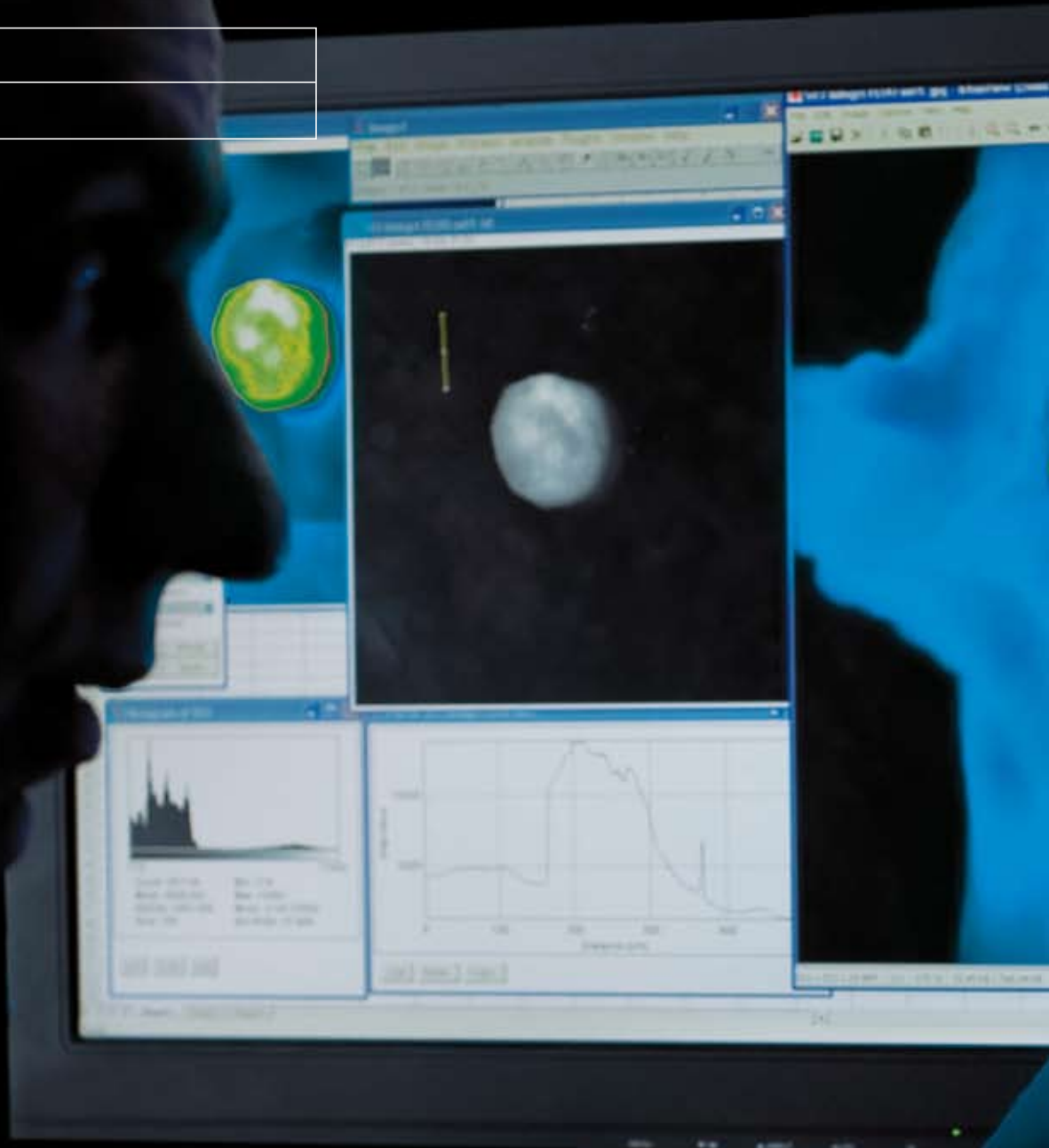


Link

www.cbi.ei.tum.de



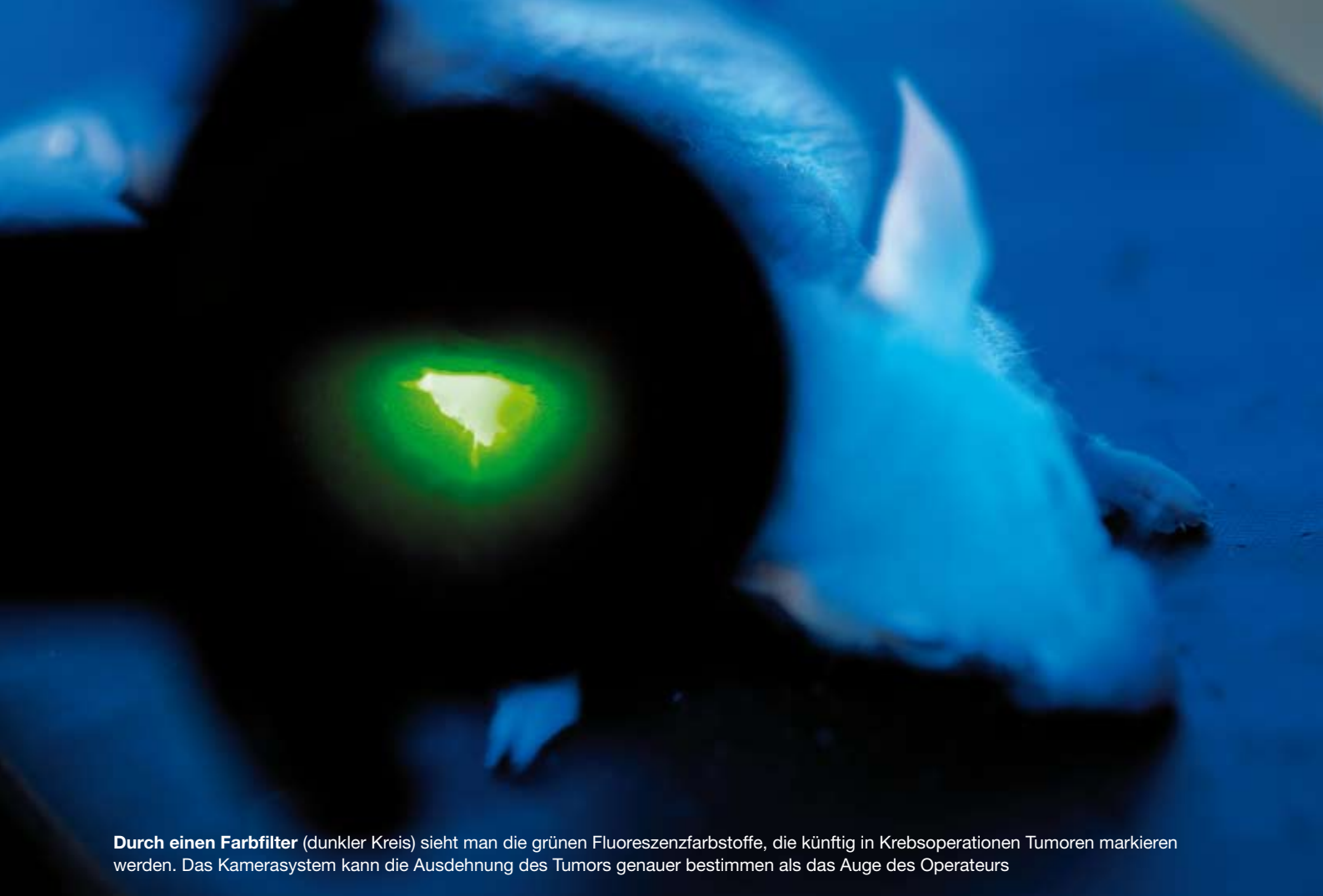
Der Physiker George Themelis testet an einer krebserkrankten Maus ein neues Kamerasystem, mit dem während einer Operation die exakte Ausdehnung von Tumoren (grün) bestimmt werden kann

Foto: Kurt Bauer



Den Tumor ans Licht gebracht

Mit Laserlicht bringen Forscher von TUM und Helmholtz Zentrum Tumoren zum Leuchten – auch Geschwulste, die zentimetertief im Gewebe verborgen sind. Dem Team gelingt es sogar, ein Echo von Laserblitzen zu hören



Durch einen Farbfilter (dunkler Kreis) sieht man die grünen Fluoreszenzfarbstoffe, die künftig in Krebsoperationen Tumoren markieren werden. Das Kamerasystem kann die Ausdehnung des Tumors genauer bestimmen als das Auge des Operateurs



Wer sich eine helle Lichtquelle – wie zum Beispiel einen Laser - an den Finger hält, kann sehen, dass Gewebe in begrenztem Ausmaß durchlässig für Licht ist

Die Spannung im Labor des TUM-Klinikums rechts der Isar ist mit Händen zu greifen. Vier Menschen beugen sich über einen Tisch, die Gesichter hochkonzentriert. Auf dem Tisch eine Maus, über ihr eine Kamera, an Metallstäben verschraubt, Kabel, Schläuche, eine Steckerleiste. Daneben zwei Computerbildschirme mit Tastaturen. Die Maus liegt in tiefem Narkose-Schlaf, die Nagezähne lugen durch das leicht geöffnete Mäulchen, fast erwartet man ein Schnarchen.

„Keine Hektik, nehmt Euch Zeit“, sagt Laborleiter George Themelis zu seinen beiden Kolleginnen. „Setzt die Spritzen erstmal nur an. Ihr müsst den Farbstoff exakt gleichzeitig injizieren.“ Wendy Kelder, Ärztin, und Claudia Mayerhofer, chemisch-technische Assistentin, pieksen in jeweils ein Mäusebein. Themelis zieht ein mattschwarzes Tuch über den Aufbau mit der Kamera. „Ist der Laser an, Thanos?“, fragt er den Doktoranden Athanasios Sarantopoulos. „Ja.“ – „Dann mach' bitte das Deckenlicht aus.“

Nur noch wenig Helligkeit sickert durch die Jalousien. Themelis klickt auf einen der beiden Bildschirme, der schwache Schatten der Maus erscheint. „Noch eine Minute... 30 Sekunden... zehn... drei, zwei, eins, jetzt!“ Auf dem Umriss der Maus entstehen zwei winzige helle Flecken, die langsam wachsen. Wendy Kelder deutet auf den Bauch der Maus: „Ich glaube, ich sehe auch hier etwas.“ Die Spannung in dem dunklen Raum löst sich langsam. George Themelis ist zufrieden: „Das hat gut funktioniert.“

Den Tumor sichtbar machen

20 Minuten später gibt es Espresso im Nebenraum, eine kurze Nachbesprechung des Teams. „In diesem Experiment wollten wir testen, wie sich der Farbstoff im Körper der narkotisierten Maus verteilt und ob wir das fluoreszente Leuchten mit unserem Kamerasystem verfolgen können“, erklärt Themelis. Wendy Kelder, eine niederländische Chirurgin und Gastwissenschaftlerin in Themelis' Labor, ergänzt: „Wir haben einen Farbstoff gespritzt, den wir normalerweise während Brustkrebsoperationen verwenden, um die Lymphknoten blau anzufärben und damit für das bloße Auge besser sichtbar zu machen.“ Die an den Tumor angrenzenden Lymphknoten werden gefärbt und entfernt, weil sich Krebszellen häufig über das Lymphgefäßsystem verbreiten und dabei in den Lymphknoten hängen bleiben. Ob und in welchen Lymphknoten tatsächlich Krebszellen sitzen, kann allerdings erst nach der Operation festgestellt werden.

Denn hierfür müssen im Pathologie-Labor Dünnschnitte des Gewebes untersucht werden. Die Dünnschnitte werden mit chemischen Substanzen oder Antikörpern

markiert, an die fluoreszierende Farbstoffe gebunden sind. Wenn ein Laserstrahl die Farbstoffe zum Leuchten bringt, kann die charakteristische Biomolekül-Ausstattung des Tumors bestimmt werden. Allerdings sind gleichzeitig mehrere Markierungen in unterschiedlichen Farben nötig, denn bislang gibt es noch keine Substanz, die ausschließlich entartetes Gewebe zum Leuchten bringt und gesundes im Dunkeln lässt. Ein weiteres Problem stellt die natürliche Fluoreszenz einiger Gewebetypen dar: Eine solche Autofluoreszenz kann zu falschen Eindrücken führen.

Mobile Handkamera für den Chirurgen

Doch wenn Themelis' Tests weiterhin erfolgreich verlaufen, wird das neue Kamerasystem diese Probleme lösen: Es kann gleichzeitig viele Farben erkennen und rechnet den Einfluss der Autofluoreszenz heraus. Außerdem berücksichtigt es, wie stark das reflektierte Laserlicht durch verschiedene Gewebe gefiltert wird. Das Kamerasystem wird zusätzlich in eine Handkamera umgebaut werden, die der Chirurg während der Operation benutzt. Er kann nun erkennen, wie weit er schneiden muss, um einerseits den Tumor komplett zu entfernen und andererseits nicht zu viel gesundes Gewebe herauszunehmen. Lymphknoten könnten so geschont werden. Und auch der Sicherheitsrand rund um den Tumor ließe sich auf ein Minimum beschränken – ein unschätzbare Vorteil etwa bei der Operation von Hirntumoren. Schon bald wollen die Forscher das System erstmals bei Operationen an Patienten erproben. Bis dahin sind noch eine ganze Reihe von Tests mit neuen Linsen und Änderungen am Aufbau des Kamerasystems nötig.

Mit Licht ins Gewebe schauen

Ortswechsel: Das Helmholtz Zentrum München in Neuherberg. In einem lang gestreckten Gebäude 200 Meter hinter dem Sicherheitszaun liegt eines der beiden Büros von George Themelis' Chef: Vasilis Ntziachristos. Der 39-jährige Grieche wirkt ruhig, fast gemütlich: Jeans, dicker blauer Wollpullover, gestutzter Vollbart, freundliches Lächeln. Doch durch seine Forschungen hat der heutige Inhaber des Lehrstuhls für biologische Bildgebung der TU München und Direktor des Helmholtz-Instituts für biologische und medizinische Bildgebung in eben dieser Bildgebung eine ganze Reihe kleiner Revolutionen angezettelt. Seine 45 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus Mathematik, Physik, Chemie, Ingenieurwesen, Biologie und Medizin arbeiten nicht nur an Kamera-Computersystemen für Krebsoperationen. Es gelingt ihnen sogar, mit Licht mehrere Zentimeter tief in Körpergewebe hineinzusehen, mit den Reflexionen dreidimensionale Bilder zu erzeugen und eine Art Licht- ▶

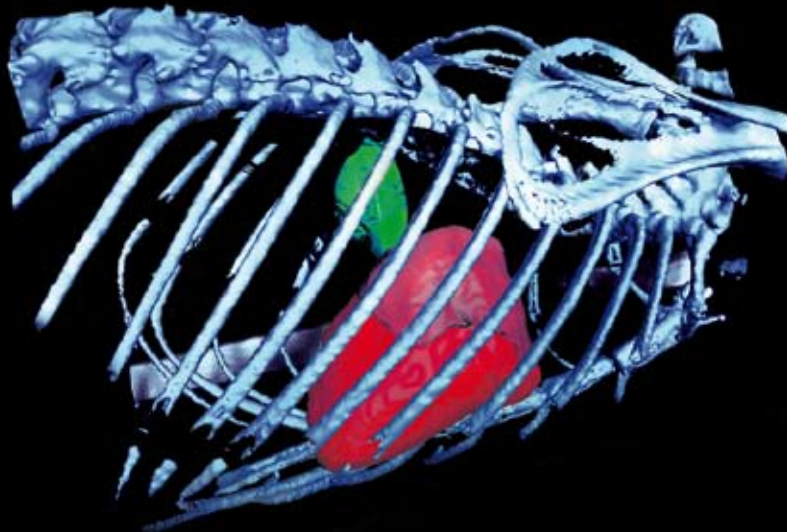


Bild: Ntziachristos

Die Licht-Tomographie kann eine lebende Maus vollkommen durchleuchten und damit das Wachstum eines Lungenkrebstumors (grün) an ein und derselben Maus verfolgen. Bald könnte die Technologie die Entwicklung von Krebsmedikamenten beschleunigen (rot: Herz)

Echo zu hören, das einmal in der Diagnose von Arterienverkalkungen in Herzkranzgefäßen eine Rolle spielen könnte.

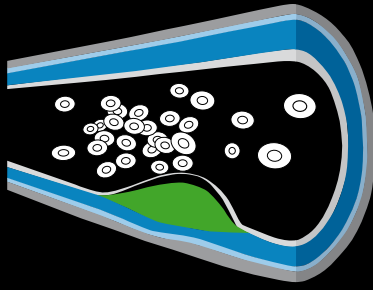
Aussagekräftige Bilder für die Diagnose

Mit Licht in Gewebe hineinsehen, um 3-D-Bilder zu erzeugen? Das war bislang den Röntgenstrahlen der Computertomographie oder den Magnetfeldern der Kernspintomographie vorbehalten. „Wenn Sie Ihre Fingerspitze vor eine helle Lampe halten, können Sie sehen, dass Gewebe lichtdurchlässig ist. Licht kann einige Zentimeter tief in Gewebe eindringen“, erläutert Vasilis Ntziachristos. „Die Schwierigkeit liegt allerdings darin, aus den Lichtreflexionen aussagekräftige Bilder zu gewinnen.“

Denn Gewebe streut und absorbiert Licht sehr stark, und unterschiedliche Gewebearten haben unterschiedliche Effekte. Deshalb eignen sich zur Untersuchung mit Licht normalerweise nur die hauchdünnen Gewebeschnitte, die etwa der Pathologe unter sein Lichtmikroskop legt. Hier jedoch steht eine breite Palette verschiedenster Farbmoleküle zur Verfügung, die detailliert zeigen können, ob eine Zelle gesund oder entartet ist,

oder wie sie mit ihrer Umgebung kommuniziert. Und: „Licht ist sicher und einfach zu handhaben. Jeder Wissenschaftler kann es nutzen. Und mit verschiedenen Wellenlängen kann man mehrere Farben und damit mehrere molekulare Phänomene gleichzeitig beobachten“, schwärmt Ntziachristos.

So begann der gelernte Elektroingenieur und Computerwissenschaftler vor 15 Jahren, mit Filtern und Laserpulsen zu experimentieren, Kernspin- und Computertomographen umzubauen und komplexe mathematische Gleichungssysteme so zu reduzieren, dass Computer mit ihrer Hilfe das aus dem Gewebe dringende Licht in hochpräzise Bilder umwandeln können, eine Art mathematischer Ingenieursarbeit. „Wir probieren und prüfen und vergleichen, und je besser wir den Prozess verstehen, desto bessere Bilder erhalten wir.“ Das Ergebnis sind ein halbes Dutzend Verfahren der biologischen Bildgebung, die nicht nur in der Operation von Tumoren eingesetzt werden sollen. Ntziachristos und sein Team können kleine Organismen wie Mäuse, Fische oder Fliegen komplett durchleuchten und durch Licht-Tomographie dreidimensionale Bilder erzeugen. Bei der „Fluo-

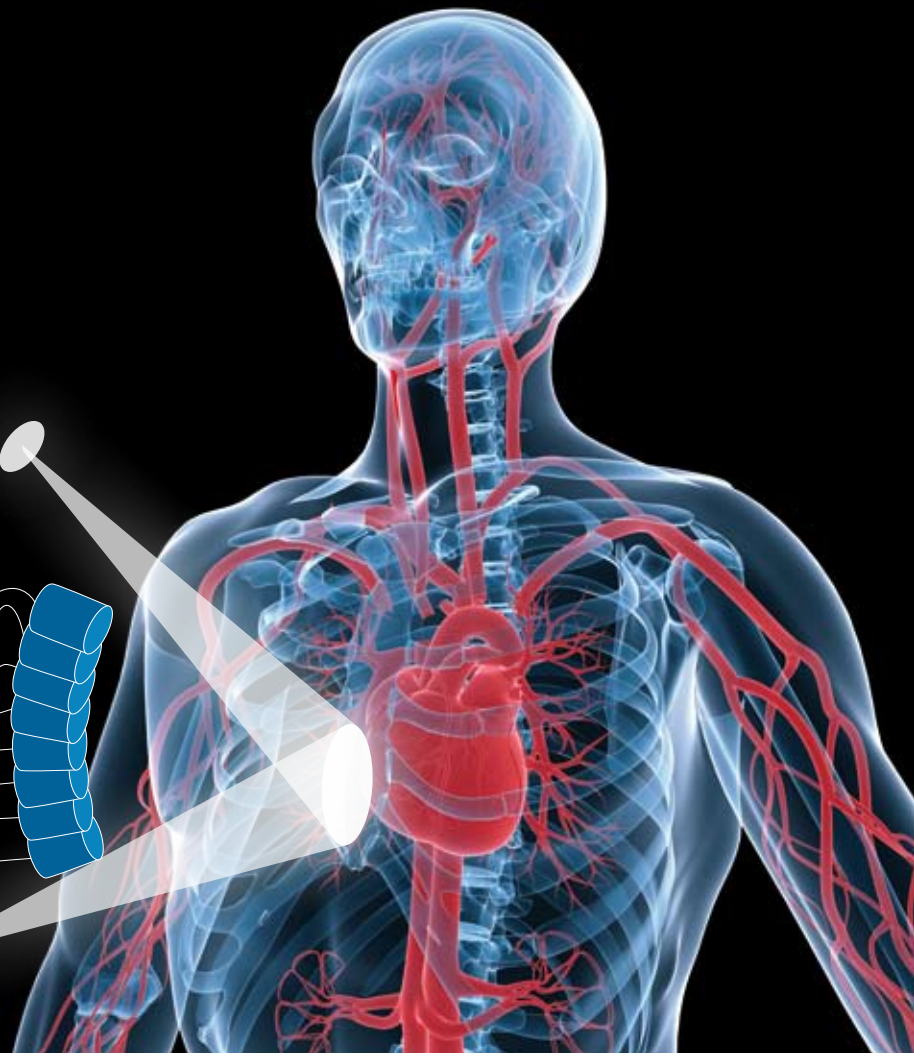


Lichtquelle

Steuerung

Detektoren
(Mikrophone)

Lichtquelle



Laserblitze könnten die Diagnose von Erkrankungen der Herzkranzgefäße unterstützen. Sie erzeugen Ultraschallwellen, die von Mikrofonen eingefangen und später zu dreidimensionalen Bildern verarbeitet werden (Ausschnitt oben mit grün markierter Arteriosklerose)

reszenz-Tomographie“ wird der Körper in verschiedenen Winkeln angestrahlt. Die Reflexionen der fluoreszenzmarkierten Strukturen setzt der Computer dann zu Querschnittsbildern zusammen. „Heute ist die Auflösung unserer Methode vergleichbar mit der der Kernspintomographie. Gleichzeitig können wir molekulare Strukturen so spezifisch erkennen wie mit der klassischen Fluoreszenzmikroskopie“, fasst Ntziachristos zusammen.

Neue Methoden für die Pharmaforschung

Erstmals konnte mit der Licht-Tomographie in Ntziachristos' Team an lebenden Fruchtfliegenlarven beobachtet werden, wie sich ein Flügel entwickelt – bislang war es nötig gewesen, Tiere in verschiedenen Entwicklungsstadien zu töten und Gewebe-Dünnschnitte anzufertigen. Ähnliches wird künftig auch in der Pharmaforschung möglich sein: Wenn in den gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuchen an krebserkrankten Mäusen neue Wirkstoffe getestet werden, lassen sich nun das Tumorwachstum und die Wirksamkeit der neuen Substanzen in der lebenden Maus über einen längeren Zeitraum hinweg verfolgen.

Ein weiteres von Ntziachristos' optischen Systemen macht Licht sogar hörbar – eine Entwicklung, die im Oktober 2008 mit dem Preis für innovative Medizintechnik des Bundesforschungsministeriums ausgezeichnet wurde. Die „Multi-spektrale opto-akustische Tomographie“ nutzt eine Eigenschaft kurzer Laserblitze: Wenn solche Lichtblitze auf Fluoreszenzfarbstoffe treffen, erwärmen sie deren Umgebung, die sich ein wenig ausdehnt. Weil dies extrem schnell geschieht, entsteht eine Druckwelle. Ein kurzer Laserimpuls erzeugt so eine Art Ultraschall-Echo, das sich von einem Ultraschall-Mikrofon einfangen lässt. Ntziachristos plant, das System für die Untersuchung von Herzkranzgefäßen im menschlichen Brustkorb weiterzuentwickeln. Seine Vision ist ein tragbares Gerät, das eine Untersuchung verkalkter Gefäße praktisch in jeder Hausarztpraxis ermöglicht. „Unsere Technologien werden ein breites Spektrum an Anwendungen haben, von der biologischen Forschung bis zur Diagnose“, ist Ntziachristos überzeugt. „Bei manchen Herz-Kreislauf- oder Krebserkrankungen wird es sogar möglich sein, mit einem unserer Systeme die Entwicklung eines Medikaments von Tierexperimenten bis hin zu klinischen Studien zu verfolgen.“ *Markus Bernards*