



**Die molekulare Medizin verspricht enormen Nutzen – vor allem hinsichtlich der Früherkennung von Krankheiten und einer individuellen, auf den jeweiligen Patienten genau zugeschnittenen Behandlung. Doch um die Mechanismen, die Krankheiten auslösen, verstehen und beeinflussen zu können, müssen die Forscher erst einmal das menschliche Erbgut im Detail analysieren und riesige Mengen von Daten verarbeiten.**



# Biologie als Schlüssel zur Medizin von morgen

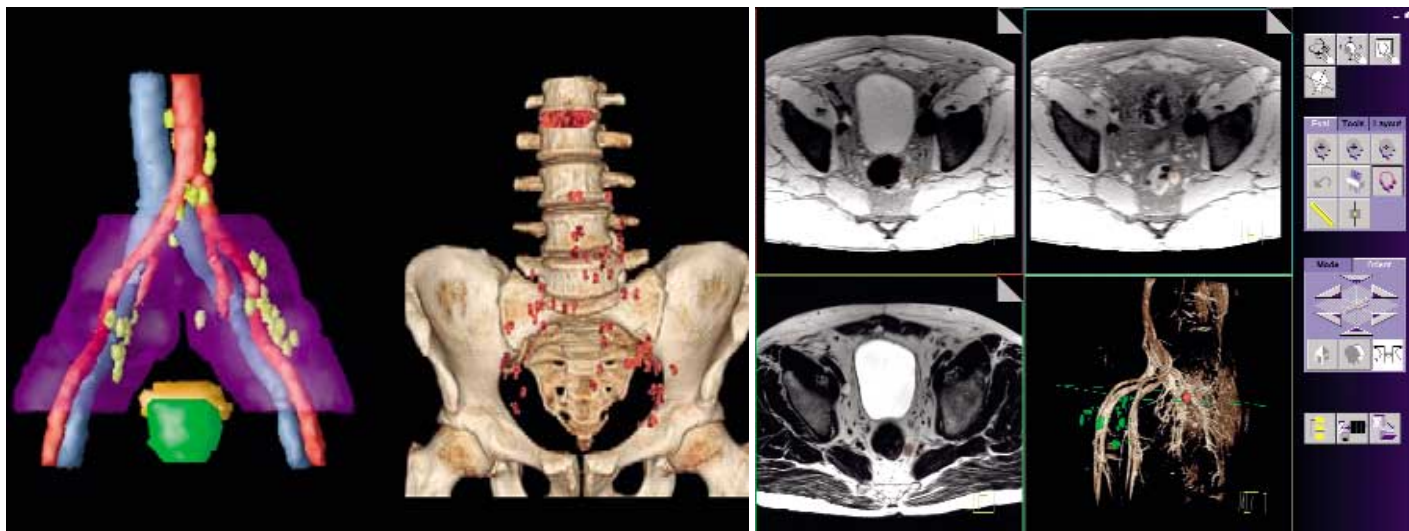
**S**tellen Sie sich vor, Sie fahren in stockdunkler Nacht über eine Autobahn und haben nur eine ungefähre Vorstellung davon, was sich links und rechts der Strecke befindet. Etwa drei Milliarden Ortschaften und Kreuzungen dürften da draußen liegen, nur wenige davon haben überhaupt einen Namen. Der Rest scheint zu eintönig zu sein, um Aufmerksamkeit zu erregen. Möchte man all diese namenlosen Städte finden und das Leben dort erforschen, dann entspräche das ungefähr der Herausforderung, vor die uns das menschliche Erbgut stellt, also der genetische Bauplan in jeder Zelle unseres Körpers.

Haltestellen auf einer solchen Reise wären etwa die Basenpaare Adenin und Thymin, Guanin und Cytosin. Sie verbinden die Zuckerphosphat-Rückgrate der DNS-Doppelhelix, aus der unsere 46 Chromosomen bestehen. Die „Orte“ und „Städte“ wären dann große Gruppen von Basenpaaren, etwa die Gene. Die rund 30.000 bis 40.000 Gene enthalten den Bauplan von Proteinen oder die Steuerbefehle, die die Synthese von Molekülen anregen oder hemmen.

„Erst das Verständnis des menschlichen Genoms, also das Herausfinden von Name und Funktion all dieser Orte, öffnet uns den Weg zu

einer personalisierten Medizin“, sagt Tony Bihl, Leiter der Diagnostiksparte von Siemens Medical Solutions (Med) in Tarrytown, New York. „Krankheiten werden in Zukunft deutlich früher als heute erkannt und mit Medikamenten behandelt werden, die exakt auf jeden einzelnen Patienten abgestimmt sind. Der Therapie-Erfolg wird mit bildgebenden Verfahren überwacht und die Behandlung gegebenenfalls angepasst. Und dank hochentwickelter Informationstechnologie werden die Daten der bildgebenden Verfahren und die aus Laboruntersuchungen bestmöglich zu aussagekräftigen Ergebnissen

Metastasen finden: Von Krebs befallene Lymphknoten (rote Punkte) nehmen im Gegensatz zu gesunden (grün) nur sehr wenige magnetische Nanopartikel auf, was sich mit MR-Tomographen nachweisen lässt (S.54).



zusammengeführt. All diese Elemente in ihrer Gesamtheit ergeben eine ganz neue Vision für unser Gesundheitssystem.“

**Integrierte Diagnostik.** Siemens ist auf dem besten Weg, die Vision Wirklichkeit werden zu lassen. Zum 1. Januar 2007 wurden die Diagnostic Products Corporation (DPC) mit Sitz in Los Angeles und Bayer Diagnostics aus Tarrytown, New York, unter dem Namen Siemens Medical Solutions Diagnostics zu einer Einheit mit rund 8.000 Mitarbeitern verschmolzen. Siemens ist damit laut Bihl „das erste Unternehmen, das In-vitro-Labordiagnostik und In-vivo-Bildgebung integriert hat“ (S.54). Eine ähnliche Vision verfolgt nun auch General Electric mit der Übernahme zweier Diagnostikbereiche des US-Pharmaunternehmens Abbott Laboratories.

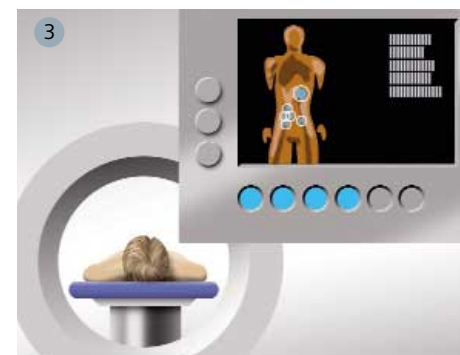
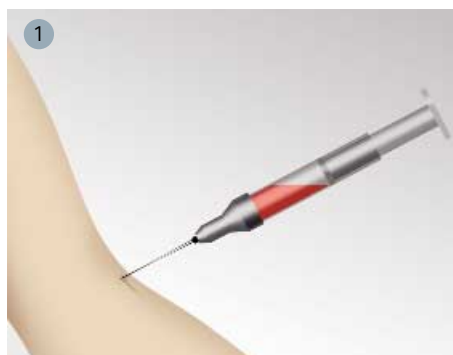
Bereits 2005 unternahm Siemens durch die Akquisition von CTI Molecular Imaging in Knoxville, Tennessee, den ersten großen Schritt hin zum „weltweit ersten Unternehmen für integrierte Diagnostik“, wie es Prof. Erich R. Reinhardt, Vorsitzender des Bereichsvorstandes von Siemens Medical Solutions nennt. Mit diesen Aktivitäten hat Siemens nun eine Wertschöpfungskette ge-

bildet, die von der Molekulardiagnostik und Immuntests über Blut-, Urin- und Gewebetests bis zu den bildgebenden Verfahren reicht. Zu den letzteren gehören Methoden wie Ultraschall, Computer- (CT), Magnetresonanz- (MRT) und Positronenemissionstomographie (PET) – für Menschen ebenso wie für Tiere. Zudem bietet Siemens mit seinen Softwareplattformen Soarian und syngo sowie dem Wissen von Tausenden von Wissenschaftlern und Programmierexperten jede Menge Know-how zur Informations- und Kommunikationstechnologie. Dieses ist auch unbedingt notwendig, um die In-vitro-Welt der Labortests mit der In-vivo-Welt der bildgebenden Verfahren auf medizinisch sinnvolle Weise verbinden zu können – und auf diese Weise Arbeitsabläufe zu verbessern und die Kosten im Gesundheitswesen zu dämpfen.

Im Mittelpunkt der Siemens-Vision steht das Wissen um die Biologie von Krankheiten. „Wenn wir verstehen, was auf der molekularen Ebene abläuft, warum Krankheiten ausbrechen oder wie die Gene die Ausbildung von Proteinen steuern, andere Zellen beeinflussen oder einen Mutationsprozess starten, der vielleicht zu einer Tumorbildung führt – dann können

wir entsprechende In-vitro-Diagnostetests und molekulare Bildgebungsverfahren entwickeln“, sagt Michael Reitermann, Präsident des Med-Geschäftsgebiets Molecular Imaging (MI) in Hoffman Estates, Illinois. Genau wie Bihl, Reinhardt und viele andere ist er der Ansicht, dass „es am wichtigsten ist, Krankheiten immer früher zu erkennen. Denn je eher wir eine Krankheit entdecken, umso einfacher und kostengünstiger ist es, sie zu behandeln.“

**Biomarker als Krankheitsdetektive.** Für Experten der molekularen Bildgebung wie Reitermann beginnt die Verbesserung der Früherkennung von Krankheiten an Orten wie dem F&E-Labor von Med MI in Los Angeles. Das vor kurzem erweiterte Zentrum hat von der US-Gesundheitsbehörde FDA die Genehmigung erhalten, einen neuen Imaging-Biomarker für die Alzheimer-Krankheit klinisch zu erproben. Ein Biomarker ist ein Protein, das im Blut, Urin oder in Gewebeprobe vorkommt und mit dem sich spezielle Krankheiten diagnostizieren lassen. Ort und Aktivität eines Biomarkers können beispielsweise mit Hilfe von kombinierten PET-CT-Geräten verfolgt werden.



## Die Kombination von Ultraschall und Labortests könnte manche Biopsie in Zukunft ersetzen.

Auch die Oncogene Science Biomarker Group von Med Diagnostics in Cambridge, Massachusetts, konzentriert sich auf die Früherkennung von Krankheiten. Hier richten die Wissenschaftler derzeit ihr Augenmerk auf einen Biomarker (Serum HER-2/neu), der von Brustkrebszellen in die Blutbahn abgegeben wird. „Dieser Marker ist normalerweise in extrem geringen Mengen im Blut von Frauen vorhanden“, berichtet Dr. Norbert Piel, Leiter der weltweiten Molekularforschung und -entwicklung bei Med Diagnostics. „Aber sobald Brustkrebs auftritt, steigt die Konzentration im Blut, was sich mit unserem Test nachweisen lässt. Die FDA hat ihn bereits zugelassen.“ Darüber hinaus haben die Forscher Tests entwickelt, mit denen sich drei weitere mit Krebs in Zusammenhang stehende Proteine nachweisen lassen. Siemens ist derzeit das einzige Unternehmen, das über solche Tests für vier verschiedene Onkoproteine verfügt. Verschiedene Arzneimittelfirmen entwickeln Therapien, die auf diesen Onkoproteinen basieren, und bereiten damit den Weg, Krebspatienten mit einer personalisierten Medizin besser zu helfen.

Solche Tests zeigen beispielhaft das Versprechen der molekularen Medizin. Obwohl der HER-2-Test noch nicht empfindlich genug ist, um Brustkrebs in einem sehr frühen Stadium zu entdecken – was aber in der Forschung auch schon vorangetrieben wird –, so liefert er doch einen einfachen, schmerzfreien Weg, um herauszufinden, ob eine Behandlung wirksam ist. „Dieser Einsatz blutbasierter Biomarker ist nicht nur medizinisch, sondern auch wirtschaftlich sehr sinnvoll“, meint David Hickey, Leiter des strategischen Marketings bei Med Diagnostics. Denn der Arzt vermeidet dadurch teure Gewebentnahmen – Biopsien, die nicht nur die Patienten belasten, sondern auch mehrere zehntausend Dollar pro Jahr und Patient kosten können.

Gemeinsam mit Siemens arbeiten Wissenschaftler des Massachusetts General Hospital (MGH) in Boston an der bildlichen Darstellung des HER-2-Spiegels bei Mäusen. Dabei wird Herceptin, ein Medikament, das häufig zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt wird, mit

einem fluoreszierenden Molekül gekoppelt. Derart markiertes Herceptin bindet sich an den Biomarker HER-2, wodurch sich dieser optisch in vivo verfolgen lässt. Da er direkt im Tumor gebildet wird, tritt er dort in höchster Konzentration auf. „Diese Technologie ist potenziell auch auf den Menschen übertragbar. Damit ließe sich etwa überprüfen, ob eine Therapie anschlägt oder nicht“, sagt Dr. Umar Mahmood, Associate Professor für Radiologie an der Harvard Medical School und Direktor des Mouse Imaging Program am Zentrum für molekulare Bildgebung des MGH.

**Schonende Therapiekontrolle.** Auch an weiteren molekularen Tests, die In-vitro- mit In-vivo-Technologien verbinden, wird derzeit gearbeitet. So knüpfen die Forscher von Med Diagnostics große Hoffnungen an ein revolutionäres Konzept, bei dem In-vitro-Biomarker und Ultraschall bei Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Kranken zum Einsatz kommen. Weltweit sind hunderte Millionen Menschen mit Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren infiziert, was im Extremfall zu Leberfibrose, -zirrhose und -krebs führen und lebensbedrohlich werden kann. Auch die Fettleber, eine immer stärker zunehmende ernährungsbedingte Krankheit, hat vieles damit gemeinsam. Bis heute ist eine Biopsie die einzige

Methode, mit der Ärzte den Gesundheitszustand überwachen können.

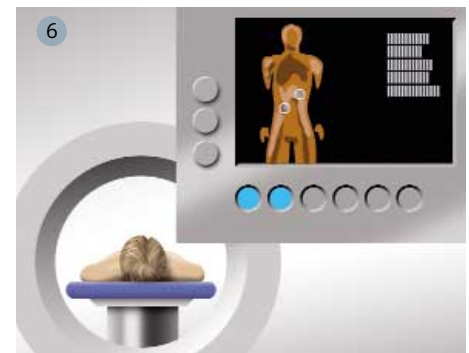
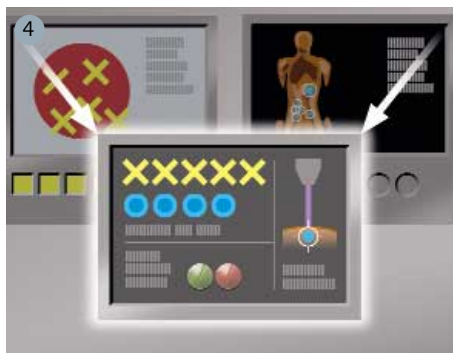
„Doch wir haben drei Tests entwickelt, die verschiedene Marker der Leberfibrose messen. Zudem lässt sich mit Ultraschall ermitteln, wie elastisch die Leber ist und wie sich dies mit dem Fortschreiten der Krankheit ändert“, sagt Dr. David Okrongly, der das Molekulargeschäft von Med Diagnostics leitet. „Erste Studien haben gezeigt, dass es in absehbarer Zeit gelingen kann, dass Ärzte dank dieser Kombination von Ultraschall- und In-vitro-Tests Patienten mit Lebererkrankungen überwachen können. So braucht man weniger Biopsien und eventuell kann man sogar ganz darauf verzichten.“ Noch sind die Marker jedoch am Markt nicht verfügbar, weil sie erst klinisch getestet werden müssen.

Der Einsatz bildgebender Verfahren wie MRT, PET und SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) verbessert auch die Qualität der Therapiekontrolle und die Beschreibung des Krankheitszustands. Denn mit diesen Technologien und den entsprechenden Biomarkern lassen sich molekulare Prozesse visualisieren. Bei der MRT konzentrieren sich die Wissenschaftler derzeit auf die Entwicklung von Eisenoxid-Nanopartikeln, die zum einen im Magnetfeld des Tomographen Signale zurücksenden und zum anderen von Monozyten – den weißen Blutkörperchen – aufgenommen werden. So sind bei bestimmten Fällen von Arteriosklerose Entzündungen in den Gefäßen das Hauptproblem. „Die MRT zeigte, dass sich magnetisch markierte Fresszellen – die also die Nanopartikel aufgenommen haben – in entzündeten Gefäßbereichen ansammeln“, berichtet Dr. Robert Krieg, Direktor für Molecular Magnetic Imaging bei Siemens Med. „Damit hat sich ein riesiges neues Feld aufgetan, das für die Auswahl der Medikation zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Krankheiten äußerst wichtig werden könnte.“



Schematischer Ablauf in der molekularen Medizin: Blutabnahme (1). In-vitro-Tests ergeben eine hohe Konzentration

an Krebsmarkern (2). Ein PET-CT-Scan liefert Tumor-Details (3). Integration aller Daten (4): Dank wissenschaftlicher IT findet der Arzt eine optimale Therapie mit Bestrahlungsplanung und passgenauem Medikament (oben). Verlaufskontrolle: Geringere Konzentration an Krebsmarkern (5) und geschrumpfter Tumor (6).



Magnetische Nanopartikel werden auch eingesetzt, um festzustellen, ob sich ein Krebs neben dem Haupttumor noch an anderen Stellen ausgebreitet hat. Bei Brust- oder Prostatakrebs etwa treten Metastasen zuerst in der Nähe von Lymphknoten auf. Da die Fresszellen in normalen Lymphknoten effizient Verunreinigungen aus dem Blut entfernen, häufen sich die magnetischen Nanopartikel immer in diesen Knoten. Von Krebs befallene Lymphknoten hingegen nehmen nur wenige oder gar keine Partikel auf.

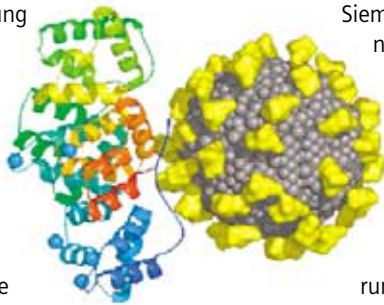
Das Ergebnis dieser Forschung, das durch enge Zusammenarbeit des Teams von Robert Krieg mit Wissenschaftlern vom MGH sowie Bildverarbeitungs- und Datenintegrationsexperten von Siemens Corporate Research in Princeton, New Jersey, erzielt wurde, ist eine neue Technologie für die MR-Bildgebung. Sie vereinfacht die Identifikation und Klassifizierung von Lymphknoten, indem sie farbkodierte Karten erstellt, in denen in einem anatomischen 3D-Modell die Lymphknoten als gesund (grün), bedenklich (gelb) oder kanzerös (rot) dargestellt werden. Diese Technologie wird derzeit klinisch erprobt. „Dank der einfachen Handhabung können Ärzte das Verfahren problemlos erlernen und so die Nanopartikel-Bildgebung schneller in die Praxis bringen, sobald die Partikel von der FDA zugelassen worden sind“, sagt Umar Mahmood vom MGH.

Siemens-Forscher, die an PET-Geräten mit anderen Klassen von Biomarkern arbeiten, haben eine Fluor-18-Markierung an einem leicht veränderten Thymidin-Molekül angebracht – einem nahen Verwandten von Thymin. Sie wollen damit den Mechanismus des Zellwachstums in Krebszellen untersuchen. Da diese FLT genannte Substanz eine fast perfekte Kopie des in der Natur auftretenden Moleküls ist, wird sie von Zellen im selben Maße wie das normale Thymidin aufgenommen. „Dies geschieht insbesondere bei Krebszellen wegen deren höherer Wachstumsrate“, erklärt Dr. Ward Digby, Leiter des Produktmanagements für Biomarker beim Med-Geschäftsbereich Molecular Imaging in Knoxville, Tennessee. „FLT ist zu einem sehr leistungsfähigen vorklinischen Werkzeug für die Forschung geworden und es könnte künftig auch für die Therapiekontrolle beim Menschen eingesetzt werden.“

**Alles in einem Portal.** Eine große Herausforderung bei der Schaffung eines Unternehmens für integrierte Diagnostik ist die Zusammenführung der schnell wachsenden Datenmengen aus der In-vivo- und In-vitro-Diagnostik. Diese

zwei Felder waren historisch gesehen immer weit voneinander entfernt. Seit einiger Zeit nimmt aber am MGH eine praktische Lösung Gestalt an: Gemeinsam mit Siemens wird dort das Molecular Imaging Portal entwickelt (S.70). Dieses Portal ist als Plattform für die Integration von Bilddaten mit vorklinischen, klinischen, genetischen und proteomischen Informationen gedacht. „Das MIPortal könnte ein universelles Werkzeug zur Entscheidungsunterstützung in der gesamten medizinischen Wissenschaft werden“, meint Digby, und Umar Mahmood ergänzt: „Wenn die Erhebung genetischer Daten kostengünstiger wird, können die Ärzte diese sowohl mit den Daten aus Labortests wie auch mit denen der bildgebenden Verfahren kombinieren. Therapien lassen sich so optimieren und Erfolgchancen besser vorhersagen.“

Einen ähnlichen Ansatz verfolgen Wissenschaftler von Med und Siemens Corporate Technology. Für das von der EU unterstützte Projekt Health-e-Child entwickeln sie Analyse-Tools (S.72). Damit lassen sich genetische, klinische und epidemiologische Informationen zu verschiedenen Kinderkrankheiten verknüpfen. Ziel ist – wie auch bei einer ähnlichen, von



Eisenoxid-Nanopartikel mit Protein

Siemens entwickelten Lösung namens REMIND – die Entwicklung klinischer Systeme, um Ärzte bei ihren Entscheidungen zu unterstützen und personalisierte Therapiepläne zu entwerfen. Zudem arbeitet Siemens auch an der Verbesserung des GeneSim-Portals, das genetische Daten analysiert und intelligent verknüpft (S.70).

Es wird allmählich deutlich, wohin uns diese Systeme – wie auch die allgemeine Entwicklung der molekularen Medizin – führen. Informationen aus unzähligen Quellen werden wie in einem riesigen Trichter schrittweise in Algorithmen zur Entscheidungsunterstützung gegossen, die dann mit Hilfe integrierter Krankenhaus-Softwareplattformen wie Soarian zu jedem Zeitpunkt und an jedem Ort zur Verfügung stehen. Schlüsselinformationen und Entscheidungsdokumentationen werden in elektronischen Patientenakten gespeichert.

Später, wenn auch die Daten aus Bildgebungsverfahren wie PET, MRT und CT integriert worden sind, werden die Informationen aus diesen Systemen mit den Ergebnissen molekularer Labortests kombiniert. Diese wiederum basieren auf den Erkenntnissen aus der Erforschung des menschlichen Erbguts. Bei der Fahrt über eine einstmals stockdunkle Autobahn werden an immer mehr Orten die Lichter angehen.

■ Arthur F. Pease