

ist deutlich erhöht. Es zeigt sich aber auch, dass Brustkrebspatientinnen, bei denen zur Zeit der Primäroperation die Achsellymphknoten nicht mit Tumorzellen befallen («nodalnegativ»), die uPA- und/oder PAI-1-Werte im Tumorgewebe aber erhöht sind, von einer vorbeugenden («adjuvanten») Chemotherapie profitieren. Damit gelingt es dem Forscherteam, 45 Prozent der nodalnegativen Brustkrebspatientinnen herauszufinden, für die eine Chemotherapie nach Primäroperation sinnvoll ist; rund 55 Prozent der operierten Frauen kann diese toxische Behandlung erspart bleiben. An der TUM-Frauenklinik werden bei der Diagnose Brustkrebs routinemäßig uPA und PAI-1 im Tumorgewebe bestimmt und die Werte bei der Wahl der Therapie herangezogen.

In Zusammenarbeit mit Prof. Horst Kessler, Ordinarius für Organische Chemie der TUM, und der aus der Klinischen Forschergruppe der Frauenklinik ausgegründeten biopharmazeutischen Start-up-Firma Wilex AG nutzen die Kliniker ihre in den Studien gewonnenen Erkenntnisse, um neue Medikamente zu entwickeln. Diese Mittel greifen in das uPA/PAI-1-System der Brustkrebszellen ein und unterdrücken deren Wanderung und Wachstum sowie die Versorgung von Tumorgewebe mit Blutgefäßen (Angiogenese). Normalerweise bindet uPA an ein Rezeptorprotein (CD87) auf der Oberfläche der Tumorzellen, und an diesen binären Komplex bindet dann der uPA-Inhibitor PAI-1. Folge ist, dass die Tumorzelle diesen nun trimeren Komplex internalisiert, was zu ihrer Stimula-

tion, Wanderung und Wachstum führt. Eines der neuen Krebsmedikamente, WX-UK1, greift in die Bildung dieses trimeren Komplexes ein. Es verhindert, dass uPA an PAI-1 bindet, und vereitelt die Internalisierung. WX-UK1 befindet sich als erstes Medikament seiner Klasse und Wirkweise bereits in der klinischen Phase II bei metastasierten, vorbehandelten Patientinnen. Ziel ist es, Tumorstadium und Tumorausbreitung signifikant zu reduzieren. Die Forscher hoffen, dass das neue Medikament den Test bestehen wird, um damit in weiteren klinischen Studien Krebspatientinnen im Kampf gegen ihre Krankheit zu helfen.

Barbara Geisler

Wiederaufnahme an der TUM

Funktionelle Stereotaxie

Nach einem Jahrzehnt Unterbrechung wird die Tradition der funktionellen Stereotaxie (FST) am TUM-Klinikum rechts der Isar jetzt fortgesetzt. Nach mehrjähriger vorbereitender Entwicklung hat die Forschungsgruppe Sensomotorische Integration unter Leitung von Prof. Albrecht Struppler, emeritierter Ordinarius für Neurologie und klinische Neurophysiologie, gemeinsam mit der Neurochirurgischen Klinik (Prof. Anna Elisabeth Trappe) innovative Technologien für die FST entwickelt.

Die FST soll Störungen ausgleichen, die auf einer Disbalance zwischen bahnenenden und hemmenden neuronalen Regelkreisen beruhen. Während Medikamente generalisiert wirken, basiert die FST auf einer selektiven, lokalen Modifikation von Gehirnsystemen. Sie wird dann eingesetzt, wenn die jeweilige Symptomatik - etwa unkontrollierte Überschussbewegungen wie bei Parkinson und Dystonie oder chronischer Schmerz - mit Medikamenten nicht ausreichend zu behandeln ist. Zusätzlich bietet die FST tiefere Einblicke in die Funktionen neuronaler Kontrollsysteme, wodurch sich wiederum die therapeutischen Effekte der FST verbessern lassen.

Beim stereotaktischen Eingriff führt der Arzt eine Sonde durch eine kleine Öffnung in der Schädeldecke zum gewünschten Zielpunkt im Gehirn, um dort einen Neurostimulator zu implantieren oder - eng begrenzt - Gewebe auszuschalten. Voraussetzung für die FST ist die räumliche Zuordnung von Patientengehirn, Sonde, Trajekt und Bildgebung in einem gemeinsamen Bezugskoordinatensystem, das über

ein am Schädel des Patienten fixiertes Rahmensystem entsteht. Den Zielpunkt lokalisiert der Arzt über bildgebende Verfahren und bestimmt ihn während des Eingriffs durch Stimulation und Ableitung der relevanten neuronalen Systeme.

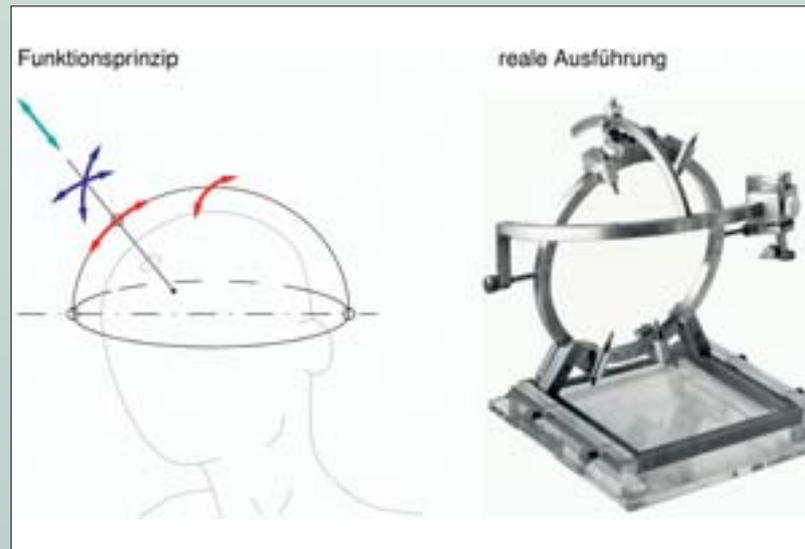
Mit der Stereotaxie wurde 1947 erstmals minimal invasiv ein Patient behandelt, der an unstillbaren Schmerzen litt. Dieses Pionierwerk löste in den folgenden Jahren eine rasante internationale Entwicklung aus. In München hat Albrecht Struppler die FST 1965 am damals neu errichteten Lehrstuhl für Neurochirurgie (Frank Marguth) der LMU etabliert und 1970 mit Gründung des Lehrstuhls für Neurologie an der TUM ins Rechts der Isar übertragen. Die dort aufgebaute Arbeitsgruppe entwickelte die FST weiter und behandelte bis zu Strupplers Emeritierung 1990 Überschussbewegungen und chronische Schmerzsyndrome. Diese Ära war geprägt von technischen Fortschritten. Insbesondere die Einführung der Computertechnologie erlaubte nicht nur, Bildgebungsverfahren zur Darstellung von Hirn-

strukturen zu entwickeln, sondern auch, strukturelle und funktionelle Befunde im OP rasch zu ermitteln und zu integrieren. Daraus ergab sich der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe: eine funktionelle Anatomie zur Weiterentwicklung dieser Behandlungsmethode auszuarbeiten.

Beispielsweise galt es, elektrophysiologische Ableit- und Stimulationsmethoden zu entwickeln, mit denen sich neuronale Rückmeldesysteme in den für die Therapie rele-

Neurochirurgie Weiterentwicklungen im Bereich der Bildverarbeitung zur rascheren und exakteren Zielpunktbestimmung durchgeführt: Die MRT wird eingesetzt als derzeit einziges Bildgebungsverfahren zur direkten Darstellung von Hirnstrukturen. Allerdings kommt es dabei zu räumlichen Verzerrungen; außerdem kann im MRT das metallische Rahmensystem nicht verwendet werden. Das CT ermöglicht zwar eine räumlich exakte Darstellung inklusive des Rahmensystems, doch werden die intracerebralen

Gewebsstrukturen nur schlecht aufgelöst. Um die Vorteile beider Verfahren nutzen zu können, müssen über anatomische Landmarken, etwa Gefäßverzweigungen, die einzelnen Bilder miteinander sowie mit dem Rahmensystem durch nichtlineare Verfahren korreliert werden. Diese Bildverarbeitungssoftware hat der TÜV als »Inhouse«-Entwicklung des TUM-Klinikums zugelassen; sie



Um alle relevanten Parameter in einem gemeinsamen Koordinatensystem betrachten zu können, wird am Schädel des Patienten ein festes Rahmensystem fixiert.

vanten Arealen identifizieren und lokalisieren lassen. Die anatomische Identifizierbarkeit intracerebraler Strukturen mittels Bildgebung (Computer (CT)- und Magnetresonanztomographie, MRT) wurde schrittweise verbessert. Die computergestützte Zuordnung von Funktion und Anatomie während des Elektrodenvorschubs wurde etabliert und eine funktionelle Anatomie in den für die Therapie relevanten Rückmeldesystemen auf neurophysiologischer Grundlage ausgearbeitet. Schließlich war die Aufgabe zu lösen, den Trajektverlauf im Modellgehirn zuzuordnen und darzustellen.

In Anlehnung an diese reiche Tradition wird die FST nun an der neurochirurgischen Klinik der TUM wieder aufgenommen. In den letzten Jahren hat die Arbeitsgruppe Sensorische Integration gemeinsam mit den TUM-Lehrstühlen für Messsystem- und Sensortechnik (Prof. Alexander W. Koch) und für

wird nun während der funktionellen Stereotaxie eingesetzt.

Die Arbeit der TUM-Wissenschaftler hat der Strukturanalyse große Fortschritte gebracht; jetzt geht es darum, diese Erfolge durch Weiterentwicklung zur funktionellen Identifizierung und Differenzierung neuronaler Systeme zu ergänzen. Hierzu werden - auf interdisziplinärer Ebene über eine einheitliche wissenschaftliche CAD/CAE-Plattform - etablierte Verfahren der Bildverarbeitung mit modernsten Verfahren der Signalverarbeitung und -analyse vereinigt.

Bernhard Angerer