

Diagnose Krebs:  
Wenn der Tumor ausfindig gemacht ist,  
lässt er sich meist auch behandeln.



# Krebszellen unter Beschuss

Am Paul Scherrer Institut PSI erhalten Krebskranke eine in der Schweiz einzigartige Therapie. Der Beschuss mit Protonen macht Tumoren den Garaus – und das so präzise wie mit keiner anderen Form der Bestrahlung. Das erweitert die Behandlungsmöglichkeiten bei komplizierten Fällen und insbesondere bei Kindern.

Text: Sabine Goldhahn

Olga Jose aktiviert die Gegensprechanlage. Während die Radiologie-Fachfrau einen der vielen Bildschirme mit ihren Augen fixiert, fragt sie: «Können wir bitte den Strahl haben.» Auf einem Monitor sieht sie das Bild, das eine Kamera im nur wenige Meter entfernten Therapieraum aufnimmt. Dort, an einem der drei Behandlungsplätze für Protonentherapie am PSI, der sogenannten Gantry 3, liegt ein junger Mann ganz ruhig auf einer Liege. Der Patient wartet auf die Bestrahlung. Nachdem Jose erfahren hat, dass der geforderte Strahl abgerufen werden kann, drückt sie auf den Bestrahlungsknopf.

Fünfundzwanzig Meter entfernt, hinter der Gantry 3, beginnen nun positiv geladene Teilchen, sogenannte Protonen, ihre Reise zum Patienten. Mit einer Geschwindigkeit von bis zu 175 000 Kilometer pro Sekunde – fast zwei Drittel der Lichtgeschwindigkeit – fliegen sie auf den jungen Mann zu. Sie durchdringen Haut und Gewebe, bis sie den Endpunkt ihres rasanten Fluges erreichen: die Krebszellen, die das Leben des Patienten bedrohen.

Der bleistiftdicke Protonenstrahl steuert sein Ziel äusserst präzise an. Nur weniger als einen Millimeter kann er davon abweichen und benachbartes, gesundes Gewebe treffen. «Im Vergleich zu anderen Bestrahlungsmethoden, beispielsweise mit Photonen, ist das eine sehr schonende Behandlung», sagt Barbara Bachtiry, Radioonkologin am PSI.

An dieser Meisterleistung der Präzision haben viele Mitarbeitende des PSI ihren Anteil. Mediziner, Physiker und Techniker arbeiten am Zentrum für Protonentherapie ZPT tagtäglich daran, Protonen möglichst genau in Tumore zu lenken und diese zu zerstören. Dabei bauen sie auf ihr jeweiliges Expertenwissen, die richtige Infrastruktur und viele Jahre Erfahrung. Hier, in Villigen, werden Krebspatienten immerhin schon seit 35 Jahren mit massgeschnei-

derter Protonentherapie behandelt. Massgeschneidert heisst: die richtige Dauer, Intensität und Häufigkeit der Bestrahlung am richtigen Ort. Mit einer derart individuell angepassten Strahlentherapie haben die Spezialisten am PSI schon mehr als 8000 Krebspatienten geholfen, ihre Erkrankung zu besiegen.

## Diagnose: Krebs

Auch der junge Patient – nennen wir ihn Noah Schmid – ist wegen dieser technologisch fortschrittlichsten Methode zur Krebsbestrahlung ans PSI gekommen.

Die ersten Krankheitszeichen seien ganz unspezifisch gewesen, erinnert er sich: Schnupfen und leichte Kopfschmerzen. Als keine Medikamente halfen, sei er zum Arzt gegangen. Schon nach wenigen Untersuchungen stand fest: Eine seltene Krebsgeschwulst breitete sich in seinen Nebenhöhlen und im Rachenraum aus, wucherte entlang der Riechnerven zum Gehirn und befiel einen Lymphknoten nach dem anderen, bis hinunter zum Hals. Keine Frage: Der Tumor musste raus. Doch durch die Nähe zu den Sehnerven durften die Chirurgen nur sehr vorsichtig operieren und konnten nicht alle bösartigen Zellen entfernen. Es folgten Chemotherapie und eine Anfrage beim Paul Scherrer Institut. Die Ärzte wussten: Am PSI gibt es die Protonentherapie, und die kann Noah Schmid helfen.

«Krebszellen wachsen oft sehr nahe an empfindlichen Strukturen wie Sehnerv, Innenohr oder Rückenmark», erklärt Barbara Bachtiry. «Herkömmliche Strahlentherapie würde diese Strukturen ebenfalls treffen und dadurch Nebenwirkungen verursachen.» Die Protonentherapie hingegen ist von allen Bestrahlungsarten gegen Krebs diejenige, welche am genauesten gerichtet und dosiert werden

kann. Das schont gesundes Gewebe. Deshalb verwenden Ärzte diese Form der Bestrahlung vor allem bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich, wo oft wenige Millimeter darüber entscheiden, ob ein Patient beispielsweise erblindet oder sein Gehör verliert. So fürchtet auch Noah Schmid um sein Augenlicht. Seine Stimme wird leise, als ihm Bachtary behutsam erklärt, wie nah der Protonenstrahl an den Sehnerv herankommen wird: fünf Millimeter. Diese Sicherheitszone will die Ärztin unbedingt einhalten.

Um die Bestrahlung so genau wie möglich zu planen, werden von jedem Patienten zunächst aktuelle Schichtbilder vom Kopf und Hals angefertigt. Zu diesem Zweck hat das ZPT eigene medizinische Grossgeräte wie Computertomograf (CT) und Magnetresonanztomograf (MRT). Die Geräte liefern sehr detaillierte Bilder, die Kopf und Hals in Schichten von weniger als einem Millimeter Dicke zeigen. Auf den schwarz-weißen Aufnahmen erkennt Bachtary die Knochenstrukturen und Weichgewebe, wie etwa Nervenstränge. Am Monitor zeichnet sie mit dünnen, farbigen Linien die Umrisse von empfindlichen Strukturen und Tumorresten nach. Das erfordert Übung, doch die Ärztin hat in ihrem Leben schon zigtausende Aufnahmen gesehen.

Diese Bilder sind dann die Grundlage für die Behandlung und das wichtigste Werkzeug für den Bestrahlungsplan: Rot schraffiert ist der Bereich, den die Protonen am stärksten treffen sollen, also Krebsgewebe und befallene Lymphknoten. Eine

blaue Fläche daneben zeigt die Areale, welche vielleicht auch noch Tumorzellen enthalten und ebenfalls mit einer starken Dosis bestrahlt werden sollen. Daneben folgen gelbe Areale, wo gefährdete Strukturen liegen und nur eine schwache Protonendosis auftreten darf. Grün umrahmt sind schliesslich noch einzelne Krebszellnester entlang der Blut- und Lymphgefässe am Hals.

### Sicherheit durch Teamarbeit

Schon im Vorfeld der Bestrahlungsplanung haben sich die Mediziner am PSI bei jenen Ärzten über den Patienten informiert, die ihn vorher behandelt hatten.

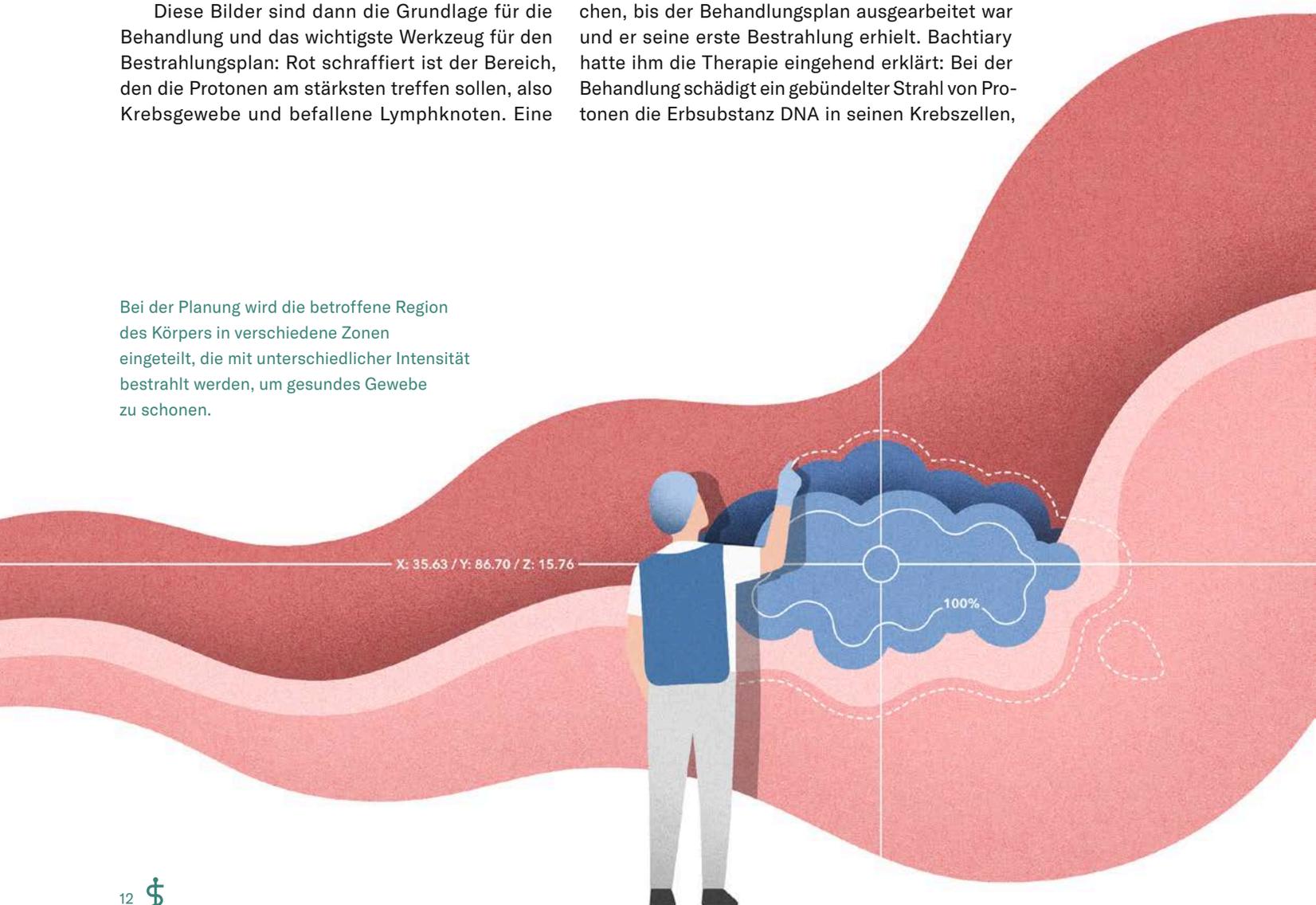
«Wir legen sehr viel Wert auf die enge Zusammenarbeit mit den Medizinerinnen der zuweisenden Kliniken und schätzen den fachlichen Austausch mit allen Schweizer Universitäts- und Kantonsspitalern. In den letzten drei Jahren wurden uns die meisten Patienten aus dem Universitätsspital Zürich, dem Inselspital Bern und den Kantonsspitalern St. Gallen und Aarau zugewiesen», sagt Damien Charles Weber, Leiter und Chefarzt des ZPT.

Bei Noah Schmid dauerte es knapp drei Wochen, bis der Behandlungsplan ausgearbeitet war und er seine erste Bestrahlung erhielt. Bachtary hatte ihm die Therapie eingehend erklärt: Bei der Behandlung schädigt ein gebündelter Strahl von Protonen die Erbsubstanz DNA in seinen Krebszellen,

Bei der Planung wird die betroffene Region des Körpers in verschiedene Zonen eingeteilt, die mit unterschiedlicher Intensität bestrahlt werden, um gesundes Gewebe zu schonen.

X: 35.63 / Y: 86.70 / Z: 15.76

100%



wodurch diese ihre Fähigkeit zur Zellteilung und Vermehrung verlieren und absterben. Der entscheidende Vorteil bei der Bestrahlung mit Protonen: Die schnellen schweren Teilchen lassen sich sehr gut lenken und bremsen, damit sie ihre maximale Energie nur im Tumor deponieren. Sie verlieren bloss sehr wenig Energie auf dem Weg dorthin und stoppen exakt im Tumorgewebe, was wiederum gesundes Gewebe vor und hinter der Geschwulst schont. Der Erfolg der Protonentherapie hängt also letztlich davon ab, dass die Bestrahlung des Tumorgewebes so exakt wie möglich erfolgt.

Patient Schmid weiss, dass er sieben Wochen lang jeden Tag ans PSI kommen und auf dem Behandlungstisch der Gantry 3 möglichst regungslos liegen muss. Obwohl eine einzelne Bestrahlung in ein bis zwei Minuten vorbei ist, kann ein ganzer Bestrahlungsdurchgang mit Umlagerung des Patienten über eine Stunde dauern.

### Bloss nicht bewegen

Doch bevor es losgeht, muss Schmid es geduldig über sich ergehen lassen, dass die Radiologie-Fachfrau Olga Jose ihm ein Kissen und eine Kopfmassage aus Kunststoff anpasst. Beides wird mit Druckknöpfen an der Behandlungsliege in der Gantry befestigt. «Für einige Patienten ist es unangenehm, wenn sie ihren Kopf und ihr Gesicht während der Bestrahlung nicht bewegen können», erklärt Jose. «Die Maske hilft, dass wir sie an jedem Tag der mehrwöchigen Behandlung genau gleich positionieren können.» Trotzdem dauert es vor der ersten Bestrahlung noch eine halbe Stunde, bis sich Kopf, Hals und Schultern des Patienten an genau demselben Ort in der Bestrahlungsposition befinden wie auf den Planungsbildern vorgesehen. Die Übereinstimmung kontrollieren Jose und Bachtiry noch einmal gemeinsam.

Die Radiologie-Fachfrau fährt die Gantry auf die erste Bestrahlungsposition für die nun anstehende Behandlung, dann verlässt sie den Bestrahlungsraum und begibt sich in den Kontrollraum, von dem aus sie das Verfahren starten kann.

### Die Sicherheit im Blick

Hier zeigen neunzehn Monitore Bilder der Kameras aus dem Behandlungsraum, den Weg des Protonenstrahls, die Funktionsfähigkeit der Sicherheitssysteme und vieles mehr. Besonders wichtig: der Bestrahlungsplan. Aufmerksam blickt Jose auf einen Bildschirm nach dem anderen. Sie kontrolliert die

richtige Position, die Reihenfolge der Bestrahlungsfelder und beobachtet, ob der Patient ruhig liegt. Alles scheint okay. Die Maschinerie, die für eine ordnungsgemässe Bestrahlung des Patienten sorgt, arbeitet reibungslos.

Kopf und Hals des Patienten werden aus vier verschiedenen Richtungen bestrahlt. Deshalb muss die Gantry beziehungsweise ihr Bestrahlungskopf um den Patienten herumgedreht werden. Hinter einer weissen Wand verborgen, arbeiten dafür zwei Elektromotoren mit jeweils zehn PS, um den gewaltigen Drehkörper der Gantry mit 220 Tonnen zu bewegen.

### Bestrahlungstechnik am PSI entwickelt

Im Bestrahlungsraum verrät kein Geräusch, dass die Protonen nun mit zwei Drittel der Lichtgeschwindigkeit in den Körper von Noah Schmid eindringen und im Tumor abrupt stoppen. Wie bei einer Vollbremsung geben sie dabei ihre ganze Energie ab und erreichen damit ihre maximale Wirkung. Hinter diesem Energieabfall, Bragg Peak genannt, kommt keine Strahlung mehr an. Diese besondere physikalische Eigenschaft der Protonen liegt der Spot-Scanning-Technik zugrunde, die vor über zwanzig Jahren hier am PSI entwickelt wurde. Damien Weber: «Das Verfahren verhalf der Protonentherapie weltweit zum Durchbruch, denn es ermöglichte überhaupt erst, Patienten in angemessener Zeit zu behandeln und sehr unregelmässig geformte Tumore exakt zu bestrahlen.» Bei der Spot-Scanning-Technik rastert der bleistiftdünne Protonenstrahl den Tumor von hinten nach vorne, Ebene für Ebene und Reihe für Reihe ab: zuerst die am tiefsten liegende Schicht des Tumors und dann die nächsthöher liegende und so fort. Ohne die damit erreichbare Präzision hätten Patienten wie Noah Schmid ebenso wenig eine Chance auf eine erfolgreiche Behandlung wie viele Kinder.

«Wir legen sehr viel Wert auf die enge Zusammenarbeit mit den Medizinerinnen der zweiseitigen Kliniken.»

Damien Charles Weber, Leiter und Chefarzt des Zentrums für Protonentherapie ZPT

Der Protonenstrahl gibt seine Energie genau im Tumor ab. Er rastert das Krebsgewebe zeilenweise in Schichten ab und zerstört es.



«Bei Kindern liegen empfindliche Organe und Strukturen sehr nah beieinander. Ihre Zellen haben noch viele Zellteilungen vor sich und somit Jahrzehnte Zeit, Mutationen zu bilden und zu entarten. Deshalb sollte man ihre Zellen im Kindesalter möglichst wenig ionisierenden Strahlen aussetzen, die ein zusätzliches Risiko darstellen. Zudem vertragen sie nur eine geringe Strahlendosis», erklärt Weber. «Wenn Kinder Krebs haben, ist die viel genauer anwendbare Protonentherapie für sie besser geeignet als herkömmliche Strahlentherapie mit Photonen. Diese lassen sich nicht so gut fokussieren, weil sie ihre Energie nicht so punktgenau abgeben wie Protonen. Deshalb schädigen sie auch Gewebe vor und hinter den Tumoren oft stärker.» Das Team am ZPT hat bei der Protonenbestrahlung der kleinen Krebspatienten grosse Erfahrung: Unterstützt von Kinder- und Narkoseärzten wurden hier schon über 500 Kinder behandelt, die meisten von ihnen nach genau definierten Therapieprotokollen im Rahmen internationaler Studien.

#### Nachsorge zum Wohl der Patienten

Alle wichtigen Informationen zur Behandlung und zum Befinden der kleinen und grossen Patienten werden akribisch in einer Datenbank gesammelt.

Ulrike Kliebsch, die am ZPT für Patientenstudien verantwortlich ist, erzählt: «Bei uns laufen regelmässig Studien zur Wirksamkeit unserer Therapie. Zudem werden Kinder im zentralen Kinder-Krebsregister der Schweiz erfasst. Das erlaubt später Rückschlüsse auf die wirksamsten Bestrahlungsparameter, allfällige Nebenwirkungen und die Lebensqualität. Tumore bei Kindern sind sehr selten und man will möglichst viel darüber wissen.»

Wenn ein Patient seine Bestrahlung beendet hat, erfolgt nach acht bis zwölf Wochen die erste Kontrolluntersuchung, danach meist halbjährlich oder jährlich. Diese Nachsorge liegt allen Mitarbeitenden besonders am Herzen. Manche Patienten schicken später Postkarten und Dankesbriefe oder kommen fit und gesund persönlich vorbei. Das ist für das Team am ZPT das Schönste.

Noah Schmid hat seine erste Bestrahlung hinter sich. Die Maske wird ihm abgenommen und er streckt sich. Das reglose Liegen war anstrengend. Bachtiry und Jose reichen ihm die Hand und verabschieden ihn. Bis zum nächsten Tag. ♦

## «Es ist wichtig, weiter zu forschen»

Die Protonentherapie ist aufwendig und teurer als die herkömmliche Strahlentherapie, doch ihre Treffsicherheit bei Tumoren ist unübertroffen. Davon ist nicht nur Damien Weber vom PSI überzeugt. Europaweit entstehen neue Zentren, um mehr Krebspatienten damit behandeln zu können. Das hilft nicht nur den betroffenen Kindern und Erwachsenen, sondern trägt auch zur Sicherheit bei.

### Herr Weber, wie kommt es, dass am PSI Patienten behandelt werden?

Die grössten und erfahrensten Protonentherapiezentren weltweit sind aus Forschungsinstituten hervorgegangen. Das hat historische Gründe. Man braucht eine riesige Infrastruktur und das PSI, wie auch andere Zentren, hatte diese. Das ermöglichte es überhaupt erst, die Methode zu entwickeln, sie patiententauglich zu machen und kontinuierlich zu verbessern. Die Protonentherapie braucht grosse Erfahrung, insbesondere für die Patientensicherheit und für noch bessere Ergebnisse.

### Das PSI hat das einzige Protonentherapiezentrum in der Schweiz. Reicht das, um alle Patienten zu versorgen?

Das ist eine heikle, aber wichtige Frage in einem Land, das die Gesundheitsversorgung auf kantonaler Ebene reguliert. Wenn man sich die Zahlen anschaut, reicht es im Moment, denn nicht alle Patienten, bei denen eine Protonentherapie angezeigt wäre, bekommen sie auch. Das Bundesamt für Gesundheit BAG hat eine Liste an Krebserkrankungen festgelegt, bei denen die Protonentherapie angewendet werden darf. Diese Liste umfasst derzeit zehn Indikationen bei Erwachsenen sowie sämtliche Tumore im Kindes- und Jugendalter bis achtzehn Jahre. In der Schweiz haben wir mit zwei Gantrys bereits mehr als doppelt so viele Bestrahlungsplätze pro Einwohner wie beispielsweise Grossbritannien. Ein Protonentherapiezentrum muss eine kritische Masse an Patienten aufweisen, um gut zu sein. Wenn es nur eine begrenzte Anzahl von Patienten hat, fehlt die Erfahrung.

### Wie werden die Indikationen zur Protonentherapie festgelegt?

Das ist in jedem Land anders. Die Liste in der Schweiz wurde vor zwanzig Jahren aufgestellt, als die Protonentherapie noch am Anfang war. Seitdem wurden keine neuen Krankheiten hinzugefügt. Auch wenn ich als Arzt von der Protonentherapie überzeugt bin: Wir müssen Daten liefern, die beweisen, dass die Protonentherapie der herkömmlichen Strahlentherapie überlegen ist und weniger Komplikationen macht, oder eben nicht. Doch die Patientenzahl in der Schweiz ist klein, deshalb muss man international zusammenarbeiten, um für die einzelnen Krankheitsbilder genügend zuverlässige Daten zur Protonentherapie zu bekommen.

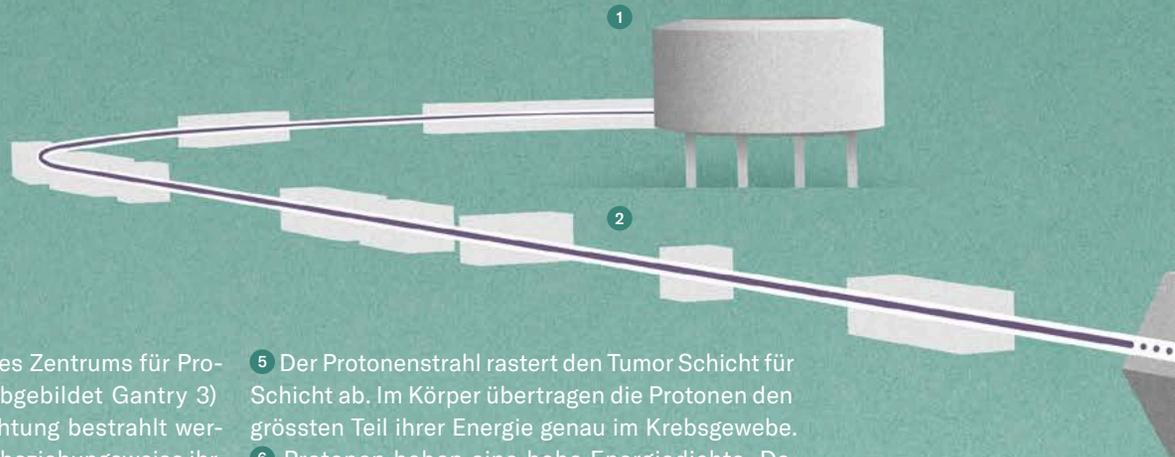
### Wie wollen Sie den Nachweis erbringen?

Die Zahl der Protonentherapiezentren in Europa steigt. Im Jahr 2024 werden es ungefähr dreissig sein. Einige von ihnen haben sich in einem Netzwerk, dem European Particle Therapy Network, zusammengeschlossen, um gemeinsam klinische Studien mit dreihundert und mehr Patienten durchzuführen. Das PSI war einer der Gründer dieses Netzwerks. Ausserdem ist das PSI assoziiertes Mitglied im amerikanischen NRG-Oncology-Netzwerk. Es ist geplant, dass das PSI in nicht allzu ferner Zukunft an ein bis zwei randomisierten Studien der Phase 3 teilnimmt. Bei einer wird es um Lungenkrebs gehen.

### Die Lunge bewegt sich beim Atmen. Kann man Lungenkrebs denn überhaupt so genau bestrahlen wie Tumore in anderen Körperregionen?

Wir haben eine Technik entwickelt, mit der das möglich ist. Vor Kurzem haben wir eine 17-jährige Frau erstmals damit behandelt. Es ist sehr ungewöhnlich, dass Kinder oder Jugendliche Lungenkrebs bekommen, unter dem sonst Erwachsene leiden. Jetzt ist sie krebsfrei. Das zeigt, wie wichtig es ist, auf diesem Gebiet zu forschen und die Methoden weiterzuentwickeln.

# Feuer frei auf Tumore



An den Behandlungsplätzen des Zentrums für Protonentherapie am PSI (hier abgebildet Gantry 3) können Tumore aus jeder Richtung bestrahlt werden. Deshalb muss die Gantry beziehungsweise ihr Bestrahlungskopf um den Patienten herumgedreht werden. Der gewaltige Drehkörper 3 der Gantry ist 220 Tonnen schwer und bis zu 10,5 Meter breit. Diese Masse kommt unter anderem durch ein rotierendes Stahlgerüst, 9 Magnete zum Lenken des Protonenstrahls, das Vakuumrohr, in dem die Protonen gebündelt werden, Vorrichtungen zur Strahlendiagnostik und einen 1,5 Meter breiten Kabelschlepp zustande. Die Drehung selbst leisten 2 Elektromotoren mit jeweils 10 PS.

1 Ihren Ursprung nehmen die Protonen an der Ionenquelle, die im Ringbeschleuniger COMET sitzt. In ihr werden kontinuierlich Wasserstoffatome in Bruchteilen von Sekunden in negativ geladene Elektronen und positiv geladene Protonen zerlegt. Ein elektrisches Feld saugt die Protonen in den Ringbeschleuniger, wo sie 630 Mal auf einer Kreisbahn rotieren. Anschliessend werden sie in den Strahlengang geleitet 2 und dort mithilfe von Magneten gebündelt.

Die Protonen fliegen mit zwei Dritteln der Lichtgeschwindigkeit durch den 50 Meter langen Strahlengang zur Gantry 3 und werden gezielt auf den Tumor gefeuert. 4 Wie tief sie in den Körper eindringen, entscheidet ihre Energie. Für das richtige Energielevel sorgen Graphitkeile. Je dicker die Graphitschicht ist, die die Protonen durchdringen müssen, um so grösser ist die Bremswirkung und desto früher geben die Protonen ihre Energie im Gewebe ab. Wie weit diese Keile in den Strahlengang eingerückt werden müssen, bestimmt ein Dosimetrist bei der Therapieplanung.

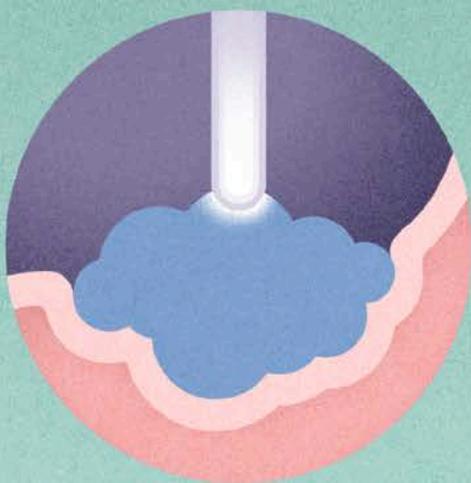
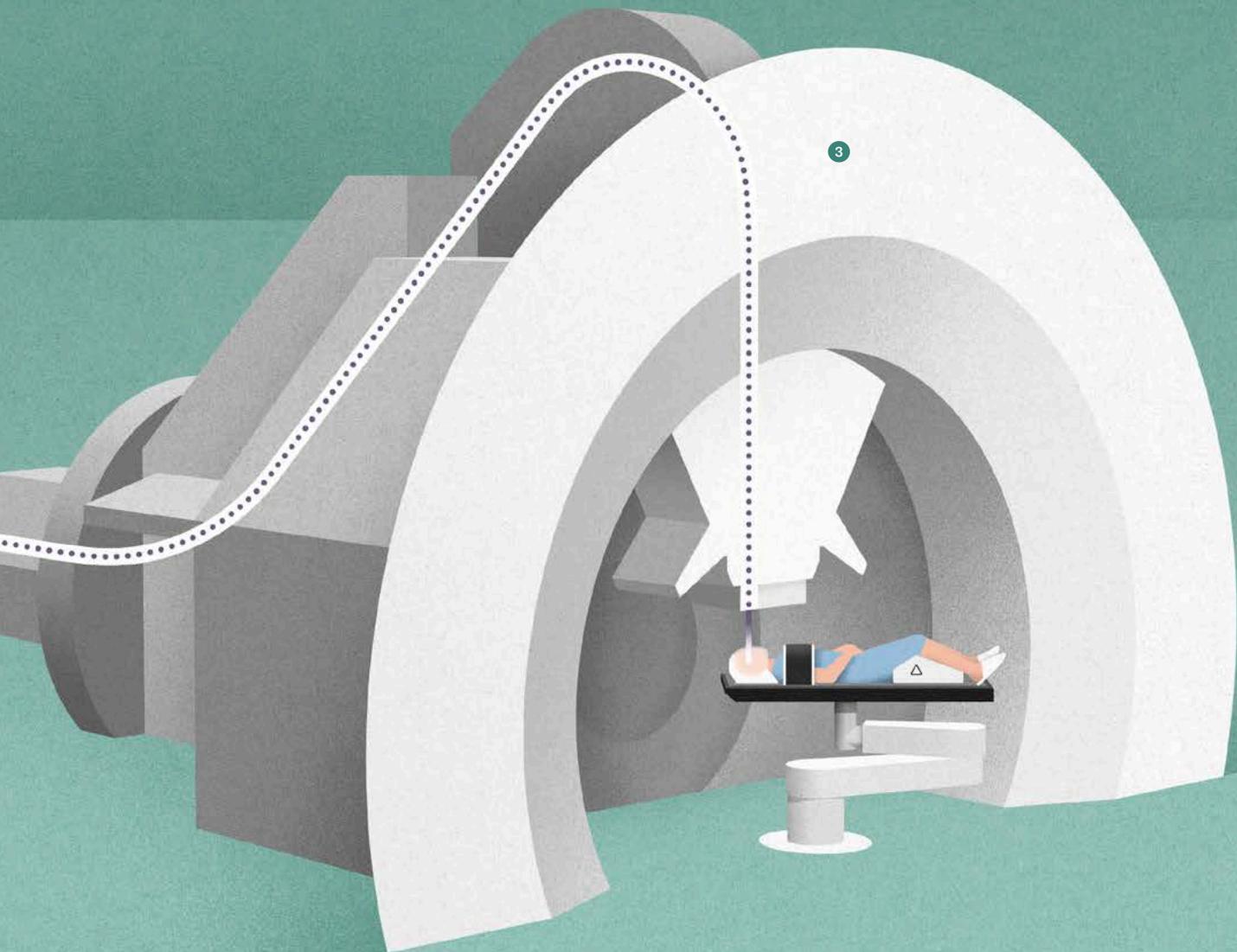
5 Der Protonenstrahl rastert den Tumor Schicht für Schicht ab. Im Körper übertragen die Protonen den grössten Teil ihrer Energie genau im Krebsgewebe.

6 Protonen haben eine hohe Energiedichte. Dadurch kommt es in der Krebszelle zu direkten Schäden an der Erbsubstanz DNA, die sich im Zellkern befindet und alle wichtigen Informationen für das Überleben der Zelle enthält. Ebenfalls entstehen durch die aufgenommene Energie in der Zelle sehr reaktive Verbindungen, sogenannte freie Radikale. Auch diese freien Radikale schädigen die DNA der Zelle 7.

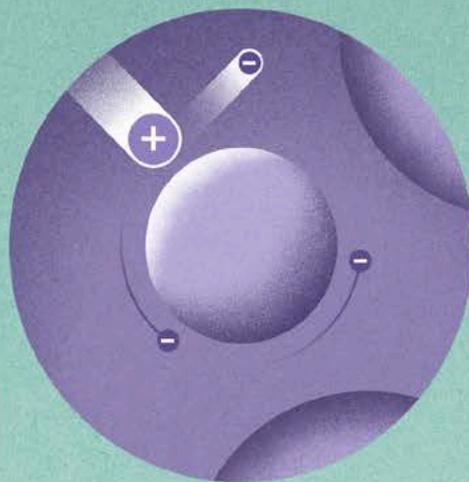
Die Folge ist, dass Krebszellen, deren DNA stark beschädigt ist, nicht überleben können. Die Überbleibsel der abgestorbenen Zellen werden vom Immunsystem des Körpers beseitigt. Genau das ist das Ziel der Protonentherapie.



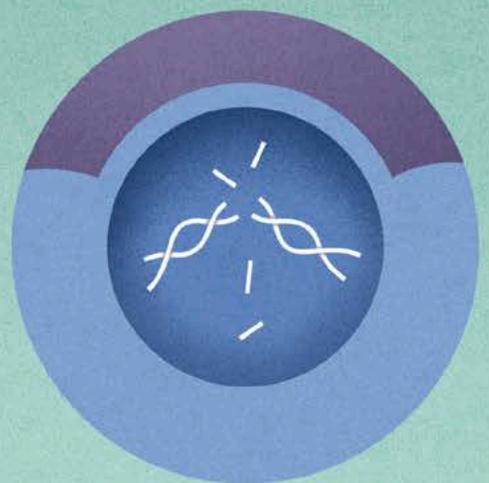
4



5



6



7



# Medikamente mit Strahlkraft

Im Dienst der Kranken arbeiten PSI-Wissenschaftler mit radioaktiven Stoffen und entwickeln Arzneimittel, die Strahlung aussenden. Damit helfen sie, Krebsleiden und Entzündungen aufzuspüren und Tumore am Wachstum zu hindern. Ihre Forschung unterstützt Spitäler und ist für die Schweizer Industrie von grossem Interesse.

Text: Sabine Goldhahn

Der Wettlauf gegen die Zeit startet Montagmorgen im Reinraumlabor des Zentrums für radiopharmazeutische Wissenschaften ZRW am PSI. Ärzte vom Kantonsspital Baden wollen einen Patienten mit Prostatakrebs untersuchen und haben dafür beim PSI ein Radiopharmakon bestellt, ein radioaktives Arzneimittel. Mit seiner Hilfe wollen die Mediziner Tumorzellen im Patienten aufspüren. Das Arzneimittel besteht aus zwei Hauptkomponenten. Ein Teil, der sogenannte Tracer, passt genau zu Zielstrukturen, die auf der Oberfläche von Tumorzellen sitzen, und heftet sich dort an. Die zweite

Komponente signalisiert den Ort durch Radioaktivität. Sie besteht nämlich aus einem Radionuklid. So heissen instabile Atome, die bei ihrem Zerfall Strahlung aussenden. Für medizinische Zwecke werden Radionuklide mit einer Halbwertszeit von wenigen Minuten bis eine Woche verwendet. Wegen der Radioaktivität ist ihre Herstellung nur unter bestimmten Sicherheitsvorkehrungen erlaubt, die am PSI gegeben sind. Für die Diagnostik des Prostatakarzinoms stellt das Team im Reinraumlabor das radioaktive Arzneimittel  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 her. Dafür hat es zwei Tage Vorlauf, doch Mittwoch,

am Produktionstag, muss es sich beeilen – in nur 68 Minuten verliert das verwendete Radionuklid die Hälfte seiner Strahlkraft.

10:00 Uhr: In einer mit dicken Bleiplatten abgeschirmten sogenannten heissen Zelle startet auf Knopfdruck die Synthese des Wirkstoffs. Langsam tropft eine unscheinbare, klare Flüssigkeit vom Syntheseapparat in ein Gefäss.

10:40 Uhr: Die Flüssigkeit mit dem Wirkstoff wird in ein daumengrosses Glasfläschchen abgefüllt und in einen strahlensicheren Behälter gepackt.

11:00 Uhr: Das Medikament ist zum Versand per Gefahrguttransport bereit. Der Behälter wird 30 Minuten später im Spital ankommen. Dort wartet bereits der Patient.

11:30 Uhr: Das Team am PSI kontrolliert eine zurückbehaltene Probe des Arzneimittels auf seine Qualität und Reinheit und informiert die Klinik über die Freigabe.

12:00 Uhr: Das Fachpersonal zieht mit einer Spritze die für den Patienten berechnete Wirkstoffmenge auf und spritzt sie in dessen Venen. Die Untersuchung geht los.

Einmal im Blutkreislauf angekommen, sucht sich das radioaktive Arzneimittel sein Ziel im Körper: die Krebszellen. Diese tragen auf ihrer Oberfläche Strukturen, die charakteristisch für eine Krebsart sind, und die gesunde Zellen nicht aufweisen. An diese Strukturen dockt das Arzneimittel an, das an das Radionuklid gekoppelt ist.

Die radioaktive Strahlung der Arznei macht winzige Ableger des Tumors sichtbar, die man sonst nicht sehen würde. Das gelingt mithilfe von Spezialkameras. Sie erfassen die Strahlung, die der Wirkstoff aus dem Körper des Patienten nach aussen schickt. Daraus errechnet ein Computer Bilder, auf denen Tumorherde farbig erscheinen und gut erkennbar sind. Auch an diesem Tag erfüllt der eingesetzte Wirkstoff seine Aufgabe und die Ärzte am Kantonsspital Baden wissen nun, wo sich der Tumor und seine Ableger im Körper ihres Patienten befinden. Diese Informationen werden genutzt, um eine auf die Situation des Patienten abgestimmte Therapie zu entwickeln.

Aber strahlende Substanzen können weitaus mehr, als Krebszellen aufzuspüren. «Die Eigenschaften eines Radionuklids bestimmen, ob man es zur Diagnostik verwendet oder ob man damit die Krebszellen gezielt zerstört», erklärt Roger Schibli, Leiter des ZRW, einer gemeinsamen Einrichtung des PSI, der ETH Zürich und des Universitätsspitals Zürich. Manche Radionuklide wie Lutetium-177 senden auch zerstörerische Teilchenstrahlung, sogenannte Betastrahlung, aus, die nur wenige Millimeter weit

reicht. Sie kann Krebszellen direkt zerstören, sobald das Radiopharmakon an ihnen andockt.

Die besondere Strahlencharakteristik von Lutetium-177 haben sich Chemiker Martin Béhé und seine Arbeitsgruppe am ZRW zunutze gemacht und das Radionuklid mit einem Minigastrin als Tracer gekoppelt. Dieses Molekül bindet sich ganz gezielt an den sogenannten Cholecystokin-2(CCK2)-Rezeptor, den Tumorzellen des bösartigen medullären Schilddrüsenkarzinoms auf ihrer Oberfläche tragen. Bei dieser Art von Schilddrüsenkrebs ist die sonst etablierte Radio-Jod-Therapie nicht wirksam. Er bildet früh Tochtergeschwülste in anderen Organen und trifft manchmal auch Kinder und junge Erwachsene. «Wenn dieser Tumor Metastasen gebildet hat, war eine Heilung bisher nicht möglich», sagt Béhé. Deshalb suchte er mit seinem Team mehrere Jahre lang nach einem radioaktiven Wirkstoff, um die Tochtergeschwülste zu finden und zu vernichten. Die Forschenden prüften intensiv, welcher Wirkstoff schnell im Körper aufgenommen wird, nur an den CCK2-Rezeptor bindet und andere Gewebe schnell wieder verlässt, um mit seiner Strahlung keine gesunden Zellen zu schädigen. Diese und weitere spezielle Anforderungen erschwerten die Suche nach einer passenden Substanz. Erfolg hatte die Gruppe erst, als sie das Peptid Minigastrin (PSIG-2) mit dem Lutetium-177 kombinierte: Es reicherte sich gezielt an den Zellen des medullären Schilddrüsenkarzinoms an, verblieb nicht in anderen Geweben und wurde rasch aus den Nieren ausgeschieden, um dort keinen Schaden anzurichten. Damit waren die wichtigsten Voraussetzungen erfüllt, um den Wirkstoff im Reinraumlabor des PSI standardisiert nach pharmazeutischen Vorschriften herzustellen – der erste Schritt für den kontrollierten Einsatz am Patienten im Rahmen einer Studie.

«Die Eigenschaften eines Radionuklids bestimmen, ob man es zur Diagnostik verwendet oder ob man damit die Krebszellen gezielt zerstört.»

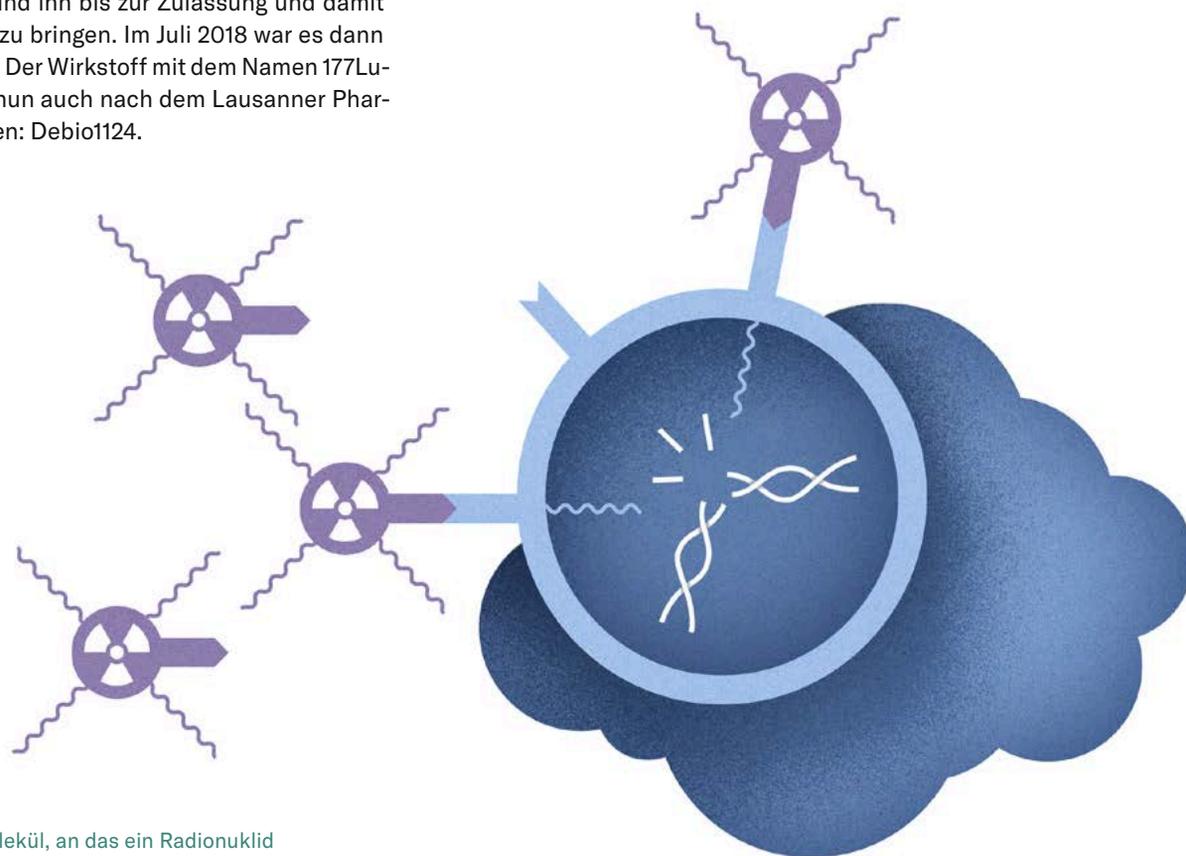
Roger Schibli, Leiter des Zentrums für radiopharmazeutische Wissenschaften ZRW

2016 war es dann soweit: Mit Erlaubnis der Schweizerischen Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Heilmittel Swissmedic durften Ärzte der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsospitals Basel den neuen, inzwischen patentierten Wirkstoff erstmals am Menschen einsetzen. «In dieser ersten Studie haben wir den Wirkstoff sechs Patienten gegeben, die ein medulläres Schilddrüsenkarzinom in einem fortgeschrittenen Stadium hatten», berichtet der Basler Nuklearmediziner Christof Rottenburger.

Zu dieser Zeit informierte das PSI auf seiner Webseite über die Entwicklung des Wirkstoffs und dessen Zulassung als Studienmedikament. Dieser Artikel weckte das Interesse der Schweizer Pharmaindustrie. Das Lausanner Unternehmen Debiopharm meldete sich bei Martin Behé am PSI. Die Geschäftsleute liessen sich erklären, woraus der Wirkstoff besteht und wie er im PSI-Labor hergestellt wird, sie stellten Fragen und prüften Unterlagen, und sie schauten sich die Ergebnisse der ersten Patientenstudie ganz genau an. Das Resultat überzeugte: Im Dezember 2017 unterzeichneten Debiopharm und das PSI einen Lizenzvertrag, der es dem Unternehmen erlaubte, den PSI-Wirkstoff für Anwendungen in der Krebsbehandlung weiterzuentwickeln und ihn bis zur Zulassung und damit zur Marktreife zu bringen. Im Juli 2018 war es dann endlich soweit. Der Wirkstoff mit dem Namen <sup>177</sup>Lu-PSIG-2 heisst nun auch nach dem Lausanner Pharmaunternehmen: Debio1124.

Am Universitätsspital Basel hat inzwischen der zweite Teil der Patientenstudie mit dem PSI-Wirkstoff begonnen. «Diese Studie ist eine sogenannte Dosis-Eskalationsstudie», erklärt Rottenburger. «Hier geben wir Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom eine als sicher erachtete Wirkstoffdosis und beobachten, ob sie diese Dosis gut und ohne höhergradige Nebenwirkungen an anderen Organen vertragen. Wenn dies der Fall ist, kann die Wirkstoffdosis dann weiter gesteigert werden.» Mit diesem Vorgehen tasten sich die Basler Mediziner gemeinsam mit dem PSI an die Strahlendosis heran, welche Patienten gefahrlos für eine Behandlung erhalten können. Für die Dauer der Studie wird das radioaktive Arzneimittel noch weiterhin im Reinraum am PSI hergestellt – so wie andere Radiopharmaka, die von den Kliniken der Region bestellt werden. Am ZRW tüfteln die Forschenden bereits an den nächsten vielversprechenden Substanzen. ♦

Und so werden die Radionuklide am PSI hergestellt: <https://www.psi.ch/de/media/forschung/im-fokus-der-protonen>



Das Detektormolekül, an das ein Radionuklid gekoppelt ist, bindet spezifisch an die Oberfläche von Tumorzellen. Die Strahlung des Radionuklids hilft bei der Lokalisierung von Tumoren und kann diese sogar zerstören.