



Die Zukunft der medizinischen Bildgebung

Dank bildgebender Verfahren lassen sich Krankheiten künftig früher erkennen als je zuvor: Infrarotsysteme spüren Gewebe- und Zellanomalien auf, Bluttests weisen geringste Mengen an Krebsproteinen nach, und neue Verfahren schlagen in Zukunft bereits bei den ersten Anzeichen einer Alzheimer-Erkrankung Alarm. Auch die Entwicklung neuer Medikamente wird beschleunigt.

Während einer Brustkrebs-Operation: In der hellen Reflexion des Parabolspiegels sind weder der kleine Tumor noch die umliegenden Lymphknoten genau zu sehen. Dank der vorhergegangenen Untersuchung im Magnetresonanztomographen (MRT) kennt die Chirurgin zwar die exakte Lage des Tumors, aber sie weiß nicht, ob und wenn ja, welcher

der 30 umliegenden Lymphknoten befallen ist. Sie injiziert daher eine fluoreszierende Flüssigkeit direkt in den Tumor und verfolgt mit einem neuen Bildgebungsverfahren namens FLARE den Weg, den sich die Flüssigkeit ins umliegende Gewebe – und damit auch in die Lymphknoten – bahnt. Bei FLARE (Fluorescence-Assisted Resection and Exploration, fluoreszenzunterstützte

Resektion und Untersuchung) werden dank einer Software von Siemens Corporate Research (SCR) die Infrarotsignale aus der fluoreszierenden Substanz mit den Bilddaten des Operationsgebietes kombiniert. Ein Farbmonitor zeigt in Echtzeit das fusionierte Bild: Der Tumor leuchtet hell, ebenso der von ihm wegführende Drainageweg, der direkt in einem benachbarten Lymph-

knoten endet. Dieser unter der Haut liegende Drainageweg wäre mit anderen Methoden nicht aufzufinden gewesen. Sollten sich Krebszellen vom Primärtumor ausgebreitet haben, so wären sie genau hier entlang gewandert.

Um auf Nummer sicher zu gehen, entfernt die Chirurgen deshalb sowohl den Tumor als auch den höchstwahrscheinlich befallenen Lymphknoten. Auf diese Weise lassen sich also Krebsherde zu einem sehr frühen Zeitpunkt entdecken und beseitigen. Der Brustkrebs-

Zweck bereits mit Kollegen des Beckman Laser Institute der University of California in Irvine, USA, eine neue Software-Plattform für die Bilder, die ein kleiner mobiler Laser erzeugt. Dieses Handgerät funktioniert wie ein Ultraschallwandler – nur mit Licht statt mit Schall. Das Gerät wird direkt auf der Brust aufgesetzt, wo es Licht verschiedener Wellenlängen abstrahlt und die diffuse Reflexion spektral analysiert. „Dadurch können physiologische Parameter wie die Oxyhämoglobin- und Deoxyhämoglobin-

müssen neue mit Infrarotlicht nachweisbare Substanzen entwickelt werden, die Tumorzellen markieren.“

Es wird mindestens noch fünf Jahre dauern, diese Ziele zu erreichen. Dennoch wagt John Frangioni bereits den nächsten Schritt: die Entwicklung eines völlig neuartigen automatisierten Mikroskops, bei dem die Bildgebung des nahen Infrarots (NIR) mit dem Goldstandard der Pathologie kombiniert wird: der Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Dieses Färbeverfahren wird von histopathologischen Labors zur Bestimmung von Gewebeeigenschaften genutzt. Was die Pathologen dabei erfahren, verbessert die Betreuung von Patienten nach Operationen.

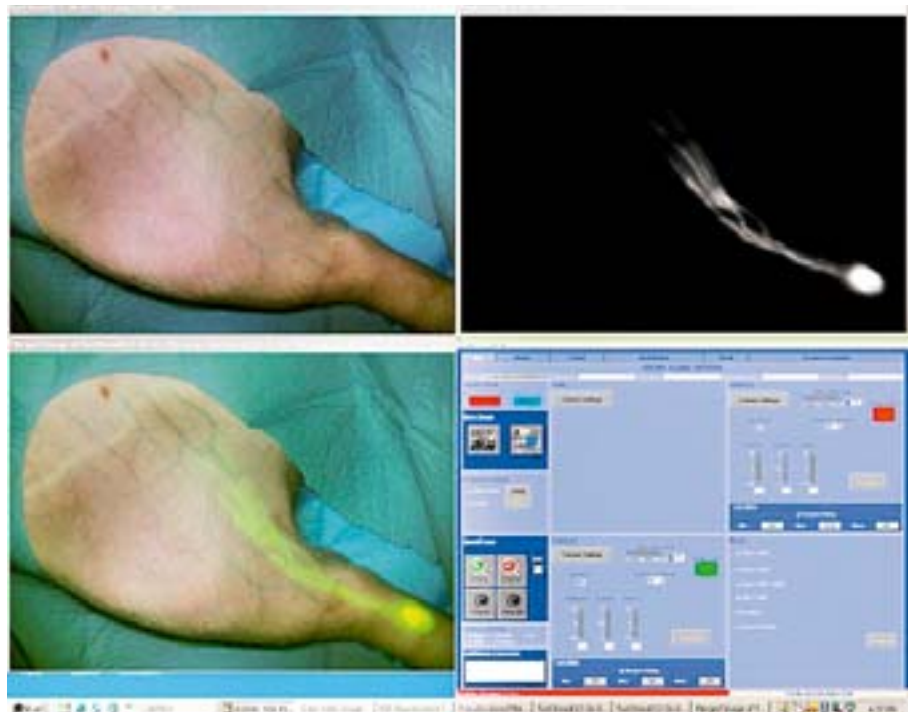
Optische Verfahren können Veränderungen aufspüren, lange bevor ein Chirurg etwas erkennen würde.

patientin bleiben spätere größere chirurgische Eingriffe erspart.

Diese erstmals im Juli 2008 am Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) in Boston durchgeführte Operation markiert den Beginn der klinischen Anwendung von FLARE, einem von Prof. John V. Frangioni (S.91) entwickelten Verfahren zur Erkennung so genannter Sentinel-Lymphknoten – das sind jene, in die der Tumor direkt Flüssigkeit abgibt; in ihnen befinden sich daher höchstwahrscheinlich auch Krebszellen. FLARE ist eine der ersten Anwendungen der optischen Bildgebung – besonders geeignet für die Pathologie hautnahen Gewebe. „Die optische Bildgebung im Allgemeinen und FLARE im Besonderen können Krebszellen exakt lokalisieren, bevor sie in weiter entfernt liegende Gewebe streuen“, sagt Frangioni. Dadurch ließe sich auch die Dauer von Operationen stark verkürzen. „Da eine Minute im OP zwischen 40 und 50 US-Dollar kostet, bedeutet das erhebliche Einsparungen“, erklärt der Mediziner.

Viele weitere Einsatzgebiete. Wie Frangioni, so betonen auch Dr. Fred Azar und Dr. Ali Khamene von SCR, dass der Nachweis von Sentinel-Lymphknoten erst der Anfang ist. „Mit optischen Systemen kann man eine Vielzahl physiologischer Prozesse, die auf eine Krebserkrankung hindeuten, näher untersuchen“, sagt Khamene. „So lassen sich damit etwa Veränderungen in der Sauerstoffsättigung sowie in der Hämoglobin- und Wasserkonzentration in den Geweben erkennen – und zwar lange bevor einem Chirurgen anatomische oder strukturelle Veränderungen auffallen.“

Mit In-vivo-Verfahren zur optischen Bildgebung könnten Ärzte auch innerhalb von Stunden erkennen, wie ein Tumor auf ein neues Medikament reagiert. Dadurch ließe sich die Behandlung von Patienten beschleunigen und individualisieren, würde also preiswerter und effektiver. SCR-Forscher entwickeln zu diesem



Unsichtbares sichtbar machen: FLARE kombiniert Infrarotlicht mit sichtbarem Licht und zeigt so die Verbindungswege zwischen einem Primärtumor und benachbarten Lymphknoten – hier bei einem Schwein.

Konzentration sowie der Wasser- und der Lipidgehalt bestimmt werden“, sagt Azar. „Dadurch erhalten wir ein direktes Feedback über die Reaktion eines Tumors auf die Chemotherapie.“

Das Ende der Biopsie? Doch optische Verfahren sind natürlich auch kein Allheilmittel. Da sie auf Licht basieren, ist ihr Einsatz derzeit auf Anwendungen an der Hautoberfläche oder im freigelegten Operationsbereich beschränkt. „Die Herausforderung besteht also darin, die Instrumente für die optische Bildgebung so zu verkleinern, dass sie auch in der Endoskopie, etwa vom Dickdarm oder den Bronchien, eingesetzt werden können“ sagt Frangioni. „Gleichzeitig

Frangionis automatisiertes Mikroskop kann zum Beispiel Prostatagewebe in 1000 je fünf Mikrometer dünne Scheibchen schneiden, diese dann mit einer im NIR-Bereich fluoreszierenden Markersubstanz einfärben und die Schnitte mit einer Auflösung von einem Mikrometer bei verschiedenen Wellenlängen scannen. Die Bildverarbeitungsfunktionen des Geräts sollen künftig von einer einzigartigen Software-Plattform gesteuert werden, an deren Entwicklung Azar und Khamene vom SCR arbeiten. „Damit werden wir die mikroskopischen In-vitro-Daten und die makroskopischen In-vivo-Daten gemeinsam analysieren können“, sagt Azar. Sämtliche Daten einer pathologischen Probe wür-

den zusammengefasst und mit den entsprechenden 3D-MRT-Daten fusioniert, so dass die exakte räumliche Lage der verschiedenen Typen von Krebszellen erkennbar wird – etwas, das bisher unmöglich war. Azar: „Damit werden wir über ein einzigartiges Instrument für die Risikoanalyse bei der Nachsorge verfügen.“

Dank der von Siemens stammenden Algorithmen lernender Systeme, die am BIDMC getestet werden, könnte mit dem neuen Mikroskop „die Erkennung und Klassifizierung von Tumorzellen sehr zuverlässig automatisiert werden“, meint Azar. „Das würde die Früherkennung von Krebszellen wesentlich verbessern, denn kein Pathologie-Labor verfügt über die Ressourcen, um Biopsieproben und Strukturen, die nur ein wenig verdächtig aussehen, umfassend zu ana-

lysierten.“ Außerdem könnten damit auch bisher verborgene Muster und Gewebeformationen, die in MRT-Bildern stecken, erforscht werden. Laut Frangioni und Azar könnte man damit künftig möglicherweise Krebszellen allein durch MRT-Aufnahmen – also ohne Biopsie – bereits im Frühstadium entdecken. Könnte dies der Einstieg in die virtuelle Pathologie sein? „Durchaus“, sagt Azar.

Mit Hilfe spezifischer Biomarker können Pharmafirmen schneller die Wirksamkeit von Medikamenten belegen.

lysierten.“ Außerdem könnten damit auch bisher verborgene Muster und Gewebeformationen, die in MRT-Bildern stecken, erforscht werden. Laut Frangioni und Azar könnte man damit künftig möglicherweise Krebszellen allein durch MRT-Aufnahmen – also ohne Biopsie – bereits im Frühstadium entdecken. Könnte dies der Einstieg in die virtuelle Pathologie sein? „Durchaus“, sagt Azar.

Winzige Früherkennungssysteme. Darüber hinaus wird noch eine ganze Reihe weiterer Strategien entwickelt, um Erkrankungen früher zu erkennen. So unterstützt Siemens Prof. Ralph Weissleder, den Leiter des Center for Molecular Imaging Research (CMIR) am Massachusetts General Hospital in Boston (*Pictures of the Future*, Frühjahr 2007, S.74), dabei, das ultimative Früherkennungssystem für Krankheiten zu entwickeln: ein Labor von Stecknadelkopfgröße, das in den Körper injiziert werden und permanent nach Biomarkern suchen soll, die auf Krebs, Arteriosklerose und andere Krankheiten hinweisen. „Wir arbeiten an der Entwicklung implantierbarer Biosensoren, die ein ganzes Spektrum von Biomarkern erkennen“, sagt Weissleder. „Sie wären wie ein Alarmsystem in unserem Körper.“

Ein solches System soll künftig Biomarker identifizieren und über Funk den Benutzer informieren. „Ein Bluttest könnte dann das Vorhandensein des jeweiligen Biomarkers bestätigen. Ein mit der Krankheit assoziiertes Protein könnte sequenziert und kopiert werden; davon würden dann monoklonale Antikörper produziert, und diese ließen sich für den Transport spezieller Substanzen nutzen – zuerst, um den

sich entwickelnden Tumor sichtbar zu machen und ihn dann letztlich zu zerstören“, erklärt Dr. Christian P. Schultz von der Siemens-Division Molecular Imaging, der für die strategische Zusammenarbeit mit dem CMIR verantwortlich ist. Die angesprochenen Substanzen könnten etwa Eisenoxid-Nanopartikel sein, die man im MRT-Bild sieht, oder Stoffe wie Fluor-18, die sich durch PET-Untersuchungen – also die Positronenemissions-Tomographie – nachweisen lassen, oder auch fluoreszierende Moleküle für optische Verfahren. „Wir haben also drei Nachweismethoden, die sich nahtlos ergänzen“, führt Weissleder aus. „Jede dieser Technologien wird für bestimmte Anwendungen ihre Nische finden, und bei manchen Patienten werden alle drei Verfahren zum Einsatz kommen.“

Bluttest für Krebs. Ehe solche Biomarker jedoch durch ein futuristisches implantierbares Labor oder einen Bluttest nachgewiesen werden können, müssen sie erst einmal entwickelt werden. Hier kommt Oncogene Science aus Cambridge, Massachusetts, ins Spiel, eine zu Siemens Healthcare Diagnostics gehörende Einrichtung. Das Labor hat sich bereits als Erfinder eines patentierten, von der US-Arzneimittelbehörde FDA genehmigten Bluttests einen Namen gemacht – dem einzigen, der bisher den Gehalt an HER-2/neu-Proteinen im Blut bestimmen kann. Ein erhöhter Wert weist auf aggressive Brustkrebsgeschwüre hin, denn HER-2/neu scheint eine Schlüsselrolle bei der Vervielfältigung von Tumorzellen zu spielen. Ursprünglich war das Einsatzgebiet des HER-2/neu-Tests auf das Erkennen von metastatischem Brustkrebs beschränkt. Mittlerweile hat er sich jedoch auch als klinisch nützlich bei der Entdeckung von Primärkarzinomen erwiesen. In dieser frühen Phase der Tumorentwicklung werden wesentlich weniger Anteile des Proteins an das Blut abgegeben.

Wegen der wachsenden Bedeutung von HER-2/neu als Biomarker für Brustkrebs – und künftig wohl auch für andere wichtige Krebsarten – zeigen Pharmafirmen zunehmendes Interesse an einer Zusammenarbeit mit Siemens bei der Erprobung neuer Medikamente. Dr. Walter P. Carney, Leiter von Oncogene Science, erklärt: „Wir mussten nicht Versuche an tausenden Patientinnen durchführen, um eine rein statistische Basis für die Wirksamkeit von Medikamenten zur Behandlung von Brustkrebs zu erhalten. Stattdessen konnten wir mit zwei HER-2/neu-spezifischen Krebsmedikamenten

nachweisen, dass Frauen, deren HER-2/neu-Spiegel in Reaktion auf eine Medikation um über 20 Prozent sinkt, gut auf das Medikament reagieren. Diese Erkenntnis ist wichtig, denn sie bedeutet, dass die Pharmaindustrie mithilfe der von uns entwickelten Methode schneller und mit weniger Probanden eine Zulassung ihrer Medikamente erreichen kann.“

Durch die Entwicklung von Tests, die Aufschluss darüber geben, ob eine bestimmte Medikation bei einem bestimmten Patienten wirkt, könnte sich für Siemens der gewaltige neue Markt der Begleitdiagnostik erschließen. „In diesem Bereich verschmelzen Elemente der Diagnostik und der Therapie“, sagt Dr. Lance Ladic, bei SCR zuständig für die strategischen Entwicklungen im Gesundheitswesen. „Grundgedanke ist, vor der Verschreibung eines Medikaments zunächst einen diagnostischen Test durchzuführen, um festzustellen, ob der Patient auf das Medikament anspricht. Das wäre für Siemens ein potenzieller Wachstumsmarkt, über den sich auch die Tür zum Pharmamarkt öffnet, dessen Jahresumsatz derzeit weltweit über 600 Milliarden US-Dollar beträgt.“ Für die Patienten bringt die Begleitdiagnostik eine Optimierung der Therapie und die Verringerung unerwünschter Nebenwirkungen, die laut dem Journal of the American Medical Association allein in den USA pro Jahr 100.000 Todesfälle und mehr als zwei Millionen Krankenhauseinweisungen verursachen. Dadurch entstehen dem Gesundheitssystem Kosten von über 100 Milliarden Dollar.

Zielgenaue Medikamente. Die neuen Entwicklungen können auch helfen, künftige Behandlungen individueller zu machen. „Wir möchten eine Integration von zirkulierenden Biomarkern, Biomarkern für die Bildgebung und individualisierten therapeutischen Medikamenten erreichen“, sagt Carney. „So erwarten wir etwa, dass sich der HER-2/neu-Test vom jetzigen Monitoring-Test zur Früherkennung von Rückfällen bei Krebserkrankungen zu einem Werkzeug der In-vivo-Erkennung entwickelt. Auf dieser Basis sollen dann Medikationen entwickelt werden, bei denen gezielt ein vom Rezeptor HER-2/neu abgeleiteter monoklonaler Antikörper gegen jene Tumorzellen eingesetzt wird, die ihn ursprünglich produziert hatten. Wir glauben, dass sich Siemens zu einem Vorreiter auf dem Gebiet der individualisierten Medizin entwickeln kann – Basis hierfür sind die Verfahren, mit denen zum richtigen Zeitpunkt die richtige Diagnose gestellt werden kann.“

Das klingt wie eine ferne Vision. Doch Forscher der Biomarker-Forschungseinrichtung von Siemens in Los Angeles haben bereits einen PET-basierten Biomarker entwickelt, der

sich an besonders bösartige Tumore bindet und sie sichtbar macht. Dadurch können sie deutlich früher als mit anderen Methoden erkannt werden. Die Substanz basiert auf demselben Biomarker, der bei einem Bluttest zum Einsatz kommt, der von Walter Carneys Gruppe in Cambridge entwickelt wurde. „Dieser Bluttest und der damit verbundene Biomarker für die Bilddarstellung sind wichtig, denn sie können gezielt für ein Protein eingesetzt werden, das alle aggressiven Krebsarten gemeinsam haben“, erklärt Dr. Hartmuth Kolb, Vice President von Siemens Molecular Imaging Biomarker Research.

Kolbs Labor ist auf die Entwicklung von Substanzen für die PET-basierte Bilddarstellung

erkenntnis von Krebs und die Überwachung der Reaktionen auf eine Therapie unterstützt werden“, sagt Kolb. Mittlerweile zeigen auch einige Pharmafirmen Interesse an FLT, um es zur Bewertung neuer Krebsmedikationen einzusetzen.

Darüber hinaus gehört das kalifornische Biomarker-Forschungslabor von Siemens auch auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung zu den führenden Einrichtungen. „Wir arbeiten an der Entwicklung von PET-Biomarkern zum Erkennen von Alzheimer“, erläutert Kolb. „Hier geht es

den Zellen. Ein Hindernis für die Forschungsarbeiten ist allerdings die Heterogenität bei der Bildgebung, bei Datenformaten ebenso wie bei der Software. Das gilt insbesondere für den wichtigen Übergang von Tiermodellen zu Versuchen am Menschen. Forscher unter Leitung von Gianluca Paladini haben daher im Rahmen des Imaging Architectures Program am SCR – einem Programm der National Institutes of Health der USA – das so genannte XIP (Extensible Imaging Platform) entwickelt. Dabei handelt es sich

XIP, die neue Plattform für Bilddaten, beschleunigt Analysen und verkürzt die Entwicklung von Medikamenten.



Universum von Bildern: Siemens-Forscher um Gianluca Paladini und Daphne Yu haben XIP entwickelt – mit dieser Software-Plattform lassen sich erstmals beliebige Bilder analysieren, unabhängig von ihrer Quelle.

spezialisiert. Derzeit erforscht sein Team Strategien zum Erkennen von Zellproliferationen, wie sie für alle malignen Krebsarten typisch sind. Eine solche Strategie besteht etwa darin, das Positronen emittierende Radioisotop Fluor-18 (F18) an Thymidin – einen Baustein der DNS – anzuhängen, wodurch F18-Fluorthymidin (FLT) entsteht. Diese Substanz wird dann injiziert und über eine PET-Untersuchung im Körper lokalisiert. Wegen ihrer schnellen Zellteilung synthetisieren Tumorzellen wesentlich mehr DNS als normale Zellen. Deshalb reichert sich hier bevorzugt radioaktiv markiertes FLT an. Die Folge: Auf einer PET-Darstellung ist der maligne Tumor als heller Fleck zu erkennen. „Damit soll die Früh-

erkenntnis der Krankheit und um den objektiven Vergleich neuer therapeutischer Substanzen.“ Nach Kolbs Überzeugung wird die Medizin in zehn bis fünfzehn Jahren über Möglichkeiten zur Eindämmung der Alzheimer-Krankheit verfügen: „Man wird Medikamente entwickeln, deren Wirksamkeit sich für den einzelnen Patienten mit PET-Untersuchungen sicherstellen lässt. Wir benötigen jedoch noch einen Frühwarntest, um die Krankheit zu erkennen, bevor sie irreversible Hirnschäden verursacht“.

Plattform für Bilder aller Art. Der Schwerpunkt bei der Diagnostik von Krankheiten verlagert sich zunehmend von den Organen zu

um eine offene Plattform, mit der erstmals eine standardisierte Basis zur Analyse von Bildern jeglichen Ursprungs zur Verfügung steht – egal ob es sich um eine zelluläre, eine histopathologische, eine vorklinische oder eine traditionelle radiologische Darstellung handelt.

Voraussetzung für die Entwicklung von XIP ist eine neue, modulare Architektur für Bild darstellungs-Software, mit deren Hilfe tausende Module zu Anwendungsprogrammen oder ganzen Arbeitsabläufen zusammengefasst werden können. Dadurch wird auch die Integration und Korrelation von Daten der mikroskopischen (in vitro) und der makroskopischen (in vivo) Bild darstellung ermöglicht – eine von Siemens entwickelte und patentierte Technologie für die Bild darstellung. XIP ist mit dem internationalen DICOM-Standard (Digital Imaging and Communication in Medicine) kompatibel und ermöglicht Forschern und Ärzten „eine mühelose Integration von Bildern unterschiedlichster Anwendungen und Entwicklungsumgebungen“, erläutert Paladini.

„Mit der Einführung von XIP ändert sich die Situation in der Tat grundlegend“, ergänzt Frank Sauer, der Leiter der Abteilung für Bildgebung und Visualisierung bei SCR. „Mit einer solchen offenen, standardisierten Umgebung für die Bildgebung kann ein Pharmaunternehmen beispielsweise mit einem neuen, noch in der Versuchsphase befindlichen Medikament zugleich auch ein entsprechendes Plug-in-Softwaremodell anbieten. Damit können dann alle im Rahmen der Erprobung des Medikaments erstellten Bilder analysiert werden, unabhängig davon, ob es sich um eine PET- oder eine MRT-, eine optische Darstellung oder eine Abbildung aus einer anderen Quelle handelt. Das macht die Analysen wesentlich schneller und verkürzt die Entwicklungsdauer von Medikamenten. Auch die Früherkennung von Krankheiten wird auf diese Weise wirkungsvoll unterstützt.“

■ Arthur F. Pease