Zukunft der Stellung der Strahlenmedizin in Deutschland wird es darauf ankommen, neben der Förderung der Grundlagenforschung auch die bestehenden rechtlichen und regulatorischen Hemmnisse bei der Translation, speziell auch der Durchführung von klinischen Studien mit strahlenmedizinischen Verfahren, auszuräumen.

Protocollum Academiae Caesareo Leopoldinae Naturae Curiosorum

Edition der Chronik der Kaiserlich-Leopoldinischen Akademie der Naturforscher

Acta Historica Leopoldina Nr. 60

Herausgegeben von Benno PARTHIER (Halle/Saale)

Bearbeitet von Uwe MÜLLER (Schweinfurt), Danny WEBER (Halle/Saale)
und Wieland BERG (Halle/Saale)

(2013, 459 Seiten, 190 Faksimiles, 2 Tabellen, 28,95 Euro, ISBN: 978-3-8047-3079-3)

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, die auf eine mehrere Jahrhunderte überspannende Geschichte zurückblicken kann, hat das Glück, dass sie trotz aller historischen Wechselfälle über umfangreiche Dokumente verfügt, die ein eindrucksvolles Bild von den ersten Jahren und Jahrzehnten ihrer Existenz zeichnen. Zu diesen Quellen im Archiv der Leopoldina gehört das *Protocollum Academiae Caesareo-Leopoldinae Naturae Curiosorum*. Es wurde vom IV. Präsidenten der Leopoldina, Lucas SCHROECK, im Jahre 1694 begonnen und berichtet chronikartig über wichtige Begebenheiten im Leben der Akademie von 1652 bis 1780. Für den Historiker stellt das *Protocollum* – im Verbund mit dem Verzeichnis der Mitglieder der Akademie, der *Matrikel*, und den überlieferten Briefen – die bedeutsamste Quelle zur Frühgeschichte der Akademie dar. Die Leopoldina von heute kann gerade als Nationale Akademie der Wissenschaften bei ihrer wissenschaftsbasierten Beratung von Politik und Öffentlichkeit an die im *Protocollum* niedergelegten, leitenden Intentionen ihrer Gründergeneration anknüpfen.



ISSN: 0369-5034

ISBN: 978-3-8047-3512-5