

Winzige Titanen der präklinischen Bildgebung

Wie die neuen Inveon-Bildgebungskomponenten für PET und CT bereits bewiesen haben, ist für ein genaues Lokalisieren maligner Tumorzellen klein tatsächlich fein.

Von Tim Friend

Das nächste Zeitalter der präklinischen Bildgebung ist angebrochen. Sie liefert eine Auflösung nahe dem theoretisch möglichen Wert und verbessert die Möglichkeiten der translationalen Forschung grundlegend. Das neue System Inveon kombiniert die präklinische Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit der Computertomographie (CT) und/oder der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT).

„Forscher können den Nachweis und das Auswerten für die vorklinische Behandlung von Krankheiten beschleunigen, indem sie gleichzeitig bis zu drei unterschiedliche Scans in einem einzigen kompatiblen System anfertigen“, so Michael Reitermann, Leiter des Geschäftsgebiets Molecular Imaging bei Siemens Medical Solutions. „Inveon wird unseren Kunden helfen, den Forschungsanforderungen zu entsprechen, von der akademischen und translationalen Untersuchung bis zur Entdeckung und Entwicklung von Arzneimitteln.“

Inveon wurde in Zusammenarbeit mit Dr. Jamey Weichert, Associate Professor für Radiologie, medizinische Physik und Pharmazie an der Universität Wisconsin in Madison, USA, entwickelt. Er ist der Leiter der neuen Einrichtung für Kleintierbildgebung am Comprehensive Cancer Center der Universität. Weichert bat Siemens um ein PET-CT-System, das alle von ihm gewünschten Funktionen in einem Gerät vereint. Bereits im August 2006 konnte er die PET-Komponente entgegennehmen und schon drei Stunden nach der Installation die

ersten Aufnahmen in seinem Labor machen. Die Inveon CT-Einheit wird demnächst ergänzt und Weicherts Team die Gelegenheit geben, sich erstmals von ihrer Vielseitigkeit zu überzeugen. „Als die erste Transportkiste geliefert wurde und wir hineinschauten, sah ich nur eins: die Zukunft. Und das hier ist die Zukunft“, so Weichert.

Mit Inveon können Forscher Krankheiten bildlich darstellen und charakterisieren, den Krankheitsverlauf überwachen, in der Forschung befindliche therapeutische Wirkstoffe für eine Vielzahl von Krankheiten evaluieren und Studien auf diese Weise schnell vom Tiermodell zum Patienten bringen.

Eine Fantasie wird Wirklichkeit

„Erinnern Sie sich, wie Dr. McCoy vom Raumschiff Enterprise einfach einen Stab über dem Patienten schwenkte und so mit einer Aufnahme die Bilder und die Biochemie seines Patienten erhielt?“, fragt Weichert. „Das ist ungefähr die Richtung, in die wir uns bewegen. Die Bilder, die wir bekommen werden, erweitern präklinische Studien und letztlich auch die klinische Forschung.“

Weichert berichtet vom Beginn der präklinischen und klinischen Bildgebung, als die Scansysteme den Bildgebungssubstanzen noch überlegen waren. Dies führte zu einer geringeren Auflösung und zu verschwommenen Bildern. Aber mit der Zeit verbesserten sich die Wirkstoffe gegenüber

den Auflösungsmöglichkeiten der Systeme auf molekularer Ebene. Weicherts Gruppe an der Universität Wisconsin übertraf mit der Entwicklung eines neuen Tracers sogar die Fähigkeiten aller bisherigen Technologien für die präklinische Bildgebung. Damals bat Weichert Siemens um Hilfe.

Sein interdisziplinäres Team besteht hauptsächlich aus Biochemikern und Tumorbiologen, die besonders an den Phospholipiden von Tumorzellen interessiert sind. Weichert und seine Mitarbeiter entwickeln seit gut zehn Jahren einen auf Phospholipiden ausgerichteten Biomarker für Tumorzellen, der die Bezeichnung NM404 trägt. Mit dieser Arbeit begann er bereits im Labor von Professor Ray Counsell an der Universität Michigan. Der Wirkstoff scheint hochselektiv für sämtliche malignen Tumoren zu sein. Jedoch ist der Wirkmechanismus noch nicht ganz klar. Laut Weichert scheint es aber, als ob die malignen Tumorzellen den Wirkstoff nicht mehr ausscheiden können, sobald er sie angegriffen und sich darin etabliert hat. Dagegen verfügen gesunde Zellen über die dafür notwendige biochemische Ausstattung. In einer Reihe von Studien in den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass NM404 nur von malignen Zellen aufgenommen und selektiv zurückgehalten wird. Offenbar kann er aber nicht in gutartigen Tumoren oder entzündlichen Läsionen lokalisiert werden.

„Dieser Wirkstoff dringt in jeden der 35 Tumortypen ein, die wir im Modell untersucht haben. Da die Hybridmethode PET-CT für die onkologische Bildgebung perfekt geeignet ist, wollten wir die Vorliebe von NM404 für Tumoren ausnutzen, indem wir das Molekül mit dem Positronenisotop Iod-124 radioaktiv markierten“, erläutert Weichert. „Dank seiner Halbwertszeit von vier Tagen ist dieses Isotop für die Tumorbildgebung mit NM404 einfach ideal.“

Virtuelle Koloskopie mit CT und PET

Die Entwicklung von hochspezifischen Tracern wie NM404 zusammen mit der verbesserten Auflösung und Vielseitigkeit von Inveon ermöglicht die virtuelle Koloskopie in einem einfachen, nichtinvasiven Verfahren.

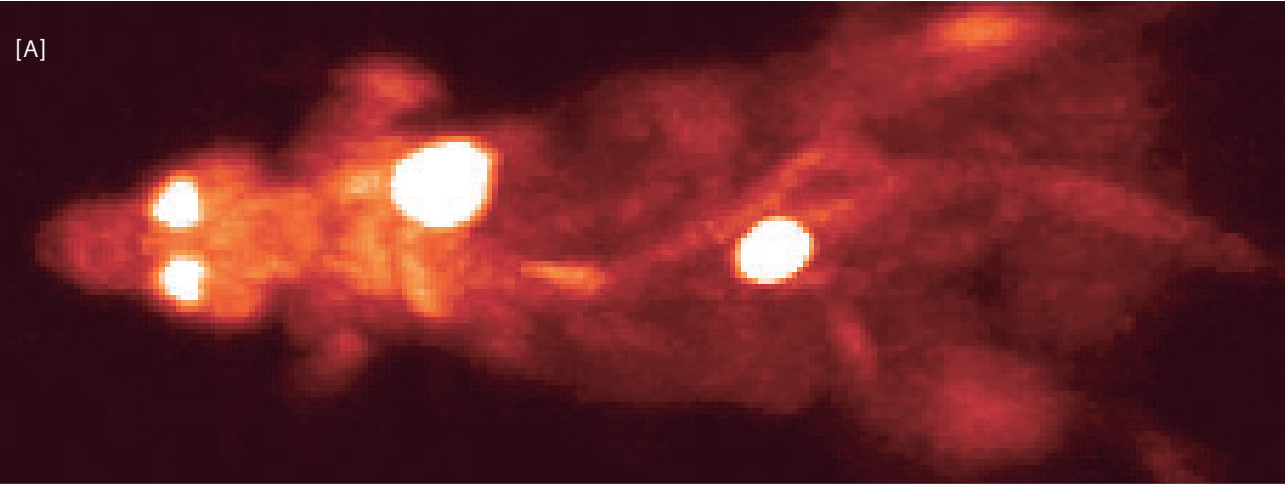
„Bei der klassischen Methode der virtuellen Koloskopie ‚fliegt‘ man durch den Darm und sucht nach Knoten. Die Polypen müssen groß genug sein, um dem Radiologen aufzufallen, und dann müssen Biopsien durchgeführt und im Labor ausgewertet werden“, so Weichert. „NM404 wird nur von malignen Tumoren aufgenommen. Man kann den Wirkstoff am Vortag injizieren und dann die Aufnahmen mit dem PET-CT-Scanner machen. Sieht man dann beim ‚Flug‘ durch den Darm einen Bereich, der aufleuchtet, weiß man sofort, dass es sich um malignes Gewebe handelt. Wir nennen das eine virtuelle Biopsie.“

Bevor Inveon erhältlich war, mussten die virtuelle Koloskopie und die virtuelle Biopsie in zwei Stufen durchgeführt werden.

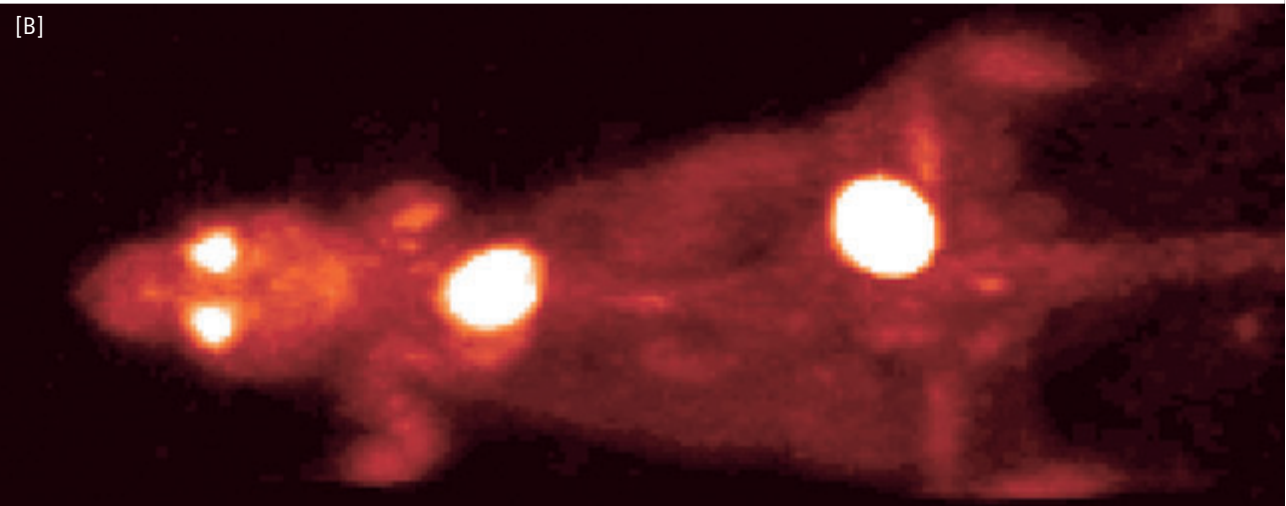


„Wir haben letztes Jahr eine Studie zur virtuellen Koloskopie bei Mäusen veröffentlicht“, berichtet Weichert. „Dank dieses Gerätes bekommen wir jetzt perfekt koregistrierte Bilder, und das Verfahren kann in einer einzigen Sitzung fertiggestellt werden. Irgendwann werden wir in der Lage sein, diese Ergebnisse auf Studien am Menschen zu übertragen.“ Vor zwei Jahren begann Weicherts Team damit, NM404 für den Nachweis von Dickdarmkrebs bei Mäusen zu erproben. Dabei sahen sie in der virtuellen Koloskopie eine Zukunft, die weit über das hinausgeht, was heute beim Menschen möglich ist. Das Team begann mit präklinischer CT sowie präklinischer PET und dem neuen Wirkstoff NM404 zu experimentieren. Die Gruppe veröffentlichte die Studie „Microcomputed tomography colonography for polyp detection in an in vivo mouse tumor model“ in *Proceedings of the National Academy of Sciences* (1. März 2005). Diese kam zu folgendem Ergebnis: „Die MikroCT-Kolonographie ermöglicht es, in dem von

[A]



[B]



DURCH DAS GRÖSSTE Bildfeld und die höchste Zählratenleistung kann Inveon mehr Ereignisse in einem größeren Bereich erkennen und verarbeiten. Das System bietet eine Sensitivität von zehn Prozent, so dass entweder schnellere Scanzeiten [A] oder Scans mit geringerer Aktivität [B] möglich werden. [A] Aufnahme mit FDG in 20 min, 97 μCi [B] Aufnahme in 30 min, 36 μCi

uns untersuchten Maustumormodel zwei Millimeter kleine Polypen zuverlässig nichtinvasiv zu erkennen und zu registrieren. Die genaue Untersuchung lebender Mäuse mittels MikroCT deutet darauf hin, dass die Verlaufskontrolle von Tumorwachstum und Therapieantwort jetzt realisierbar sein sollte. Die Ergebnisse zukünftiger Studien zur MikroCT-Kolonographie können als direkte präklinische Brücke zu Studien an menschlichen Probanden dienen.“

Als die CT-Bilder mit der NM404-PET kombiniert wurden, hatte die Gruppe plötzlich sowohl virtuelle Koloskopie- als auch virtuelle Biopsiedaten vorliegen – dank der hohen Selektivität von NM404. Die virtuelle Koloskopie hat einen großen technologischen Fortschritt bei der Diagnose von Darmkrebs bei Menschen mit sich gebracht. Beim gegenwärtig am Menschen eingesetzten Verfahren zeigen die CT-Bilder Polypen, die aus der Darminnenwand hervorstehen. Auch PET-Aufnahmen sind möglich, aber mit Fluorodesoxyglukose (FDG) lässt sich nicht zwischen Polypen, malignen Tumoren und Entzündungen unterscheiden. Eine Biopsie wäre erforderlich, um zwischen diesen drei verdächtigen Geweben zu differenzieren. Beim Einsatz von NM404 in der MikroPET-Bildgebung leuchteten ausschließlich maligne Tumoren am Bildschirm auf. Indem Weichert präklinische CT- und PET-Bilder miteinander kombinierte, konnte er gleichzeitig eine nicht-

invasive virtuelle Koloskopie zum Nachweis von Dickdarmtumoren und eine virtuelle Biopsie zu deren Charakterisierung durchführen.

Die Teile zusammenfügen

Das inspirierte Weichert und andere, von einem kombinierten präklinischen PET-CT-Bildgebungssystem zu träumen, das alle gewünschten Funktionen in einem System vereint. Mit einem potenziell leistungsstarken neuen Tracer nahm seine Gruppe Kontakt zu Dr. Michael J. Paulus, dem Mitgründer von ImTek AG auf. ImTek wurde später Teil von CTI Molecular Imaging, einem Unternehmen, das 2005 von Siemens Medical Solutions erworben wurde.

„Wir sagten ihm, dass wir einen kombinierten PET- und CT-Scanner brauchten, den wir mit dieser neuen Substanz bei Mäusen einsetzen könnten“, erinnert sich Weichert. Paulus gefiel die Idee, und keine zwei Jahre später lieferte Siemens das neuentwickelte System an Weicherts Arbeitsgruppe in Wisconsin. Aus dessen Forschung ging klar hervor, dass die Selektivität von NM404 den Kontrast in PET-Aufnahmen für maligne Tumorzellen drastisch verbessert. In der Zwischenzeit hatte sich die Auflösung der präklinischen CT-Bildgebung schnell verbessert und näherte sich dem theoretisch möglichen Wert an. Der CT-Anteil des von Siemens entwickelten

Inveon-Systems kann anatomische Darstellungen mit einer Auflösung von weniger als 20 Mikrometern liefern – das entspricht der Breite von drei nebeneinander liegenden Blutkörperchen.

Laut Weichert liefert die hochauflösende PET-Bildgebung in Kombination mit der MikroCT erstaunliche Ergebnisse. „Ein Beispiel dafür, wie dieser neue Hybridscanner uns in die nächste Generation der Krebs-Bildgebungstechniken katapultieren wird, ist die so genannte virtuelle Zweimodalitäten-Koloskopie“, erklärt er. „Seit kurzem ist es möglich, eine Koloskopie präzise und nichtinvasiv virtuell über das CT-Scanning durchzuführen. Mit einem Wirkstoff wie NM404, der nach einer Injektion des radioaktiven Wirkstoffs spezifisch in malignen Tumorzellen zurückgehalten wird, kann die anschließende virtuelle Koloskopie an einem Hybrid-PET-CT-Scanner so durchgeführt werden, dass sowohl die CT- als auch die PET-Datensätze in einem einzigen 3D-Bild koregistriert werden. In diesem Fall liefert der CT-Scan die 3D-Durchflugansicht der Anatomie, wie sie heute bereits gemacht wird, ergänzt sie aber um den zusätzlichen funktionellen Datensatz, der vom NM404 bereitgestellt wird. Beim virtuellen Flug durch den Darm auf der Suche nach Polypen oder malignen Tumoren leuchten nur maligne Zellen im PET-Teil des Bildes auf und liefern so eine virtuelle Biopsie der verdächtigen Geschwulst. Aufgrund seiner spezifischen Retention in malignen Zellen hat dieser neue Wirkstoff viele Vorteile gegenüber anderen derzeit eingesetzten Substanzen für die Tumorbildgebung.“ Die Untersuchungen der Gruppe der University of Wisconsin zur virtuellen Koloskopie und Biopsie wurden im vergangenen Frühling in Orlando auf der Tagung der Academy of Molecular Imaging mit dem ‚Most Innovative Image of the Year‘ Award von Siemens ausgezeichnet. Dies hat auch das Interesse klinischer Forscher geweckt, welche die nächste Stufe in der Patientenversorgung erreichen wollen.

NM404: Weitere Implikationen

Der neue Wirkstoff bot eine Zugabe, die die Wissenschaftler nicht erwartet hatten: Durch die veränderte Phospholipidchemie von Tumorzellen verbleibt NM404 praktisch monatelang in diesen Zellen. Wenn der Tracer mit einem therapeutischen Isotop wie Iod-125 radioaktiv markiert wird, könnte er dazu geeignet sein, die malignen Tumoren und Metastasen gleichzeitig zu behandeln, und zwar unabhängig davon, wo sie sich im Körper befinden. In früheren Studien stellte Weicherts Team fest, dass das Radioisotop Tumoren in verschiedenen Mausmodellen menschlichen Krebses schrumpfen lässt. „Der neue Inveon-Scanner ist für die Entwicklung der nächsten Generation von Wirkstoffen für die molekulare Bildgebung, einschließlich NM404, einfach unerlässlich“, erklärt

er. „Ein weiterer großer Vorteil eines solchen Technologie-wunders ist, dass wir diese neuen Techniken aus Diagnose- und Entwicklungsstudien bei Mäusen in einen klinischen Nutzen für den Menschen übertragen können.“

Siemens hat Inveon bei der Jahrestagung der Academy of Molecular Imaging vorgestellt. Wie es in den Produktinformationen für die Konferenz heißt, ist „Inveon eine revolutionäre präklinische Bildgebungsplattform, die Kleintier-PET-, CT-, und SPECT-Bildgebung und -Analyse integriert. Inveon ist als vollständig integriertes oder andockbares System in Konfigurationen mit einer oder mehreren Modalitäten erhältlich und bietet so die Kombination neuester Technologien mit vielfältigen Konfigurationsoptionen, die einer breiten Palette von Forschungsansprüchen gerecht werden. Die herausragende Leistung von Inveon beruht auf einer tatsächlichen Integration der Systeme. Diese ermöglicht eine schnelle und quantitative Analyse mit einer erhöhten Sensitivität und Auflösung. Inveon basiert auf einer innovativen neuen Akquisitionsarchitektur, welche die Datenerfassung mit mehreren Modalitäten (PET, CT und SPECT) verbindet. Durch die Integration der Systeme und eine verbesserte Systemleistung hebt Inveon die molekulare Bildgebung auf ein neues Niveau.“

Weicherts Arbeitsgruppe stellte die ersten Inveon-Daten anhand mindestens fünf neuer präklinischer Studien auf der fünften Jahrestagung der Society for Molecular Imaging vor. Diese Studien umfassen Nieren- und Blasenkrebs; das Vermögen, zwischen Krebs- und Entzündungszellen in einem Prostatatumormodell zu unterscheiden; die Aufnahme von NM404 in menschliche Darmkrebs-Xenotransplantate bei Mäusen; die selektive Aufnahme von NM404 in Hirntumoren mit dem Potenzial, diese Gliome auch schrumpfen zu lassen; und schließlich den Nachweis einer Tumorreduktion in einem Mausmodell für menschlichen Dickdarmkrebs. Die Arbeitsgruppe um Weichert ist bereits wieder dabei, die nächste Reihe präklinischer Studien zu planen und durchzuführen. Die nächsten Ziele für das Inveon-System und NM404 sind Lungenkrebsstudien und die Verfolgung von Stammzellen in lebenden Organismen, um ihr Verhalten zu untersuchen. „Dieses ganze Material kann schließlich in die klinische Bildgebung übernommen werden, wenn es so weit ist“, so Weichert. „Dieses kombinierte präklinische PET-CT-System ist der nächste große Sprung.“

Autor: *Tim Friend war 17 Jahre lang als Reporter für USA Today tätig und arbeitet jetzt als freiberuflicher Wissenschafts- und Medizinautor in Alexandria im US-Bundesstaat Virginia. Er ist Verfasser von Animal Talk: Breaking the Codes of Animal Language und beendet derzeit die Arbeit an einem zweiten Buch über die Entdeckung einer neuen Lebensform auf der Erde.*