



Foto: Archiv

Folgen der Chemotherapie aus neurobiologischer Sicht

Wie Zytostatika das Gehirn schädigen

■ Von M. Noll-Hussong

Die moderne Chemotherapie hat bei vielen Krebserkrankungen die Überlebenszeit verlängert, doch sie bringt auch unerwünschte Folgen für das Zentralnervensystem mit sich. Besonders die Störung von Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit und Wortfindung empfinden die Patienten als sehr belastend. Der genaue Pathomechanismus ist noch ungeklärt. Ergebnisse neuerer Studien deuten darauf hin, dass es unter der Chemotherapie zu Veränderungen im Frontalhirn und im Hippocampus kommt, und auch die Zerstörung von Myelinscheiden scheint eine Rolle zu spielen. Die Behandlung von Patienten mit „ChemoBrain“ ist zurzeit weniger spezifisch und bislang insgesamt wenig erfolgreich.

Die unerwünschten, z. T. lang dauernden bzw. irreversiblen [1–6] Nebenwirkungen einer antineoplastisch intendierten Chemotherapie auf das Zentralnervensystem (ZNS) auch und gerade vor dem Hintergrund der erfreulichen Überlebenszeitverlängerung bei vielen Krebserkrankungen, speziell in der Kinderonkologie [7, 8], werden oft unter dem Begriff „ChemoBrain“ zusammengefasst [9, 10]. Die diversen neurologischen [11] bzw. neuropsychologischen Auffälligkeiten [10, 12] vor allem kognitiver Funktionen [13–16], z. B. im Hinblick auf Gedächtnis-, Konzentrations- oder Wortfindungsstörungen – deshalb auch zuweilen als „ChemoFog“ bezeichnet –, stellen zwar häufig eine deutliche Belastung der Patienten dar [17], sind aber in ihren zugrunde liegenden kausalen Mechanismen wie Zeitgang [18, 19] bis heute nicht vollständig verstanden [20, 21].

Diagnose

Da es keine eindeutige Definition des Krankheitsbildes gibt, existieren bis heute auch keine spezifischen Diagnoseinstrumente, um diese Störung zu erfassen [22]. So schneiden Betroffene in den üblichen Gedächtnistests oft mit durchschnittlichen Werten ab. Je nach Studie scheinen nichtsdestotrotz z. B. bis zu 75% der Frauen nach adjuvanter Chemotherapie beim Mammakarzinom an entsprechenden Symptomen zu leiden [16].

Risikofaktoren

Als besondere Risikofaktoren gelten

- Neoplasien des Gehirns,
- eine direkt in das ZNS applizierte Chemotherapie,
- mit einer Ganzhirnbestrahlung kombinierte Chemotherapie,
- höher dosierte, „aggressivere“ Behandlungsprotokolle,

- ZNS-Bestrahlung und
- jüngeres Patienten- bzw. Behandlungsalter.

Ursache

Bis heute rankt sich eine Diskussion darum, ob die mehr subjektive Phänomenologie auf die

- Krebstherapie als solche (Chemotherapie im engeren Sinne, Chirurgie, Radiatio, Hormontherapie, Immuntherapie),
- Nebenwirkungen einer solchen Therapie (Anämie, Mangelernährung, Infektionen, „Fatigue“-Syndrom, Schlafstörungen, Menopause etc.),
- die emotionalen bis psychopathologischen Umstände (Angst, Depression etc.) oder
- andere Mechanismen (krebsassoziierte Medikation wie Analgetika, besondere genetische Vulnerabilität, prämorbid erkrankungen etc.) zurückgeführt werden kann [11, 23–25].

Neurobiologische Erklärungen

Aktuellere neurobiologische Befunde weisen einen Weg, die direkten substanziellen Auswirkungen antiproliferativ wirkender Substanzen besser zu verstehen. Bemerkenswerterweise zeigte die erste Studie im Maus-Tiermodell unter Chemotherapie mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Cyclophosphamid eine transiente Verbesserung (!) der kognitiven Funktionen und synaptischen Plastizität [26]. Dies ist jedoch, wenn auch unter anderen experimentellen Kautelen, nicht unwidersprochen geblieben [27].

In weiteren Untersuchungen konnte bei Mäusen gezeigt werden, dass die unter der Gabe von Methotrexat (MTX) und 5-FU beobachteten kognitiven Auffälligkeiten mit funktionellen Veränderungen insbesondere im Frontallappen und Hippocampus einhergehen [28]. Diese Hirnregionen spielen im neuronalen Lernnetzwerk eine explizite Schlüssel-

Mit den üblichen Gedächtnistests lässt sich die Störung nicht erfassen.

Die kognitiven Auffälligkeiten gehen mit funktionellen Veränderungen im Frontallappen und im Hippocampus einher.

Ein bio-psycho-soziales Krankheitsmodell ist die beste Basis für das Verständnis von Pathogenese und Klinik chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen auf das ZNS.

rolle. Hierzu würde passen, dass sich die Konzentrationen der aminergen Neurotransmitter Norepinephrin, Dopamin und Serotonin unter MTX im Hippocampus, frontalen Cortex und Hirnstamm ebenso deutlich reduziert zeigten [29, 30] wie bestimmte Neurotrophine, z. B. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) unter der Therapie mit 5-FU [31]. Genauere Analysen scheinen diesen distinkten Prozess der Kompromittierung von Gedächtnisleistungen zu bestätigen, wobei auch unter einer Kombination von Doxorubicin und Cyclophosphamid sich wiederum der Hippocampus der Ratte als ein Fokus der Schädigung präsentiert [32].

Für Adriamycin (ADR) konnte – jenseits der wohlbekannten kardiotoxischen Wirkung und vor dem Hintergrund der substanzinduzierten Bildung freier Sauerstoffradikaler – ein erhöhter Anteil von Protein- und Lipidperoxidationen im (an Lipiden reichen) Gehirn ebenso nachgewiesen werden wie eine erhöhte Expression des mit einer Multi-Drug-Resistance (MDR) assoziierten Proteins MRP1 [33]. Da ADR die Bluthirnschranke nicht passiert, wird vermutet, dass die zentralnervösen Schädigungen über den Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) vermittelt werden, was nachdenkenswerte Therapieoptionen eröffnet [34, 35].

Isotretinoin, dessen teratogene Effekte gut bekannt sind, beeinflusste in klinisch üblicher Dosis bei Mäusen die hippocampale Neurogenese und das räumliche Lernvermögen [36].

Die häufig eingesetzten DNA-quervernetzenden Substanzen Carmustin (BCNU) und Cisplatin ebenso wie der Antimetabolit Cytosinarabinosid (Zytarabin) waren in der Zellkultur in üblicher Dosis in der Lage, neuronale Stammzellen unter anderem in der subventrikulären Zone, dem Gyrus dentatus und dem Hippocampus und darüber hinaus sich nicht teilende Oligodendrozyten, welche für die Markscheidenbildung eine hervorragende Rolle spielen, stärker zu schädigen als so manche Tumorzelllinie [37]: Die gleiche Dosierung der Zytostatika, die 70–100% dieser Hirnzellen abtötete, vernichtete nur 40–80% an Krebszellen.

Hinweis auf „ChemoBrain“ auch im Kernspintogramm

In einer japanischen Studie wurde die Hirngröße von 105 Brustkrebspatientinnen mittels Kernspintomografie (MRT) untersucht. Ein Jahr nach der Operation zeigte sich die graue und weiße Substanz bei den Frauen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten (n = 51), in einigen Regionen wie dem präfrontalen, parahippocampalen und cingulären Cortex sowie dem Praecuneus reduziert gegenüber den Frauen ohne Chemotherapie. Nach drei Jahren war kein Unterschied mehr zu verzeichnen, was auf einen potenziell transienten Pa-

thomechanismus hindeutet [38–40], aber auch als Übergangseffekt nicht konsistent replizierbar erscheint [41].

Insgesamt stellen aber gerade die letztgenannten Studien den initialen Zusammenhang mit der häufig von Patienten geäußerten Klage, dass sie mehr mit dem Aufruf (Recall) von Erinnerungen und exekutiven Funktionen denn mit dem Abspeichern von Engrammen Schwierigkeiten haben, her, indem frontal-subkortikale Netzwerke der weißen Substanz neben hippocampalen Auffälligkeiten nun mehr ins Zentrum der Aufmerksamkeit rückten. In diese Richtung weisen auch aktuelle Arbeiten, in denen erstmals gezeigt werden konnte, dass die systemische Gabe von 5-FU – einer Substanz, die möglicherweise eine besondere neurotoxische Potenz besitzt und zugleich in breitem Einsatz ist – auch zu einer verzögerten Destruktion von Myelinscheiden im ZNS führen kann [42].

Fazit

Insgesamt weisen die bis heute vorliegenden Untersuchungen auf verschiedene Mechanismen der neurotoxischen Schädigungen sowohl auf der Einzelzellebene als auch im neuronalen Netzwerk hin. Dabei können neben substanzspezifischen auch ubiquitäre Pathomechanismen angenommen werden. Vorzugsweise werden die Hirnbereiche geschädigt, welche sich auch unter anderen negativen Einwirkungen als besonders vulnerabel erweisen. Ein bio-psycho-soziales Krankheitsmodell stellt sicher die beste Basis dar, um die Pathogenese und Klinik unerwünschter, chemotherapieinduzierter Nebenwirkungen auf den nicht nur auf sein Gehirn reduzierten Menschen zu verstehen. Es mag helfen, eine unangebrachte biomechanistische Dichotomie zwischen „StressBrain“ bzw. „CrisisBrain“ auf der einen und „ChemoBrain“ auf der anderen Seite überwinden zu helfen [43–49].

Empfehlungen zum therapeutischen Umgang mit chemotherapieassoziierten neurologischen wie neuropsychologischen (Spät-)Komplikationen haben bisher beinahe ausschließlich den Charakter von Allgemeinplätzen. Sie reichen von entsprechenden Copingprogrammen [50] bis hin zu einer mehr oder weniger spezifischen wie bis heute insgesamt wenig erfolgreichen Pharmakotherapie [51], z. B. mit Methylphenidat [52], Donepezil [51], Tocopherol [53] oder Modafinil [52], wobei mit Glutathion ein spezifisches Therapeutikum für ADR-induzierte Schädigungen zur Verfügung stehen könnte [54]. Es wird weiteren Studien vorbehalten bleiben, vor dem Hintergrund eines verbesserten Verständnisses der zugrunde liegenden Pathophysiologie [55, 56] ein integriertes Behandlungsregime für „ChemoBrain“-Patienten zu entwickeln. ■

Die medikamentöse Behandlung ist bislang insgesamt wenig erfolgreich.

Literatur

- Ahles TA et al. *J Clin Oncol* 2005;23:4399–405.
- Duffner PK. *J Biol* 2006;5:21.
- Schagen SB et al. *Cancer* 1999;85:640–50.
- Kreukels BP et al. *Clin Breast Cancer* 2008;8:80–7.
- Castellon SA et al. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:955–69.
- Silverman DH et al. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:303–11.
- Curry HL et al. *Eur J Cancer* 2006;42:501–8.
- Moleski M. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15:603–30.
- Meyers CA. *J Biol* 2008;7:11.
- Castellon S, Ganz PA. *Breast Cancer Res Treat* 2008.
- Kannarkat G et al. *Curr Opin Neurol* 2007;20:719–25.
- Jansen CE et al. *Oncol Nurs Forum* 2007;34:997–1005.
- Kreukels BP et al. *Clin Breast Cancer* 2006;7:67–78.
- Schagen SB et al. *Acta Oncol* 2008;47:63–70.
- Schagen SB et al. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1742–5.
- Wefel JS et al. *Cancer* 2004;100:2292–9.
- Alvarez JA et al. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:23–31.
- Wefel JS et al. *Cancer* 2004;101:466–75.
- Whitney KA et al. *J Support Oncol* 2008;6:313–21.
- Saykin AJ et al. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003;8:201–16.
- Vardy J, Tannock I. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:183–202.
- Matsuda T et al. *Breast Cancer* 2005;12:279–87.
- Chemobrain: When cancer treatment disrupts your thinking and memory. 2008 <http://www.mayoclinic.com/health/chemo-brain/DS01109>.
- Ahles TA, Saykin AJ. *Nat Rev Cancer* 2007;7:192–201.
- Ahles TA et al. *Psychooncology* 2003;12:612–9.
- Lee GD et al. *Clin Cancer Res* 2006;12:198–205.
- Reiriz AB et al. *Clin Cancer Res* 2006;12:5000–1.
- Winocur G et al. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;85:66–75.
- Madhyastha S et al. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:1076–84.
- Madhyastha S et al. *Indian J Physiol Pharmacol* 2005;49:427–35.
- Mustafa S et al. *Eur J Neurosci* 2008;28:323–30.
- Macleod JE et al. *Behav Brain Res* 2007;181:168–72.
- Joshi G et al. *Free Radic Res* 2005;39:1147–54.
- Tangpong J et al. *Neurobiol Dis* 2006;23:127–39.
- Tangpong J et al. *Neuroscience* 2008;151:622–9.
- Crandall J et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:5111–6.
- Dietrich J et al. *J Biol* 2006;5:22.
- Inagaki M et al. *Cancer* 2007;109:146–56.
- Schneiderman B. *Lancet Oncol* 2004;5:202.
- Swayampakula AK et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5:985–8.
- Yoshikawa E et al. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92:81–4.
- Han R et al. *J Biol* 2008;7:12.
- Hurria AG et al. *Cancer Invest* 2007;25:373–7.
- Nelson CJ et al. *Palliat Support Care* 2007;5:273–80.
- Taillibert S et al. *Curr Opin Oncol* 2007;19:623–7.
- Ferguson RJ et al. *J Clin Oncol* 2007;25:3866–70.
- Ahles TA et al. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:143–52.
- Hede KJ. *Natl Cancer Inst* 2008;100:162–3, 169.
- Hermelink K et al. *Cancer* 2007;109:1905–13.
- Ferguson RJ et al. *Psychooncology* 2007;16:772–7.
- Rao AV, Cohen HJ. *Semin Oncol* 2008;35:633–42.
- Bruera E et al. *J Clin Oncol* 2006;24:2073–8.
- Jatoi A et al. *Support Care Cancer* 2005;13:66–9.
- Joshi G et al. *J Neurosci Res* 2007;85:497–503.
- Vardy J et al. *J Clin Oncol* 2007;25:2455–63.
- Weiss B. *Neurotoxicology* 2008;29:891–8.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Michael Noll-Hussong
Klinik für Psychosomatische Medizin
und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
Langerstraße 3
D-81675 München
E-Mail: noll-hussong@tum.de