

Operation, Bestrahlung, Systemtherapie: Hirntumore brauchen Kombination

Aktuelle Therapieoptionen für Gliome

RHEINFELDEN – An der Tagung **Psychoonkologie der Schweizerischen Gesellschaft für Psychoonkologie und der Klinik Schützen, Rheinfelden**, präsentierte Dr. Silvia Hofer, Oberärztin für Neuroonkologie, Zürich, den State of the Art bei Hirntumoren. Aufgrund der ungünstigen Prognose konzentrieren sich die Hoffnungen auf moderne zielgerichtete und experimentelle Therapien. Wenn es gelingt, die Blut-Hirn-Schranke zu überlisten oder zu umgehen, hätte die Therapie von Gliomen bessere Erfolgsaussichten.

In der Schweiz geht man von 500 Neuerkrankungen pro Jahr aus, in der Mehrzahl handelt es sich um höhergradige Gliome. Die Diagnose kommt einem vernichtenden Urteil gleich, da diese Hirntumoren in der Regel schlecht zu behandeln und nicht heilbar sind. Betroffene und Angehörige erleben die Qualen zwischen Angst und Hoffnung: Angst vor den Therapien, Angst vor Persönlichkeitsveränderungen und kognitiven Defiziten, Angst vor dem Rezidiv. Gleichzeitig hoffen viele auf eine Wende zum Guten, denn die Hoffnung stirbt zuletzt. Bei Patienten mit Gliomen treten zwar kaum Metastasen ausserhalb des ZNS auf, dafür sind Lokalrezidive an der Tagesordnung.

Gliome entstehen aus Gliazellen, die das Stützgewebe des Gehirns bilden. Wenn bestimmte Tumorsuppressor-Gene ausser Gefecht gesetzt werden, können sich diese Hirnzellen unkontrolliert teilen und



Dr. Silvia Hofer
Oberärztin
Neuroonkologie
Zürich

Foto: zVg

wachsen. Ausserdem geht man heute davon aus, dass bestimmte Signalmoleküle überexprimiert werden, die für Proliferation, Überleben und Angiogenese verantwortlich zeichnen.

Mobiltelefone immer noch im Verdacht

Ob die Gliomhäufigkeit in den vergangenen 30 Jahren wirklich zugenommen hat, ist umstritten, auch wenn eine gewisse Tendenz unverkennbar ist. Als anerkannte Ursachen erwähnte Dr. Hofer ionisierende Strahlen und familiäre genetische Syndrome; aber auch Mobiltelefone stehen im Verdacht. Sie verwies auf den Siegeszug des Natels: Bereits 2007 hatte statistisch jeder Schweizer ein Natel, inzwischen freuen sich die Mobilfunkanbieter über mehr als 10 Mio. Kunden.

Als typische Symptome nannte Dr. Hofer ungewohnte Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, fokale neurologische Ausfälle, Persönlichkeitsveränderungen und kognitive Defizite. Als Standardverfahren haben sich neurochirurgische Resektionen etabliert, die teilweise auch computer- und MRI-assistiert erfolgen. Im Einzelfall entscheiden

Lokalisation, Grösse und Malignität des Tumors über die Invasivität des Vorgehens. An die Operation schliesst sich bei den hochmalignen Gliomen in der Regel eine Radiotherapie an.

Die Crux mit der Blut-Hirn-Schranke

Zusammen mit der Radiotherapie und/oder im Anschluss daran erfolgt meist eine Chemotherapie, wobei die Zahl der in Frage kommenden Zytostatika stark limitiert ist: Hier verkehrt sich der Schutzmechanismus der Blut-Hirn-Schranke ins Gegenteil, indem gegen den Tumor gerichtete Medikamente nicht an den Wirkort gelangen. Der internationale Therapiestandard bei Glioblastomen sieht eine Therapie mit Temozolomid vor.

Diese kombinierte therapeutische Strategie ist zwingend, weil Gliomzellen sehr migrationsfähig sind, den Primärtumor verlassen und schon früh eine Infiltration des umgebenden Gewebes stattfindet.

Die Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke erschwert die Behandlung – bei Hirntumoren noch mehr als bei Hirnmetastasen. Da es sich bei den Hirnmetastasen um Absiedlungen einer Krebserkrankung anderer Organe handelt, gleichen Gewebe und Kapillaren denjenigen des Ausgangstumors. Normale Kapillaren sind fenestriert, was einer Schwachstelle gleichkommt, die das Eindringen von Medikamenten erleichtert. Im Unterschied dazu sind die Kapilla-

WHO-Klassifikation der Gliome

Die WHO-Klassifikation unterscheidet zwei grosse Gruppen von Gliomen:

- bei 30 % handelt es sich um langsam wachsende, niedrig maligne Gliome (WHO II), zu denen Astrozytome und Oligodendrogliome zählen. Bei einem grossen Teil der Patienten entwickeln sich daraus sekundäre Glioblastome (WHO IV), mit ungünstiger Prognose.

- bei 70 % liegen schnell wachsende, hochmaligne Gliome vor (WHO Grad III und IV). Primäre de novo Glioblastome weisen häufig eine kurze Anamnese von < 3 Monaten auf.
- Grad IV Glioblastome sind hochmaligne. Nach der Diagnosestellung leben die Patienten im Durchschnitt noch 12 bis 15 Monate.

ren im Gehirn gut abgeschottet, um das Gehirn generell vor toxischen Substanzen zu schützen. Um diese Schranke zu überwinden, müssen Medikamente ein spezielles Anforderungsprofil erfüllen.

Das ideale Profil solcher Wirkstoffe ist bekannt, doch in der Praxis entsprechen nur wenige Krebsmedikamente diesen Anforderungen:

- kleines Molekül (< 500 Da), das passiv diffundieren kann
- lipophil
- nicht ionisiert
- nicht an Plasmaproteine gebunden
- nicht p-Glykoprotein-abhängig.

Small molecules und Antikörper als Option

Bei der Behandlung von Hirntumoren sind small molecules von Interesse, die im Sinne einer zielgerichteten Therapie wichtige Signaltransduktionswege hemmen. Allerdings ist keiner dieser Wirkstoffe bisher für die Gliombehandlung zugelassen.

Der Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) hingegen hat die Zulassung für die Therapie des rezidivierenden Glioblastoms (WHO IV), nach Vortherapie mit Temozolomid. Typisch für Hirntumoren ist, dass sie über eine raffinierte Infrastruktur verfügen, die eine Gefässneubildung (Neovaskularisation) ermöglicht. Dieser Schritt ist überlebenswichtig für das Gliom.

Dr. Hofer schilderte abschliessend eine eindruckliche Kasuistik: Ein Patient (Jg. 1947) mit Glioblastom erhält das komplette Standard-Therapieprogramm (mit Operation, Radiotherapie und Temozolomid). Trotzdem kommt es zu Rezidiven mit Aphasie und einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität. Weitere Behandlungen lehnt er ab; schliesslich stimmt er einer Therapie mit Bevacizumab zu. Die Wirkung setzte sehr schnell ein, und es konnte nochmals ein wertvolles Jahr gewonnen werden, so Dr. Hofer. RW

Spinale transkutane Stimulation in Studie geprüft

Gleichstrom lindert RLS-Symptome

BERLIN – Die dopaminerge Therapie gilt derzeit als First-line-Option für das Restless-legs-Syndrom. Da sie aber weder allen Patienten nächtliche Ruhe bringt noch uneingeschränkt einsetzbar ist, werden Alternativen dringend benötigt. Eine könnte die transkutane intraspinale Gleichstromstimulation darstellen.

Bis zu 82 % der Patienten mit Restless-legs-Syndrom erleben unter Levodopa keine Linderung, sondern eine paradoxe Zunahme ihrer Symptome, erinnerte der Neurologe

Dr. Cornelius Bachmann von den Paracelsus-Kliniken Osnabrück. Ausserdem können Nebenwirkungen den Einsatz dieser Substanz limitieren, Gleiches gilt natürlich auch bei alternativen medikamentösen Therapien wie etwa mit Antikonvulsiva.

Zumindest bei einem Teil der Patienten scheint die Ursache des RLS in einer spinalen Hyperexzitabilität zu liegen, die sich während der symptomatischen Phasen nachweisen lässt. Die Kranken nehmen zudem Nadelreize, Druck und Vibrationen schmerzhaft verstärkt wahr. Eine

Theorie besagt, dass sie durch die Beinbewegungen Muskelspindeln aktivieren und dadurch im Sinne eines Gate-Control-Mechanismus schmerzhaft Missemphindungen auf Rückenmarksebene überlagern.

Ergebnisse ermutigen zu Folgestudien

Daraus ergab sich die Überlegung, dass RLS-Symptome durch transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS) gebessert werden könnten. Abgeleitet ist das Verfahren von der transkraniellen DCS (tcDCS), die nachweislich z.B. Schmerzen nach traumatischer Rückenmarksläsion vermindern kann. Der Effekt wird dabei mit jeder Anwendung stärker und überdauert die letzte Anwendung bis zu zwei Wochen. Zur tcDCS gibt es schon eine ganze Reihe vielversprechender Publikationen, zur tsDCS dagegen nur wenige.

Dr. Bachmann hat das Therapieverfahren am Uniklinikum Göttingen in einer Studie an 20 aktuell unbehandelten RLS-Patienten erprobt, 14 Gesunde dienten als Kontrolle. Alle wurden dreimal im



Abstand von einer Woche stimuliert. Weil der Patient nicht beurteilen kann, ob der Stimulator läuft oder nicht, konnte doppelblind unter Placebokontrolle untersucht werden.

Als Mass für den Effekt diente der H-Reflex (Hoffmann-Reflex), dieser ist rein auf spinaler Ebene verschaltet. Er wird jeweils zweimal hintereinander ausgelöst, wobei die Intervalle zwischen den Reizen zwischen 0,1 und 30 Sekunden variieren. Bei Gesunden fällt der zweite Reflex umso schwächer aus, je schneller er nach dem ersten ausgelöst wird. Aus den Amplituden der evozierten Potenziale wird die H1/H2-Ratio errechnet, die bei RLS-Patienten geringer ausfällt als bei Gesunden. Die H1/H2-Ratio wurde vor und unmittelbar nach tsDCS bestimmt und ein

drittes Mal nach 30 Minuten. Die RLS-Symptome wurden per visueller Analogskala und IRLSS* gemessen.

Das Ergebnis: Bei Patienten mit primär normaler H1/H2-Ratio zeigte die tsDCS keinen und bei anhaltend pathologischer Ratio nur einen geringen Effekt. Konnte nur während der symptomatischen Phasen eine pathologische H1/H2-Ratio nachgewiesen werden, hatte die Stimulation einen positiven Effekt: Die Patienten bemerkten einen ausgeprägten Rückgang ihrer RLS-Beschwerden. In grösseren Folgestudien soll das Verfahren weiter untersucht werden. ara

*International Restless Legs Severity Score

Quelle: 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V.

Mit minus 60 Grad gegen ruhelose Beine

RLS-Patienten wissen es schon lange: Wenn die Beine kribbeln, hilft Kälte. Manche probieren es mit kalten Güssen, andere mit Tautreten oder Franzbranntwein. Allerdings hält die Wirkung nicht an. Jetzt haben Schlafforscher vom Klinikum Bremen-Ost RLS-Patienten zwei Wochen lang abends für drei Minuten in die Kältekammer (minus 60 Grad!) gesteckt – natürlich mit Frostschutz für die Akren, aber in

Badkleidung. Als Kontrollen dienten eine «Scheinkühlkammer» mit 5 Grad und lokale Kälteapplikation durch ein gewöhnliches Kryogerät. Fast alle 33 Teilnehmer standen bereits unter medikamentöser Therapie. Als anhaltend wirksam hinsichtlich Symptomen, Schlaf- und Lebensqualität erwies sich letztlich nur die Verumbehandlung, berichtete Professor Dr. Svenja Happe. Jetzt sollen grössere Studien folgen. ara