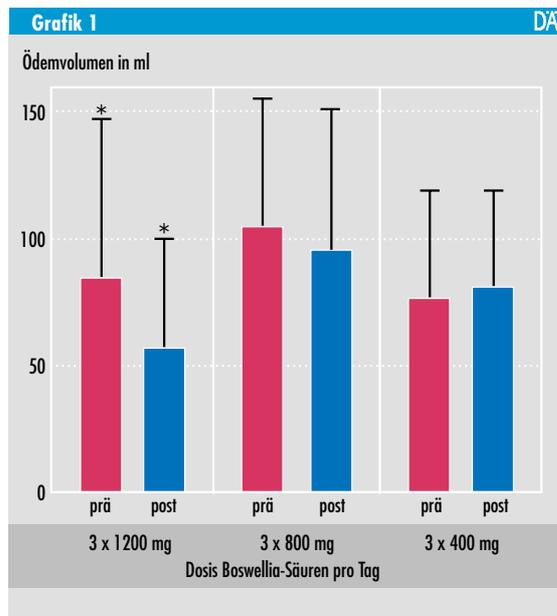


# Die Rolle von Boswellia-Säuren in der Therapie maligner Gliome

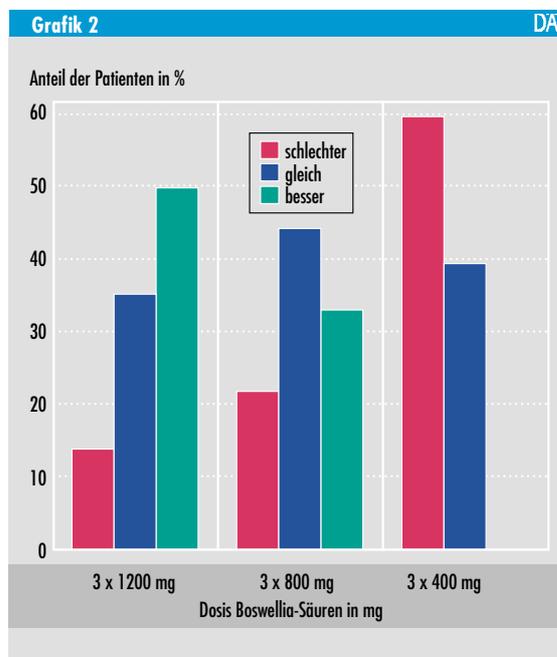
Dieter-Karsten Böker  
Michael Winking

Auch heute noch ist die Prognose maligner Gliome ausgesprochen schlecht. Die „klassischen Therapieverfahren“ Operation und Bestrahlung versprechen keine entscheidende Verbesserung mehr. Um so mehr gilt das Interesse der Verbesserung chemotherapeutischer Möglichkeiten und adjuvanter Therapien. Eine Möglichkeit der Beeinflussung des perifokalen Ödems könnte die Therapie mit den die Leukotrienen-Synthese hemmenden Boswellia-Säuren eröffnen.

Die Therapie der primären Hirntumoren stellt ein nach wie vor nicht zufriedenstellend gelöstes Problem dar. Dabei ist die durch eine Reihe unterschiedlicher Faktoren bestimmte „klinische Wertigkeit“ für die Prognosestellung bedeutsamer als die allein feingeweblichen Kriterien folgende Tumorklassifikation. So sind bei Lokalisation eines nach histologischen Kriterien „gutartigen“ pilozytischen Astrozytoms im Hirnstamm der vollständigen Entfernung Grenzen gesetzt, und die Tumorklassifikation bestimmt die Prognose des Patienten (7, 13). Dagegen darf bei vollständiger Exstirpation eines pilozytischen Astrozytoms – etwa aus einer Kleinhirnhemisphäre – mit einer dauerhaften Heilung gerechnet werden (5). Grundsätzlich anders stellt sich das Problem bei den übrigen Gliomen dar: Bei diesen Tumoren ist praktisch immer mit einem Rezidiv zu rechnen, wobei die Zeitdauer zwischen der ersten Behandlung und dem Auftreten des Rezidivs sowohl von der gewählten Therapie wie auch von der histologischen Klassifikation abhängt (1, 13). Die Eigentümlichkeit der ausgesprochen hohen Rezidivneigung der Gliome – unabhängig von ihrer histopathologischen Klassifikation – ist bedingt



Einfluß einer siebentägigen Boswellia-Säure-Therapie auf das Volumen des perifokalen Ödems (\* P < 0,001)



Beeinflussung der klinischen Symptomatik unter siebentägiger Therapie mit Boswellia-Säuren

Neurochirurgische Klinik (Leiter: Prof. Dr. med. Dieter-Karsten Böker) der Justus-Liebig-Universität Gießen

durch die Fähigkeit der Gliomzellen zur Migration. Die prognostisch bedeutsamsten Faktoren sind Alter des Patienten, Grad der tumorbedingten Beeinträchtigung der Selbständigkeit des Patienten (Karnofsky-Index) und Therapieform: Ausmaß der Tumoresektion, Bestrahlung und Chemotherapie (3). Bei der bösartigsten Form der Gliome, dem Glioblastom, kann mit einer medianen Überlebenszeit nach Diagnosestellung ohne Tumorthherapie von zwei bis vier Monaten gerechnet werden (8). Die operative Tumorentfernung verdoppelt diese Zeit (9). Durch zusätzliche postoperative Bestrahlung werden mediane Überlebenszeiten von 8 bis 18 Monaten erreicht.

Zusätzliche Chemotherapie kann einen weiteren Gewinn an Überlebenszeit von ein bis zwei Monaten bewirken (12). Etwa 35 bis 50 Prozent der Patienten mit Glioblastomen überleben postoperativ ein Jahr, 10 bis 20 Prozent zwei Jahre (8, 11). Da sowohl operative Behandlungsmethoden wie auch strahlentherapeutische Verfahren technisch hoch entwickelt sind, lassen sich auf diesen Gebieten wesentliche Verbesserungen der Therapieergebnisse maligner Gliome nicht mehr erzielen. Eine Verbesserung der Ergebnisse der Chemotherapie hängt von der Einführung neuer Substanzen ab, wobei derzeit ein durchschlagender Erfolg nicht in

Sicht ist. Daher richtet sich das wissenschaftliche Augenmerk zunehmend auf die Entwicklung neuer Therapiemodalitäten. Wir untersuchen in diesem Zusammenhang die Wirksamkeit von Boswellia-Säuren (H15R). Die bisher gewonnenen Ergebnisse sollen kurz dargestellt werden.

Die neurologischen Störungen bei Patienten mit Gliomen sind häufig nicht nur durch den Tumor allein, sondern auch durch das den Tumor umgebende, zusätzlich raumfordernde perifokale Ödem bedingt. Eine Voraussetzung der Ödemausbildung ist eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, welche den Ausstrom proteinreicher Flüssigkeit aus den Hirngefäßen in das Hirnparenchym erlaubt (10).

Unter normalen Umständen stellt die Blut-Hirn-Schranke ein System zur Aufrechterhaltung der Homöostase im Zentralnervensystem dar, das den Eintritt notwendiger Substanzen, beispielsweise des Energieträgers Glukose, und den Abtransport nicht mehr benötigter oder gar toxischer Substanzen erlaubt (6). Neben einer Vielzahl von anderen Substanzen werden in peripheren Körperorganen Prostaglandine und Leukotriene für die Ödembildung verantwortlich gemacht (2, 4). In früheren Untersuchungen wurde die malignitätsabhängige Synthese von Leukotrienen durch humane Gliomzellen in vitro nachgewiesen (14). Analog konnte bei Gliompatienten eine in ihrer Höhe zum Grad der Tumormalignität korrelierende Ausscheidung inaktiver Leukotrienabbauprodukte im Urin nachgewiesen werden (16). Weiter konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen der Menge ausgeschiedener Leukotrienabbauprodukte und Ausprägung des perifokalen Ödems bei Gliomträgern nachweisen (17, 18).

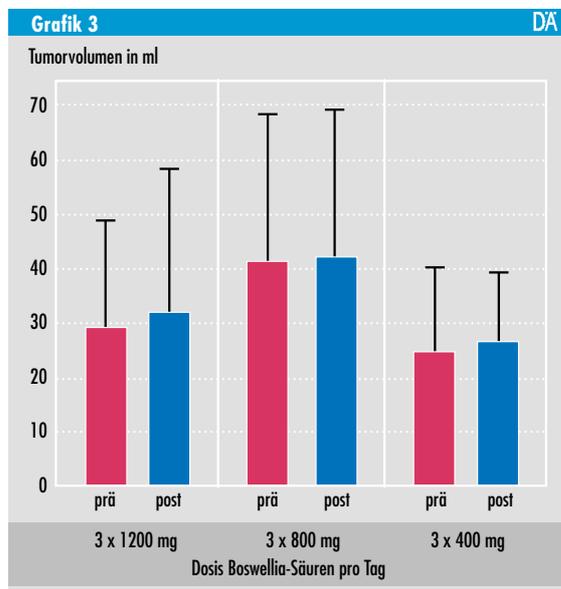
Es lag daher nahe zu überprüfen, inwieweit die Hemmung der Leukotriensynthese Auswirkungen auf die Ausprägung eines perifokalen Ödems bei Patienten mit malignen Gliomen hat. Ein oral anwendbares Präparat, das aufgrund seiner Lipophilie auch die intakte Blut-Hirn-Schranke passieren kann, enthält einen Extrakt aus *Boswellia serrata* (indischer Weihrauch) mit einem Gemisch verschiedener Boswellia-Säuren.

## Studienprotokoll

In einer prospektiven, kontrollierten Studie (genehmigt durch die Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum, Registriernummer 548) wurde die Wirkung der Boswellia-Säuren auf das perifokale Ödem bei Patienten mit Gliomen untersucht. Die Patienten erhielten präoperativ über sieben Tage dreimal 400, dreimal 800 oder dreimal 1 200 mg oral verabreicht. Sie durften während der Prüf-Medikation nicht mit Dexamethason behandelt werden. Vor und nach der Testmedikation wurde jeweils ein kraniales Computertomogramm erstellt, um die Volumina von Tumor und perifokalem Ödem plan- und volumetrisch zu bestimmen.

wurde am dritten Tag abgebrochen. Zwei Patienten entwickelten nach zwei Tagen Hautausschläge (WHO II), die symptomatisch behandelt wurden. Alle Nebenwirkungen bildeten sich nach Absetzen des Präparats zurück.

Die ausgeprägteste Reduktion des perifokalen Ödems wurde unter der Dosierung von dreimal 1 200 mg/die beobachtet. Sie betrug 33,61 +/- 6,27 Prozent. Deutlich geringer war die Reduktion des Ödems unter der Dosierung von dreimal 800 mg/die mit 12,39 +/- 4,18 Prozent. Durch Boswellia-Säuren in der Dosierung von dreimal 400 mg/die ließ sich keine Reduzierung des perifokalen Ödems erreichen (Grafik 1). Deutliche Besserungen der klinischen Symptomatik wurden nur unter der höchsten Dosierung registriert. Geringer ausgeprägt war die Rückbildung neurologischer Symptome unter der Dosierung von dreimal 800 mg. Unter der niedrigsten Testdosierung sahen wir keinerlei Einfluß auf den klinischen Zustand der Patienten (Grafik 2). Wegen der geringen Fallzahl und der Heterogenität der neurologischen Herdsymptome wird auf eine differenziertere Darstellung der klinischen Veränderungen verzichtet. Da Patienten mit malignen Hirntumoren in den meisten Fällen der antiödematösen Therapie bedürfen, wurde dieser Therapiearm (dreimal 400 mg) vorzeitig



Zur Bestimmung eines Therapieeffektes wurde jeweils der Quotient aus Ödem- und Tumolvolumen vor und nach Medikation gebildet.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 29 Patienten mit malignen Gliomen untersucht. 14 Patienten erhielten dreimal 1 200 mg Boswellia-Säuren/die, neun Patienten dreimal 800 mg/die und fünf Patienten dreimal 400 mg/die. Die Therapie wurde überwiegend gut vertragen. Bei einem Patienten traten Übelkeit und Erbrechen (Schweregrad der Komplikation WHO III) auf. Die Behandlung

beendet. Ein Einfluß auf die Tumorgroße wurde nach einwöchiger Medikation bei keinem der 29 Patienten gesehen (Grafik 3). Die dosisabhängige Reduzierung des perifokalen Ödems im Gegensatz zur Wirkungslosigkeit hinsichtlich einer Tumorreduktion bei der geprüften Therapieform wird noch deutlicher bei der Betrachtung des Quotienten aus Ödem- und Tumolvolumen. Bei der Prüfgruppe mit der höchsten Dosierung war der Quotient signifikant gegenüber den beiden anderen Gruppen reduziert, während ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einer Dosierung von dreimal 800 mg und dreimal 400 mg nicht bestand (Grafik 4).

**Resümee**

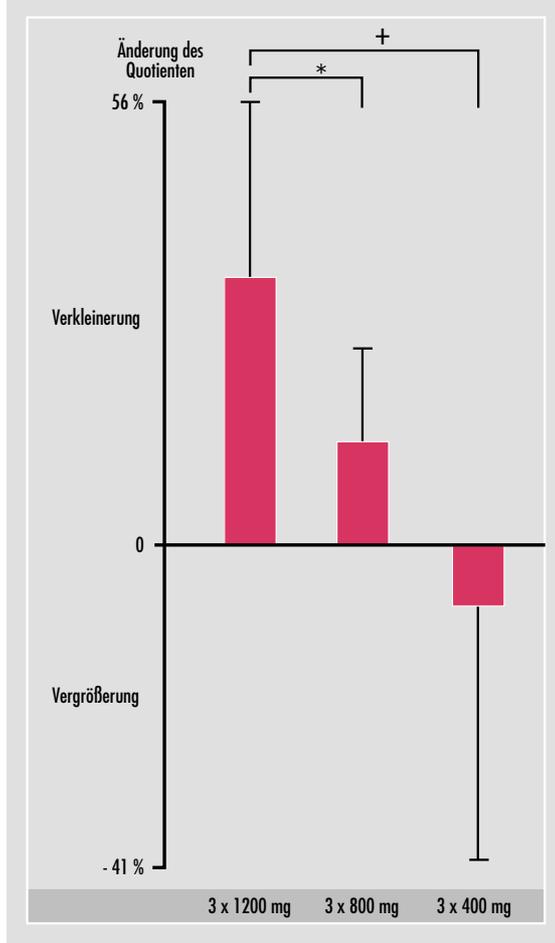
Boswellia-Säuren vermögen offenbar über eine Hemmung der Leukotrienensynthese durch Gliomzellen die Ausprägung des perifokalen Ödems günstig zu beeinflussen. Unsere Studie zeigt eine eindeutige Dosis-/Wirkungsbeziehung. Aufgrund dieser Studie kann allerdings keine Aussage darüber gemacht werden, ob mit längerer Therapiedauer ein Nachlassen der Wirksamkeit eintritt. Während der nur siebentägigen Therapie hat sich ein belegbarer Effekt von Boswellia-Säuren auf die Tumorgröße im Sinne einer Tumorreduktion nicht nachweisen lassen. Allerdings hat sich in vitro an Gliomzell-Linien, die mit Boswellia-Säuresubtypen in Reinsubstanz inkubiert wurden, eine konzentrationsabhängige Abnahme vitaler Tumorzellen zeigen lassen.

Hieraus könnte neben der antiödematösen Wirkung auch eine gliomzellproliferationshemmende Wirkung abgeleitet werden. Dieser Schluß ist jedoch bei dem derzeitigen Stand der Kenntnisse verfrüht: Die Schwierigkeiten der Übertragung von In-vitro-Ergebnissen auf In-vivo-Verhältnisse beim Menschen sind allgemein bekannt. Darüber hinaus ist nichts darüber bekannt, ob und inwieweit die untersuchten Zelllinien mit spontanen Gliomen übereinstimmende Reaktionen zeigen. Ehe wissenschaftlich fundiert eine Beeinflussung des Gliomwachstums im Sinne einer Proliferationshemmung durch Boswellia-Säuren angenommen werden kann, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Wenn eine bereits projektierte Studie zur Proliferationskinetik im Tiermodell weiterhin für eine proliferationshemmende Wirkung der Substanzen spricht, muß eine klini-

sche Pilotstudie Ergebnisse in diesem Sinne liefern, um Voraussetzungen für eine umfassende kontrollierte klinische Prüfung des Präparats zu schaffen. Erst nach dem Abschluß einer solchen Studie ist eine Aussage über die Rolle von Boswellia-Säuren

Grafik 4



Änderung des Quotienten aus Ödem- und Tumolvolumen unter siebentägiger Boswellia-Säure-Behandlung (\* P < 0,05, + P < 0,001)

in der Therapie von Gliomen möglich und zulässig.

Zitierweise dieses Beitrags:  
Dt Ärztebl 1997; 94: A-1197-1199  
[Heft 18]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Dieter-Karsten Böker  
Neurochirurgische Klinik der  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Klinikstraße 29 · 35385 Gießen

**Vitamin-K-Prophylaxe und Krebs bei Kindern**

Parenterale Vitamin-K-Prophylaxe scheint wohl kein Risikofaktor für Krebserkrankungen bei Kindern zu sein.

Mögliche Zusammenhänge zwischen der Art der Vitamin-K-Prophylaxe bei Neugeborenen und Krebserkrankungen im Kindesalter untersuchte eine bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie in Niedersachsen mit 272 Fällen und 334 Kontrollen. Untersucht wurden Kinder unter 15 Jahren, bei denen in der Zeit vom 1. Juli 1988 bis zum 30. Juni 1993 entweder eine Leukämie, ein Nephroblastom, ein Neuroblastom, ein Rhabdomyosarkom oder ein Tumor des Zentralnervensystem diagnostiziert worden waren und die im deutschen Kinderkrebsregister in Mainz erfaßt worden waren.

In den Unterlagen der Geburtskliniken von Fällen und Kontrollen wurde nach der Art der Vitamin-K-Prophylaxe – parenteral (intramuskulär oder subkutan), oral oder keine – gesucht, wobei auch Aussagen von medizinischem Personal über die übliche Art der Prophylaxe zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes als Daten verwendet wurden.

In dieser Studie zeigte sich keine Assoziation zwischen einer parenteralen Vitamin-K-Prophylaxe und einer späteren Krebserkrankung in der Kindheit im Gegensatz zu einer englischen Studie von Golding aus dem Jahr 1992, bei der sich das Krebsrisiko dadurch zweifach erhöht hatte, obwohl das Vitamin-K-Präparat mit dem der britischen Kliniken identisch war.

Da die Studie groß genug ist, um auch relativ geringe Risikoerhöhungen zu zeigen, kann die parenterale Vitamin-K-Gabe als Risikofaktor für Krebs im Kindesalter nahezu ausgeschlossen werden.

von Kries R, Göbel U, Hachmeister A et al.: Vitamin K and childhood cancer: a population based case-control study in Lower Saxony, Germany. Br Med J 1996; 313: 199-203.

Prof. R von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, Heighhofstraße 63, 81377 München.