Prof. Dr. Michael Baumann, Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

Mit Molekülen und Maschinen gegen den Krebs

Dresdner Forscher bringen die Strahlenbehandlung auf Zukunftsniveau

Sie kennen keine Grenzen im Kampf gegen den Krebs. Am Zentrum für Innovationskompetenz OncoRay in Dresden arbeiten Mediziner, Biologen und Physiker zusammen. Ihre Vernetzung geht über Fach- und Institutsgrenzen hinaus. Die Technische Universität Dresden, das Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und das Forschungszentrum Dresden-Rossendorf sind enge Partner. Inzwischen reichen ihre Kooperationen bis nach Dänemark, Großbritannien und Kanada. „Krebsforschung ist eine Menschheitsaufgabe", meint Michael Baumann, Professor für Strahlentherapie und Radioonkologie und Sprecher von OncoRay. „Statt zu konkurrieren, suchen wir gemeinsam nach Lösungen." In nur sechs Jahren haben die Dresdner Wissenschaftler neue vielversprechende Methoden für die Strahlenbehandlung von Krebspatienten gefunden. Damit helfen sie Betroffenen – und erhalten internationale Anerkennung.

Von Anfang an haben sich die Dresdner Forscher an der Weltspitze orientiert. Als sie 2003 eine Strategie für „OncoRay" entwickeln sollten, organisierten sie internationale Workshops. Sie luden hochrangige Krebsforscher aus der ganzen Welt nach Sachsen ein, um sich auszutauschen; nicht nur über die Wissenschaft, sondern auch über ihr Konzept für OncoRay. Auf diese Weise konnten sie Ideen konkretisieren und überarbeiten. Die Veranstaltungen waren bereits an den Forschungsthemen des künftigen Innovationszentrums orientiert: Strahlentherapie, Hochtechnologie und Molekularbiologie. Zukunftsgerichtete Wissenschaft braucht aber auch guten Nachwuchs. Das haben die Dresdner früh erkannt. Deshalb war einer der internationalen Strategie-Workshops allein dem Thema Lehre gewidmet. Damit bewiesen die Wissenschaftler Weitblick, und ihr Plan führte zum Erfolg. 2004 wurde die Förderung von OncoRay bewilligt und 2009 um weitere fünf Jahre verlängert.

Entscheidend für die positive Entwicklung von OncoRay ist auch der Standort. Dresden bietet für die Krebsforschung beste Bedingungen. Schon vor dem Start von OncoRay, im Jahre 2003, wurde das Universitäts KrebsCentrum (UCC) gegründet. Neben der Behandlung von Patienten wird hier auch Forschung betrieben. Über 50 Gruppen des Uniklinikums, der Medizinischen Fakultät, der Technischen Universität und aus den Partnerinstituten, dem Forschungszentrum Dresden-Rossendorf und dem Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, kooperieren im UCC. Das sind ideale Voraussetzungen für die Arbeit eines Zentrums für Innovationskompetenz. Bei OncoRay führen die Wissenschaftler die Bündelung ihrer Kompetenzen nun weiter fort.

Forschung und Lehre als Einheit

„Schon während der Strategiephase hatten die geladenen internationalen Experten dazu geraten, große Anstrengungen für qualifizierten Nachwuchs zu unternehmen“, erinnert sich Professor Baumann. „Deshalb ist es unser Ziel, Top-Leute nach Dresden zu holen und sie hier auszubilden.“ Aber es gibt noch einen Grund für die Ausbildungsorientierung bei OncoRay: In Deutschland und Europa herrscht großer Mangel an Medizinphysikern, Strahlenbiologen und qualifizierten Onkologen. Ohne neue Ausbildungsmöglichkeiten könnten die Patienten künftig nicht mehr adäquat behandelt werden. Eine der Ursachen für den Nachwuchsmangel ist das schlechte Image von Berufen wie dem des Medizinphysikers. Sie gelten als „Hilfsarbeiter“ für klinische Ärzte. Mit attraktiven Forschungsprojekten will OncoRay das Ansehen des Berufes steigern und helfen, den Fachkräftemangel zu beheben. So hat Professor Wolfgang Enghardt, Medizinphysiker im OncoRay-Team federführend den Masterstudiengang „Medical Radiation Sciences“ ins Leben gerufen. Die Ausbildung umfasst Physik, Medizin und Strahlenbiologie. „Medizinphysiker müssen wissen, was der Therapeut oder der Diagnostiker bei der Anwendung von ionisierender Strahlung tut“, erklärt Enghardt. „Insofern bildet dieser Masterstudiengang eine gewisse Klammer für die verschiedenen Disziplinen.“

Hochpräzisions-Strahlentherapie am Linearbeschleuniger mit modernster Innenraum- Computertomografie.

Der Mediziner Professor Nils Cordes, Leiter der Forschungsgruppe „Molekulare und Zelluläre Radiobiologie“, ist gemeinsam mit seiner Kollegin, Professor Leoni Kunz-Schughart, mit der Etablierung eines weiteren Ausbildungsangebots bei OncoRay beschäftigt. Ab dem Wintersemester 2011 soll der Masterstudiengang Strahlenbiologie angeboten werden. „Es gibt in Deutschland keine Einrichtung, die gezielt in Richtung Strahlenbiologie für die Medizin ausbildet“, meint Michael Baumann. „Das wollen wir hier etablieren, weil das eine hervorragende Ergänzung zur Ausbildung der Medizinphysiker ist.“ Zusammen mit den Doktoranden der OncoRay Postgraduate School, die 2005 gegründet wurde, können dann 70–80 junge Leute hier studieren. Damit wäre OncoRay der größte Ausbildungsstandort auf diesem Gebiet in Europa. „Auf diese Weise können Netzwerke geschaffen werden mit Leuten, die in Dresden ausgebildet wurden und dann international tätig werden“, freut sich Professor Baumann. Schon jetzt lernen und arbeiten hier 15 Studenten aus der ganzen Welt. Bereits während ihrer Ausbildung profitieren die jungen Wissenschaftler von den internationalen Kooperationen bei OncoRay. So gibt es zwischen der Universität Oxford und Dresden einen regelmäßigen Austausch von Dozenten und Studenten.

Technologie plus Biologie – eine wirksame Waffe gegen gefährliche Tumoren

Viele junge Wissenschaftler zieht es nach Dresden, weil bei OncoRay spannende, zukunftsorientierte Forschung betrieben wird. Der Kern dieser Forschung liegt in der Verbindung von Medizin, Hightech und Molekularbiologie. Künftig sollen die Patienten mit lasererzeugten Präzisionsstrahlen behandelt werden, kombiniert mit molekularen Medikamenten. Diese Medikamente sind so etwas wie biologische Schützenhilfe für die Strahlentherapie. Bei Krebspatienten verursachen bestimmte Moleküle im Körper eine Resistenz gegen Strahlenbehandlung und Chemotherapie. Diese

Erforschung von Substanzen, die Krebszellen empfindlicher für Bestrahlung machen.

Moleküle will die OncoRay-Forschungsgruppe „Molekulare und Zelluläre Radiobiologie“ identifizieren und ausschalten. Das Ausschalten funktioniert theoretisch ganz einfach: „Wenn das Moleküle sind, die auf der Oberfläche sitzen, dann kann man Antikörper geben. Diese blockieren die Moleküle und verhindern, dass die Tumorzellen überlebensfördernde Signale erhalten“, erklärt Arbeitsgruppenleiter Professor Cordes. Die Wissenschaftler haben diese Methode schon in Zellkulturmodellen und bei Tieren angewendet. Ihre Versuche waren so erfolgreich, dass Cordes davon ausgeht, für ein bestimmtes Molekül in naher Zukunft eine Therapie auf die Beine stellen zu können: „Es geht um ein Oberflächenmolekül, das den Tumorzellen ermöglicht, sich an das umgebende Gewebe anzuheften. Wenn man dieses Molekül hemmt, schaffen die Tumorzellen das nicht mehr und werden dadurch deutlich strahlenempfindlicher.“ Offenbar könnte das ein guter Ansatz für die Behandlung veschiedener Tumoren sein. Die Gruppe hat das Ausschalten des Moleküls in Tumorzellen der Kopf- und Hals-Region sowie der Bauchspeicheldrüse getestet. Überall funktionierte es.

Langfristig wollen die Wissenschaftler Medikamente entwickeln, die das Tumorgewebe empfindlicher und normales Gewebe unempfindlicher gegen Strahlen machen. Wenn diese Medikamente künftig während einer Strahlentherapie verabreicht würden, könnten mehr Patienten geheilt werden.

Ein weiteres Ziel der Forscher ist die biologische Individualisierung der Therapie, denn mit der Diagnose Krebs sind mehrere hundert Krankheiten verbunden. Diese unterschiedlichen Krebsarten variieren von Patient zu Patient. Kann das Wachstum von Tumoren in einem bestimmten Stadium bei dem einen Patienten gestoppt werden, funktioniert das bei dem anderen nicht. Diese Unterschiede werden zunehmend durch die Untersuchung der Gene und mit modernen bildgebenden Verfahren bekannt. Zukünftig ist es wichtig, jede Therapie auf den Patienten individuell abzustimmen.

Dabei hilft die so genannte PET-CT-Methode. PET bedeutet Positronen-Emissions-Tomographie, mit CT ist die Computertomographie gemeint. Dem Patienten wird eine schwach radioaktive Substanz gespritzt, zum Beispiel Zucker. Damit werden biochemische Prozesse im Körper sichtbar gemacht. Da die Tumoren einen stärkeren Stoffwechsel haben und mehr Zucker verbrauchen, leuchten sie heller. Sie sind auf diese Weise also sehr gut erkennbar, lassen sich allerdings durch die geringe Auflösung nicht genau lokalisieren. Dies wird durch die Computer-

tomographie ausgeglichen. Sie bildet die Anatomie besonders deutlich ab. Werden die Bilder beider Verfahren am Computer zusammengefügt, zeigen die PET-CT-Aufnahmen, wo und in welcher Größe Tumoren im Körper wachsen und welche Stoffwechselaktivität sie haben. Mit Hilfe der PET-CT-Untersuchung können neuerdings auch andere Stoffwechselwege im Körper erkannt werden, zum Beispiel wird damit der Sauerstoffgehalt eines Tumors sichtbar gemacht. Eine Information, die für die erfolgreiche Bekämpfung der Geschwulst sehr wichtig ist. Ganz im Gegensatz zu normalen Körperzellen kommen Krebszellen mit sehr wenig Sauerstoff aus. Diese Tatsache verhindert jedoch, dass eine Strahlen- oder Chemotherapie erfolgreich ist. Wenn die Mediziner schon vor der Behandlung wissen, ob und wo wenig Sauerstoff vorhanden ist, können sie die Therapie entsprechend anpassen und haben größere Chancen, den Tumor zu vernichten.

Die Schwierigkeit bei der Bestrahlung besteht darin, dass die Strahlendosis im Tumor platziert und das umliegende gesunde Gewebe nicht zerstört wird. Da Röntgenstrahlen den ganzen Körper durchdringen können, wird der Tumor in einer Art Kreuzfeuertechnik von mehreren Seiten unter Beschuss genommen. Das Dosismaximum soll nur das bösartige Gewächs treffen. Schwierig wird es allerdings, wenn es sich zum Beispiel um ein Lungenkarzinom handelt. Denn durch die Atmung bewegt sich auch der Tumor ständig. Bisher wurde das Bestrahlungsfeld so groß

In Dresden entsteht das neue nationale Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie. Die Bauarbeiten beginnen voraussichtlich im Frühjahr 2011.

gehalten, dass sich das Krebsgeschwür immer darin befindet. Dabei wird jedoch viel gesundes Gewebe ringsherum geschädigt. Bei OncoRay sind Methoden entwickelt worden, um das zu vermeiden. „Wir beobachten die Atembewegung des Patienten und sind dann in der Lage, das Bestrahlungsgerät so zu steuern, dass es nur dann eingeschaltet wird, wenn der Tumor in einer bestimmten Position ist. Das erfordert aber, dass vor der Bestrahlung, bei der Diagnose des Tumors, mithilfe der CT und PET die Bewegungszustände des Tumors erfasst werden“, erläutert Professor Wolfgang Enghardt, der Medizinphysiker des OncoRay-Teams.

Laser revolutionieren die Strahlentherapie

Mittlerweile werden Krebspatienten nicht nur mit konventionellen Röntgenstrahlen therapiert, sondern bei einigen Erkrankungen auch mit Protonen- und Ionenstrahlen, die aus elektrisch geladenen Teilchen bestehen. Der Vorteil dieser Strahlen ist, dass ihre maximale Dosis tiefer im Gewebe abgegeben wird. Bei Röntgenstrahlen nimmt die Strahlendosis nach nur drei Zentimetern durch die Streuung bereits ab. Hochenergetische Ionenstrahlen hingegen können so gesteuert werden, dass sie ihre volle Wirkung erst in 30 Zentimetern Tiefe entfalten. Und es gibt noch einen Vorteil: „Die Strahlen bleiben in Abhängigkeit von ihrer Energie in einer ganz bestimmten Tiefe im Gewebe einfach stecken“, erläutert Wolfgang Enghardt. „Das ist so, als ob Sie mit einem Luftgewehr ein Projektil in einen Sandsack schießen. Bei der Bestrahlung ist das natürlich günstig, um das gesunde Gewebe zu schonen.“

Obwohl die meisten Krebspatienten auch künftig mit Röntgenstrahlung therapiert werden, sind Protonen- und Ionenstrahlen für kompliziert zu behandelnde Tumoren eine wichtige Alternative, allerdings auch eine sehr kostenintensive. Die Geräte zur Erzeugung dieser Strahlen sind ausgesprochen teuer, deshalb suchen die Dresdner Wissenschaftler nach Alternativen. Dafür kooperieren sie seit 2007 mit Jenaer Physikern in dem gemeinsamen Projekt „onCOOPtics“, einer Verknüpfung des Zentrums für Innovationskompetenz ultraoptics in Jena und OncoRay in Dresden. Das Verbundprojekt arbeitet intensiv an der Erzeugung therapeutischer Protonen- und Ionenstrahlen. „Seit wenigen Jahren gibt es eine neue Technologie, mit der diese Strahlen auch durch Laser erzeugt werden können. Da sind wir eines der führenden Projekte weltweit“, berichtet Professor Baumann nicht ohne Stolz. Die Jenaer Forscher befassen sich mit den laserphysikalischen Grundlagen der Technologie. Damit die Protonen- und Ionenstrahlen weit genug ins Ge-

webe eindringen können, ist eine Energie von mehr als 200 Megaelektronenvolt notwendig. Der Hochleistungslaser in Jena beschleunigt die Protonen und Ionen auf 10 bis 12 Megaelektronenvolt. Hier besteht also noch großer Forschungsbedarf. Doch die Aussichten für eine künftige Anwendung der Lasertechnologie sind vielversprechend. Schließlich steht in Jena der beste Hochleistungslaser Europas mit dem größten Potential für die Strahlentherapie.

Während in Jena die Technik weiterentwickelt wird, kümmern sich die Dresdner Forscher um die physikalische und biologische Charakterisierung sowie die medizinische Anwendung der durch Laser erzeugten Strahlen. Diese haben ganz andere Eigenschaften als konventionell beschleunigte Protonenstrahlen. „Da kommen sehr viele Protonen in extrem kurzer Zeit angesaust, in Femtosekunden, das sind 10^{-15} Sekunden“, erklärt Medizinphysiker Enghardt. „Und wir sind uns nicht sicher, ob solche Strahlen eine andere biologische Wirkung aufweisen als die konventionell beschleunigten Strahlen.“ Deshalb entwickelten die Forscher ein weltweit einzigartiges System, mit dem die laserbeschleunigten Strahlen richtig dosiert werden können. In Zellexperimenten konnten sie dieses System bereits erfolgreich testen und haben keine Änderung der biologischen Wirksamkeit feststellen können. OncoRay-Sprecher Michael Baumann ist optimistisch: „Wir wollen einen Durchbruch erreichen und diese Technologie in den nächsten zehn bis 15 Jahren auch für die Klinik zur Verfügung stellen.“

Ein außergewöhnliches Haus für visionäre Technologien

Um das zu schaffen, will OncoRay völlig neue klinische Strahlentherapiegeräte auf Laserbasis entwickeln. Durch die enge Kooperation mit dem Forschungszentrum Dresden-Rossendorf und der Friedrich-Schiller-Universität Jena ist das kein utopisches Ziel. So werden am Rossendorfer Institut für Strahlungsphysik Detektoren entwickelt, die man sowohl für bildgebende Verfahren einsetzen kann, als auch für laserbeschleunigte Strahlen. „Die Vorstellung ist, dass das Nachfolgemodell des großen Lasers, den unsere Jenaer Kollegen zurzeit haben, in Rossendorf entwickelt wird“, erklärt Enghardt. Diese neue Lasertechnik soll kleiner, leistungsstärker und kostengünstiger sein. Damit wäre sie für medizinische Zwecke besser geeignet.

Um solche Geräte bauen und für den klinischen Betrieb testen zu können, plant OncoRay ein neues Gebäude direkt am Medizinischen Campus des Dresdner Uniklinikums. Das Konzept dafür haben die Wissenschaftler 2008 bei der sächsischen Landesexzellenzinitiative eingereicht – mit Erfolg. Der Freistaat hat für den Bau des Gebäudes und damit verbundenen Forschungsprojekten mehr als 26 Millionen Euro zur Verfügung gestellt. In diesem Herbst startet das ehrgeizige Vorhaben.

Dass eine Hochtechnologieplattform für patientenorientierte Forschung auf einem medizinischen Campus entsteht, ist einmalig auf der Welt. „Die Konzentration der Expertise auf dem Gelände des Universitätsklinikums kommt vor allem den Patienten zugute, deren Versorgung dann an einer zentralen Stelle möglich ist“, unterstreicht der wissenschaftliche Direktor des Forschungszentrums Dresden-Rossendorf, Prof. Roland Sauerbrey. Schon die Gestaltung des Gebäudes ist innovativ. Hier sind klinische Strukturen integriert, die anwendungsorientierte Forschung in enger Zusammenarbeit mit der Industrie ermöglichen. Damit eröffnen sich auch neue Möglichkeiten des Austausches mit dem engsten wissenschaft-

Flüssigszintillator mit optischer Linse und Kamera.

lichen Partner von OncoRay, dem Deutschen Krebsforschungszentrum und der Universität in Heidelberg. Erst letztes Jahr ist dort das Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum eröffnet worden. Während OncoRay auf die klinischen Erfahrungen der Heidelberger mit der Protonen- und Ionentherapie zugreifen kann, werden die Heidelberger Forscher die Technologie der neuen Generation in Dresden mit nutzen.

Für die Entwicklung des Wissenschaftsstandorts Dresden wird das neue Forschungsgebäude von großer Bedeutung sein. OncoRay ist eine tragende Säule des Universitäts KrebsCentrums (UCC), in dem interdisziplinäre Aktivitäten der Krebsforschung wie die Immunologie und die Entwicklung neuer Medikamente gebündelt sind. Damit ist Dresden auf dem besten Weg, sich auf diesem Gebiet international einen Namen zu machen. Die Entwicklung neuer Technologien für die Krebsbehandlung bringt aber nicht nur wissenschaftliches Ansehen, sondern ist eine große Chance für die Menschen in der Region. „Dresden baut mit dem Zentrum seine hervorragende Position in der patientennahen Forschung aus“, meint Prof. Michael Albrecht, Medizinischer Vorstand des Dresdner Universitätsklinikums. „Davon profitieren die Menschen aus Ostsachsen als Erste. Ihnen werden die hier entwickelten innovativen Strahlentherapieverfahren zugänglich gemacht.“ Die Erforschung neuer Bestrahlungstechnologien soll aber auch über die Region hinaus Wirkung zeigen. OncoRay hat sich nicht allein in der strategischen Phase an internationaler Spitzenforschung orientiert. Bis heute bestehen enge Verbindungen in alle Welt, nach Dänemark, Großbritannien, Polen, die USA und Kanada. „Am Ende wird es darum gehen, eine Technologie zu entwickeln, die irgendwann weltweit in den Krankenhäusern zur Verfügung steht“, erklärt Michael Baumann das Ziel von OncoRay. Zusammen mit seinem Team will er dieser Vision in den nächsten fünf Jahren ein ganzes Stück näher kommen.