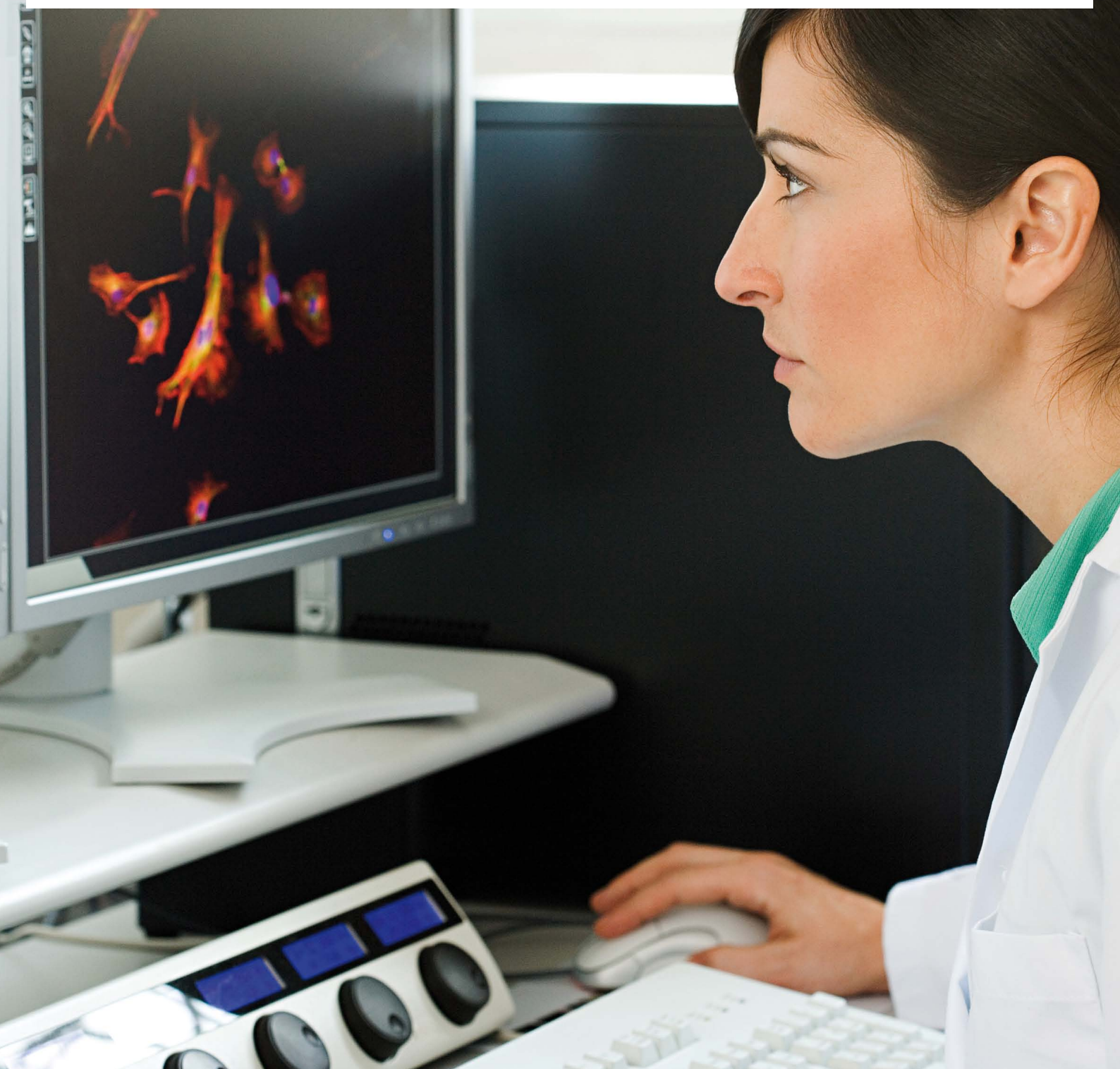




Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Zellen außer Kontrolle

Erkenntnisse aus der Krebsforschung



FORSCHUNG



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Zellen außer Kontrolle

Erkenntnisse aus der Krebsforschung



Krebserkrankungen sind eine der größten Herausforderungen für die moderne Medizin. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation sterben jedes Jahr weltweit fast acht Millionen Menschen an den Folgen einer Krebserkrankung. Experten gehen davon aus, dass sich diese Zahl bis zum Jahr 2030 auf mehr als 11 Millionen Todesfälle erhöhen wird. In Deutschland erkranken jedes Jahr mehr als 420.000 Menschen an Krebs.

Die Patienten profitieren von den Fortschritten der Krebsforschung, die Heilungschancen verbessern sich. Viele leben heute mit einer Krebserkrankung, bei einer meist guten Lebensqualität, deutlich länger als noch in früheren Jahren. Die Forschungsförderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung trägt zu dieser positiven Entwicklung wesentlich bei. In den vergangenen

Jahren konnte die medizinische Genomforschung viele genetische Mechanismen der Krebsentstehung entschlüsseln. Neue Behandlungsmethoden werden in bundesweiten Forschungsverbünden untersucht, wie beispielsweise in den Kompetenznetzen zu Pädiatrischer Onkologie und Hämatologie, zu Malignen Lymphomen sowie zu akuten und chronischen Leukämien.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg leistet einen bedeutenden Forschungsbeitrag zum besseren Verständnis von Krebserkrankungen sowie für neue Diagnose- und Therapieverfahren. Darüber hinaus werden im neuen „Deutschen Konsortium für translationale Krebsforschung“ die besten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler langfristig zusammengeführt, um innovative Forschungsergebnisse zum Wohle der Patienten schneller einsetzen zu können. Noch sind aber viele Fragen zu Prävention, Entstehung und Verlauf von Tumorerkrankungen offen. Für die Zukunft gilt es nun, die Entwicklung individualisierter Präventions-, Diagnose- und Behandlungsmethoden voranzubringen, um so einen maximalen Therapieerfolg bei minimalen Nebenwirkungen zu gewährleisten.

Die vorliegende Broschüre stellt ausgewählte Ergebnisse der Krebsforschung vor. Sie zeigt Ursachen einer Erkrankung auf, informiert über diagnostische Methoden sowie neue Therapiemöglichkeiten und macht deutlich, wie wichtig Forschung in diesem Bereich auch weiterhin ist.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Anja Karliczek'.

Bundesministerin für Bildung und Forschung

Inhalt

Einführung

Krebsforschung: Aufbruch in ein neues Jahrhundert	3
---	---

Wie Krebs entsteht

Teilen statt Sterben – wie Krebs entsteht	11
Wenn der Krebs kein Einzelfall ist	15
Rauchen – Risikofaktor Nummer eins	17
Beruf und Wohnung: Wo Gefahren lauern	19
Krebs als Erbkrankheit	20
Gefährliche Bräune	21
Krebs durch Telefonieren?	23
Sport auf Rezept	24
Krebsvorsorge durch Ernährung	26
Gefährliche Eindringlinge	27

Krebs wird zur Krankheit

Ein Tumor wird entdeckt	31
Diagnose Krebs – und alles ist anders	35
Jeder Patient ist anders – Kommunikationstraining für Ärzte	37
Rasterfahndung nach Tumoren	39
Guter Riecher für die Diagnose	41
Tiefer Einblick in den Tumor	42
Hochpräzise Strahlen	43
Spuren im Blut	45
Live-Bilder vom Gehirn	46
Fingerabdruck eines Tumors	47

Im Kampf gegen den Krebs

Bösartige Kolonien	51
Kleine Optimisten – Arbeit auf einer Kinderkrebsstation	53
Stärkung für die Seele	55
Vormarsch der Spezialisten	57
Stammzellen fürs Blut	61
Erschöpft, müde und ausgelaugt – die Fatigue	64
Wehrhafte Tumoren	65
Der lange Weg vom Wirkstoff zum Medikament	67
Kommt der Fortschritt im Alltag an?	71

Mit dem Krebs leben

Zurück in den Alltag	75
Gemeinsam gegen die Angst	77
Forschung am Ende des Lebens	79
Statistik – die Zahlen hinter den Menschen	81

Anhang

Weiterführende Informationen und Kontakte	83
Glossar	85

Krebsforschung: Aufbruch in ein neues Jahrhundert

Jeder Mensch ist von Krebs betroffen: Als Patient, als Angehöriger oder als Teil der Gesellschaft. Große Forschungsanstrengungen verbessern das Verständnis von Tumorerkrankungen und eröffnen neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten. Ob Krebs dadurch in Zukunft tatsächlich besiegt werden kann, ist offen. In jedem Fall trägt eine fachübergreifende, ausdauernde und nachhaltige Forschung dazu bei, die Heilungschancen weiter zu erhöhen, die Lebenszeit von Krebspatienten zu verlängern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Krebserkrankungen sind nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Jährlich sterben in der Bundesrepublik mehr als 200.000 Frauen und Männer an bösartigen Tumoren. Gleichwohl überleben Menschen mit einer Krebserkrankung in der heutigen Zeit deutlich länger als früher. Fünf Jahre nach einer Krebsdiagnose leben heutzutage noch mehr als die Hälfte aller Krebspatienten – so viele wie nie zuvor. Bei vielen Tumorarten besteht sogar eine gute Chance auf dauerhafte Heilung. Diese Erfolge sind vor allem der Krebsforschung zu verdanken, die einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung von Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Krebserkrankungen leistet.



Seit den 1950er Jahren unterstützt die Bundesregierung die Krebsforschung in Deutschland mit Fördermitteln und Strukturhilfen. Viele Bürgerinnen und Bürger warten seitdem auf den Durchbruch, einen Sieg gegen den Krebs. Die Krebsforschung der vergangenen 60 Jahre hat uns jedoch gelehrt, dass es diesen einmaligen Befreiungsschlag nicht geben wird. Krebs ist keine einheitliche Erkrankung, die durch eine einzige Maßnahme oder ein einzelnes Medikament geheilt werden kann. Vielmehr gibt es unzählige verschiedene Tumorarten, die sich in Abhängigkeit von Lebensalter, Geschlecht und anderen individuellen Faktoren sehr unterschiedlich entwickeln können. Daher bedürfen sie auch einer individualisierten Therapie, die auf die Aggressivität des Tumors, den Gesundheitszustand des Patienten und seine persönlichen Lebensumstände abgestimmt ist. Forschung kann dazu beitragen, die Ursachen der Krebsentstehung und die vielfältigen Entwicklungsmöglichkeiten eines Tumorleidens besser zu verstehen.

In jedem menschlichen Körper entarten Tag für Tag unzählige Zellen. Doch normalerweise werden sie durch zelleigene Kontrollmechanismen und ein gesundes Immunsystem frühzeitig entdeckt und eliminiert. Aber eben nicht immer. Krebsauslösende Substanzen zu meiden und die körpereigene Immunabwehr zu stärken, gehören daher zu den wirksamsten Möglichkeiten, sich selbst gegen Krebs zu schützen. Was Wissenschaftler zur Entstehung von Krebserkrankungen erforscht haben und was diese Forschungsergebnisse für die Prävention von Krebserkrankungen bedeuten, wird exemplarisch in **Kapitel 1 „Wie Krebs entsteht“** dieser Broschüre aufgezeigt.

Erst wenn eine entartete Zelle den körpereigenen Kontrollmechanismen und dem Immunsystem entgeht und zu einem Tumor heranwächst, kann man von dem Beginn einer Krebserkrankung sprechen. In **Kapitel 2 „Krebs wird zur Krankheit“** wird beschrieben, wie wissenschaftliche Erkenntnisse über die Entwicklung und das Wachstum von Tumoren dazu beitragen, dass bösartige Veränderungen im Körper leichter entdeckt und präziser lokalisiert werden können. Denn je früher die Krebszellen entdeckt werden, desto besser sind die Heilungschancen für Patientinnen und Patienten. Experten sind sich einig, dass eine effektive Früherkennung dazu beiträgt, die Krebssterblichkeit

in Deutschland auch in Zukunft weiter zu reduzieren. Eine Voraussetzung, um selbst kleinste Krebsgeschwulste exakt und sicher zu lokalisieren, sind verbesserte medizintechnische Untersuchungsverfahren. Bösartige Veränderungen von Zellen und Geweben, die zu klein sind, um mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert zu werden, sollen zukünftig mit hochsensitiven Gen- oder Bluttests aufgespürt werden und so die Früherkennung von Krebs weiter verbessern. Darüber hinaus kann Forschung aber auch dazu beitragen, Maßnahmen zu entwickeln, die mehr Menschen den Zugang zu einer sinnvollen Krebsfrüherkennung ermöglichen und erleichtern. So werden beispielsweise Nutzen und Kosten von überregionalen Screening-Programmen verglichen oder Maßnahmen entwickelt, um Bürgerinnen und Bürger für die Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen zu gewinnen, die diese Angebote bisher nicht wahrgenommen haben.

Neben der frühen Entdeckung von Tumoren wird auch die zunehmende Genauigkeit bei der Diagnostik das Überleben von Krebspatienten verbessern. Der technische Fortschritt in den Ingenieurwissenschaften hat schon jetzt zu rasanten Neuerungen bei den Geräten geführt, mit denen Tumoren und deren Metastasen aufgespürt werden können. Auch die Möglichkeit, immer exakter Gewebeproben entnehmen oder Operationen und Bestrahlungsfelder planen zu können, hat die Krebsmedizin in den letzten Jahrzehnten deutlich verändert. Daneben haben innovative immunologische Verfahren zu einer verbesserten Beurteilung von Tumorgewebe geführt. Zusätzlich zu einer



rein optischen Begutachtung kann ein Pathologe im Mikroskop mittlerweile auch molekulare Oberflächenstrukturen von Tumorzellen erkennen und damit wegweisende Hinweise für eine zielgenaue Therapiestrategie liefern. Durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms haben sich seit der Jahrtausendwende noch weitere Türen in der Krebsdiagnostik geöffnet: Die Krebszellen werden nicht mehr ausschließlich unter dem Mikroskop beurteilt. Mediziner werden zukünftig deren genetische und molekularbiologische Eigenschaften entschlüsseln und diesen individuellen „genetischen Fingerabdruck“ jeder Tumorzelle für die Wahl einer maßgeschneiderten Therapie nutzen können.

Auch bei der Behandlung von Tumoren hat in den letzten Jahren der Fortschritt in Wissenschaft und Technik die Patientenversorgung beeinflusst und verbessert. Solange der Tumor noch lokalisiert an einer Stelle im Körper wächst, ist in der Regel die chirurgische Entfernung die Therapie der ersten Wahl. Dank der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten können die Chirurgen ihre Eingriffe heutzutage viel präziser und vorausschauender planen und deutlich gewebeschonender durchführen als früher. Darüber hinaus ist die Zusammenarbeit der Chirurgen mit Spezialisten aus anderen Fachgebieten eine wichtige Voraussetzung, um die Radikalität von Operationen zu verringern und die Größe des Tumors durch eine zusätzliche Chemo- oder Strahlentherapie vor oder nach der Operation zu verkleinern. Die technische Weiterentwicklung der Bestrahlungsanlagen ermöglicht mittlerweile eine sehr gezielte Bestrahlung des Tumors mit hohen Strahlendosen, bei der das umliegende gesunde Gewebe aber verschont bleibt.

Wird ein Tumor nicht rechtzeitig entdeckt, können einzelne bösartige Zellen den Ort ihrer Entstehung verlassen und mit der Lymphflüssigkeit und dem Blutstrom zu anderen Organen im Körper gelangen. Dort können sich die Tumorzellen ansiedeln und zu bösartigen Tochtergeschwulsten, den Metastasen, heranwachsen. Wie dies geschieht und welche neuen therapeutischen Möglichkeiten sich aus den Erkenntnissen über die Tumorbilogie ableiten, beschreibt **Kapitel 3 „Im Kampf gegen den Krebs“**. Haben sich die Krebszellen im ganzen Körper ausgebreitet, reicht eine lokale Therapie in der Regel nicht mehr aus. Meist ist dann eine Chemotherapie nötig. Hierbei werden Zytostatika einge-

setzt, die über die Blutbahn Krebszellen erreichen, unabhängig davon, wo sich diese im Körper angesiedelt haben. Die meisten Zytostatika wirken, indem sie die Zellteilung in schnell wachsenden Zellen, wie beispielsweise den Krebszellen, stören oder unterbrechen. Viele Substanzen, die schon in den 1950er Jahren für die Chemotherapie von bösartigen Erkrankungen genutzt wurden, werden auch heute noch in der Krebsmedizin eingesetzt. Dass die Behandlung mit Zytostatika heutzutage deutlich verträglicher ist als vor 50 Jahren verdanken wir vor allem der Forschung zu den Nebenwirkungen – wie sie entstehen und wie sie sich verhindern lassen. Außerdem konnten gezielt Maßnahmen und Medikamente entwickelt werden, die helfen, die Nebenwirkungen einer Chemotherapie zu lindern: zum Beispiel Arzneimittel gegen die Übelkeit, die durch Zytostatika ausgelöst wird, aber auch Medikamente zur Behandlung von Durchfall oder zur Verbesserung der Blutbildung.

Doch auch der wissenschaftliche Fortschritt bei der Bekämpfung von Infektionserkrankungen hat neue Möglichkeiten in der Krebstherapie eröffnet. Innovative Antibiotika und Arzneimittel gegen Pilz- und Virusinfektionen sowie deren sinnvoller Einsatz bei Menschen mit einem gestörten Immunsystem machen Infektionen während einer Chemotherapie besser behandelbar. Erst durch diese neuen Arzneimittel und andere prophylaktische Maßnahmen wurden Behandlungen mit hochdosierten Zytostatika und eine anschließende Transplantation von eigenen oder fremden Knochenmark- oder Blutstammzellen überhaupt möglich. Mittlerweile werden viele Kinder und Erwachsene mit Blut- oder Lymphkrebs mit einer Knochenmarktransplantation behandelt.

Während sich die Grundlagenwissenschaftler lange auf die Tumorzellen und ihr aggressives Potenzial konzentriert haben, beschäftigen sie sich seit etwa zehn Jahren auch mit dem Gewebe, das den Tumor umgibt. Molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass die Tumorzellen schon früh mit ihrer Umgebung in Kontakt treten und gesunde Zellen und Blutgefäße für ihre Zwecke manipulieren können. So stellen die Krebszellen zum Beispiel ihre Versorgung mit Nährstoffen sicher. Diese Erkenntnisse haben zur Entwicklung innovativer Medikamente geführt, die beispielsweise das Einwachsen neuer Gefäße in einen Tumor verhindern und auf diese Weise den bösar-

tigen Zellen ihre Lebensgrundlage entziehen sollen. Ein solches Medikament wird mittlerweile zum Beispiel bei bestimmten Lungenkrebsarten erfolgreich eingesetzt.

Mit der Entwicklung von Medikamenten, die gezielt die Eigenschaften von Tumorzellen als Angriffspunkt für ihr Wirkprinzip nutzen, hat in den letzten Jahren eine stille Revolution in der Krebsmedizin begonnen. So wurde beispielsweise vor einigen Jahren das Medikament Imatinib in Deutschland für die Therapie von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie zugelassen. Auf der Basis des Wissens von Grundlagenforschern über die molekularen Mechanismen bei der Entstehung dieser Erkrankung ist das Medikament entwickelt worden. Imatinib blockiert ganz spezifisch ein Enzym in den Leukämiezellen und verhindert so ihre unkontrollierte Vermehrung. Weitere

Medikamente mit ähnlichen Wirkprinzipien sind zugelassen oder werden derzeit in den Laboren der akademischen Forschungseinrichtungen und der pharmazeutischen Industrie erprobt.

Diese revolutionären Erfolge der Krebsforschung bei Diagnose und Therapie für alle Betroffenen nutzbar zu machen, stellt eine weitere Herausforderung dar. Nach der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung, die Ursachen von Krebserkrankungen und die Wirksamkeit von Therapien aufdecken, ist daher jetzt auch die Versorgungsforschung gefragt. Sie kann Hürden bei der Umsetzung von Forschungsergebnissen in die Versorgung von Krebspatienten aufdecken. Dazu zählt beispielsweise die Beantwortung der Frage, warum die von den Fachgesellschaften ausgearbeiteten Leitlinien zur Behandlung bestimmter Krebsarten nicht oder nur unzurei-



Bis ein neues Krebsmedikament tatsächlich in der Patientenversorgung ankommt, vergehen meist viele Jahre oder sogar Jahrzehnte.

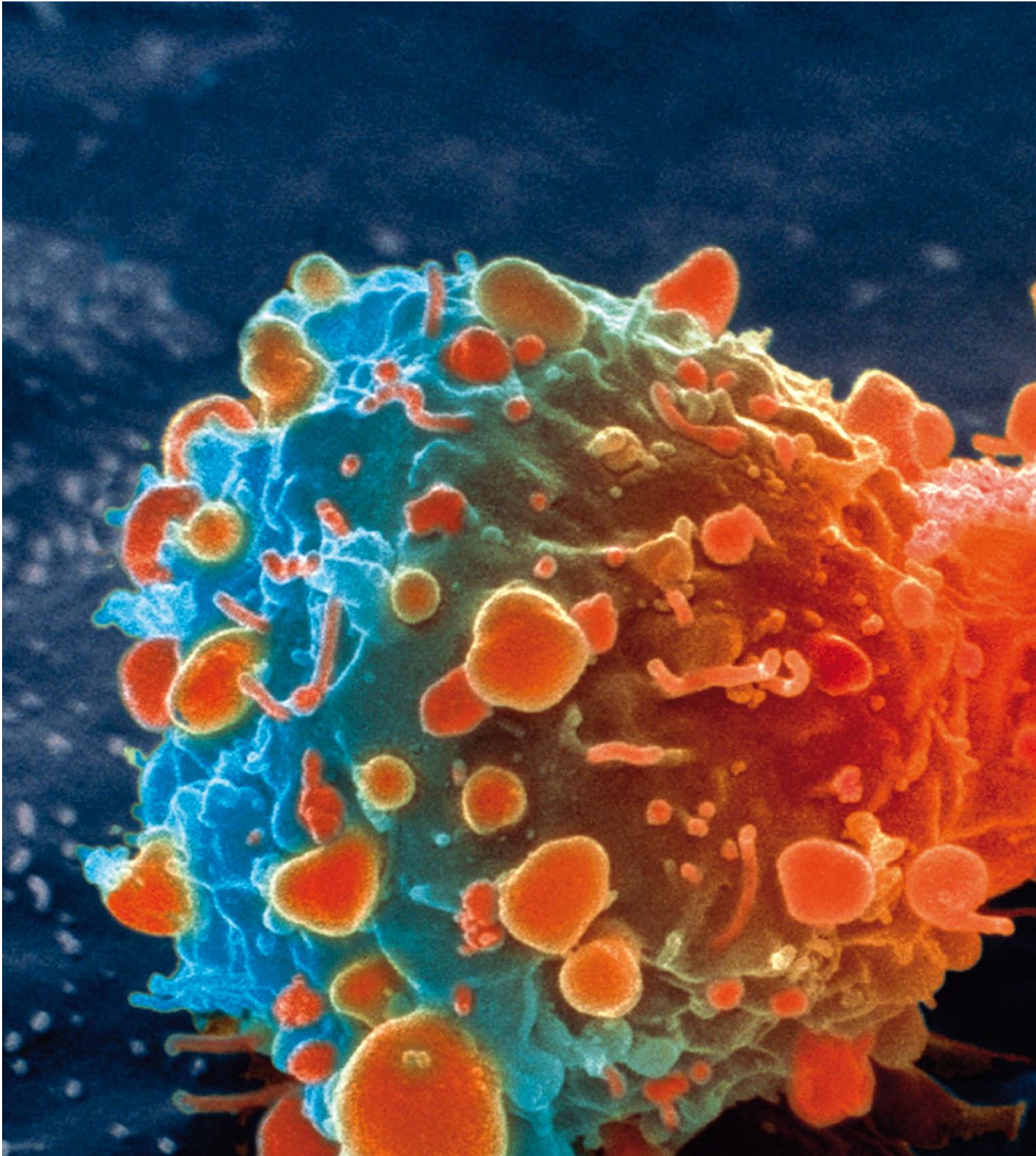


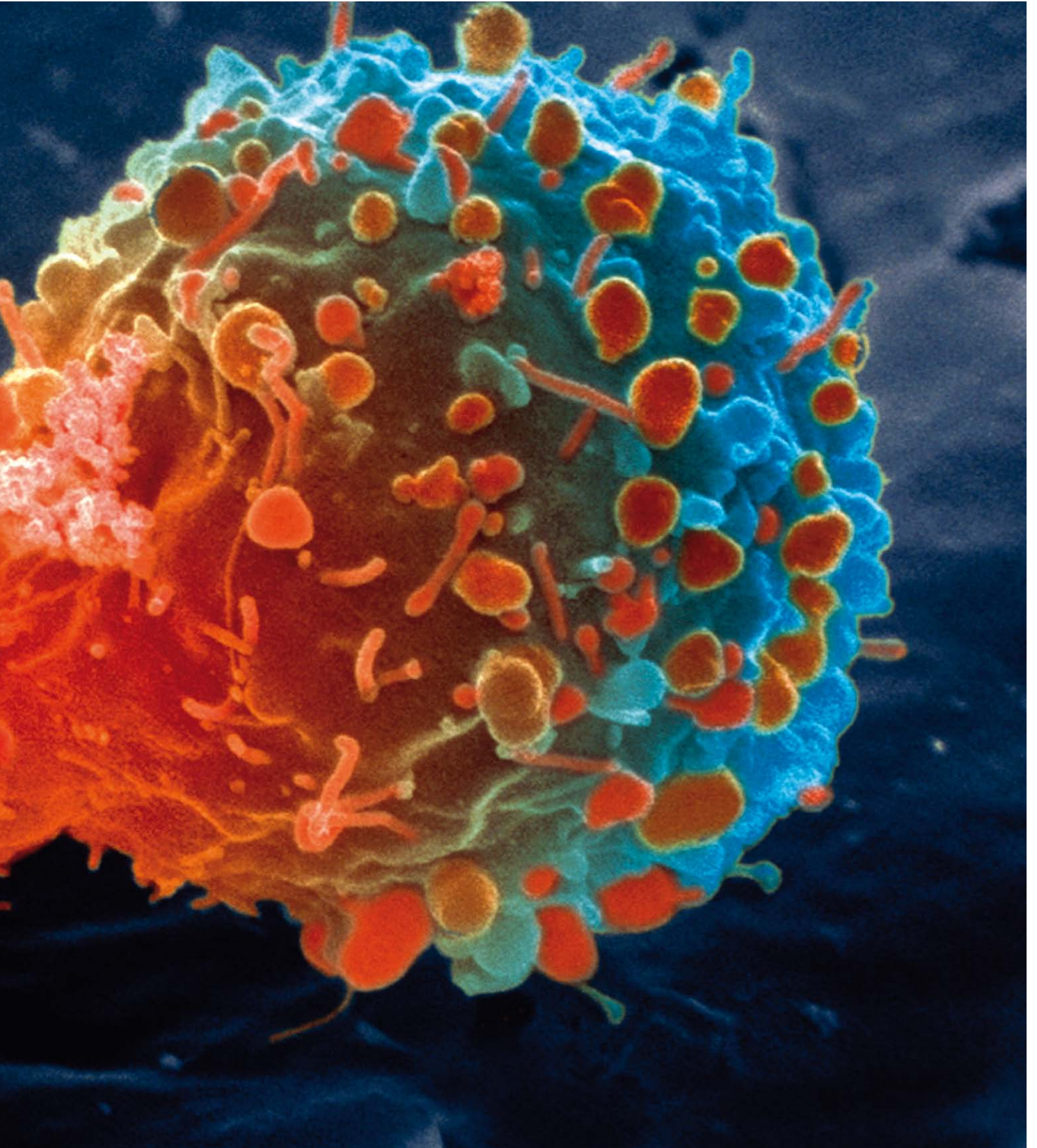
chend im Versorgungsalltag umgesetzt werden. Die Versorgungsforschung, auch Gesundheitssystemforschung genannt, wird ebenfalls klären müssen, welche Versorgungsstrukturen für die Behandlung eines Krebspatienten optimal sind. Wichtig ist, dass hierbei nicht nur die klassischen Therapien, sondern auch die Einbindung der Patienten in ihr soziales Umfeld sowie die Möglichkeiten einer zusätzlichen psychosozialen Betreuung berücksichtigt werden müssen. Darüber hinaus bietet die Versorgungsforschung wissenschaftlich fundierte Hintergrundinformationen, um die Chancen sowie die ethischen und finanziellen Grenzen einer modernen Krebsbehandlung sachlich in der Gesellschaft diskutieren zu können.

Ob eine Krebstherapie tatsächlich zu einer dauerhaften Heilung geführt hat, entscheidet sich oft erst Jahre oder Jahrzehnte nach dem Beginn der Behandlung. Für Patienten und ihre Angehörigen ist die Ungewissheit, ob der Krebs wiederkommt, eine schwere psychische Belastung. Darüber hinaus müssen viele von ihnen auch mit körperlichen Beeinträchtigungen nach einer Operation oder einer aggressiven Therapie umgehen und leben lernen. Trotz aller Therapieerfolge gibt es immer noch viele Patienten, deren Krebserkrankung nicht geheilt werden kann. Welche Forschungsbemühungen es für Krebspatienten gibt, die mit der Angst vor einem Rückfall oder mit dem Wissen über eine unheilbare Krankheit umgehen müssen, zeigt **Kapitel 4 „Mit dem Krebs leben“**.

Fortschritte in der Wissenschaft und Medizin haben in den vergangenen 60 Jahren viel zur Verbesserung der Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Krebspatientinnen und Krebspatienten in Deutschland beigetragen. Auch wenn der große Durchbruch bei der Behandlung von Krebs noch nicht gelungen ist, so zeigen die Beiträge in dieser Broschüre doch, wie kontinuierliche und geduldige Arbeiten in der Forschung das Bild und die Behandlung dieser Erkrankung verändert haben und auch zukünftig beeinflussen werden. Dazu ist eine intensive Zusammenarbeit von Grundlagenforschern, klinischen Wissenschaftlern und Versorgungsforschern notwendig. Denn die zellulären Vorgänge bei der Krebsentstehung, die vielfältigen Behandlungsoptionen und die differenzierten Versorgungsmöglichkeiten sind heutzutage viel zu komplex, als dass ein Forscher oder eine Wissenschaftsdisziplin allein Lösungen erarbeiten könnte. Mit einer kooperierenden, fachübergreifenden, ausdauernden und nachhaltigen Forschung kann es auch in Zukunft gelingen, die Heilungschancen weiter zu erhöhen, die Lebenszeit von Krebspatienten zu verlängern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Wie Krebs entsteht





Teilen statt Sterben – wie Krebs entsteht

Krebs beginnt schmerzfrei und unsichtbar: Eine der etwa 100 Billionen Zellen des menschlichen Körpers verliert die Kontrolle über ihr Wachstum und beginnt, sich unaufhörlich zu teilen. Ursache ist nach den gängigen Vorstellungen meist eine Mutation in den Erbanlagen der Zelle, die zufällig auftreten oder durch Umwelteinflüsse entstehen kann.

Fast jedes Gewebe des menschlichen Körpers kann bösartige Tumoren bilden. Dann übernimmt eine Zelle selbst die Kontrolle über ihr Wachstum, ein Prozess der sonst von ihrer Umgebung gesteuert wird. Denn im gesunden Körper halten sich die Entstehung und der Untergang von Zellen normalerweise die Waage. Gesunde Zellen teilen sich nur dann, wenn es der Organismus erfordert. Deshalb entspricht bei einem Erwachsenen die Zahl neu produzierter Zellen exakt dem tatsächlichen Bedarf. Nur diese feine Balance erlaubt es den mehr als 200 verschiedenen Zelltypen des menschlichen Körpers, in Geweben und Organen zusammenzuwirken.

Körpereigene Schutzmechanismen kontrollieren das Zellwachstum strikt: Zellen steuern ihren Teilungszyklus gewöhnlich nicht selbst, sondern warten auf einen Befehl von außen. Erst wenn Wachstumssignale sie dazu auffordern, beginnen die Zellen, sich zu teilen. Reparaturenzyme wachen über Schäden in der Zelle und bessern sie aus. Bei schweren Defekten wird die Notbremse gezogen und der zelluläre Wachstumszyklus stoppt an bestimmten Schlüsselpunkten. Entgleist der Stoffwechsel einer Zelle, startet sie ein Selbstmordprogramm, die Apoptose. So wird verhindert, dass sich defekte Zellen weiter teilen. Außerdem patrouillieren Immunzellen auf der Suche nach verdächtigen Zellen durch den Körper. Werden sie fündig, eliminieren sie die fehlerhaften Zellen.

Dass alle Schutzmechanismen des Körpers versagen und tatsächlich eine Krebszelle entsteht, kommt sehr selten vor. Unvorstellbare 10^{16} Mal (also eine 1 mit 16 Nullen) müssen sich Zellen teilen, damit aus einer einzigen befruchteten Eizelle ein erwachsener Mensch entsteht. Aber wie wird aus einer normalen Zelle eine Krebszelle? Am Anfang jeder bösartigen Tumorerkrankung stehen Veränderungen im genetischen Material des

Körpers, der DNA. Sie enthält in jeder Zelle die Erbinformation des Organismus. Gespeichert ist die Information in der Sequenz, also in der Abfolge der Bausteine des fadenförmigen DNA-Moleküls. Werden einzelne Bausteine oder ganze Abschnitte der DNA verändert oder vertauscht, können schwerwiegende Defekte in der Zelle und im Laufe der Zeit eine Krebserkrankung entstehen. Solche Mutationen können angeboren sein. Dann wird eine Anfälligkeit für die Entwicklung bösartiger Tumoren weitervererbt, wie zum Beispiel bei familiär gehäuft auftretendem Brust- oder Dickdarmkrebs (*siehe S. 15: Wenn der Krebs kein Einzelfall ist*). „Angeborene Defekte sind aber eher selten. In der Regel werden DNA-Schäden erst im Laufe des Lebens erworben“, erklärt der Onkologe Professor Wolfgang Hiddemann, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Klinikum der Universität München-Großhadern.

Der Ursprung liegt im Erbgut

Mutationen sind nämlich keine Seltenheit: Jeden Tag und in jeder Zelle des menschlichen Körpers entstehen Veränderungen in der DNA. Aber nicht alle Mutationen sind zwangsläufig von Nachteil. Denn erst durch diese zufälligen Veränderungen des genetischen Erbmaterials konnten sich die Organismen im Laufe der Evolution weiterentwickeln und anpassen. Mutationen in der DNA, die zur Entstehung von Krebs beitragen, können durch verschiedene äußere Einflüsse entstehen, zum Beispiel durch Strahlung, also etwa durch die UV-Strahlung des Sonnenlichts (*siehe S. 21: Gefährliche Bräune*), aber auch durch chemische Substanzen, wozu auch der Tabak als bekanntester Krebsauslöser zählt (*siehe S. 17: Rauchen – Risikofaktor Nummer eins*) und durch Krankheitserreger, hauptsächlich Viren (*siehe S. 27: Gefährliche Eindringlinge*).

Mutationen entstehen aber auch ganz ohne äußere Einflüsse. Wissenschaftler gehen davon aus, dass solche Veränderungen in jeder einzelnen Zelle rund 20.000 Mal pro Tag entstehen. Zwar ist die doppelsträngige DNA ein für biologische Verhältnisse stabiles Molekül, in der Zelle befindet sie sich jedoch in einer biochemisch sehr aktiven Umgebung. So können zum Beispiel bei Stoffwechselprozessen, wie der Zellatmung, hochreaktive Sauerstoffverbindungen entstehen, die sich mit der DNA verbinden, das Molekül verändern und so Mutationen erzeugen. Auch der Verdopplungs-



vorgang der DNA – die Voraussetzung für jede Zellteilung – funktioniert nicht immer perfekt. Bei der Vervielfältigung des menschlichen Erbguts mit seinen insgesamt mehr als drei Milliarden Bausteinen pro Zelle treten immer wieder Fehler auf.

Fast alle Mutationen werden aber durch ein ausgeklügeltes Zusammenspiel von Reparaturenzymen wieder rückgängig gemacht. Von den bleibenden Veränderungen des Erbguts sind die meisten harmlos, etwa weil sie außerhalb der zwei Prozent des Erbmoleküls liegen, die tatsächlich den Bauplan für Proteine enthalten. Gravierende Defekte in der DNA, die beispielsweise zum Ausfall von wichtigen Stoffwechselwegen in der Zelle führen, haben ebenfalls keinen Einfluss auf die Krebsentstehung. Die betroffenen Zellen sind nicht überlebensfähig und sterben. Nur wenige, für sich genommen unbedeutende Veränderungen des Erbmaterials, werden von den natürlichen Schutz-

systemen der Zelle übersehen und dann an nachfolgende Zellgenerationen weitergegeben. Das ist der Grund, warum das Alter eines Menschen einer der wichtigsten Risikofaktoren für Krebs ist: Denn im Laufe der Jahre sammeln sich solche Mutationen im Erbgut an und gleichzeitig lässt die Aktivität wichtiger Reparatursysteme nach. Ob auch die im Alter verminderte Leistung des Immunsystems zur Krebsentstehung beiträgt, ist bislang noch umstritten.

Anfällige Gene

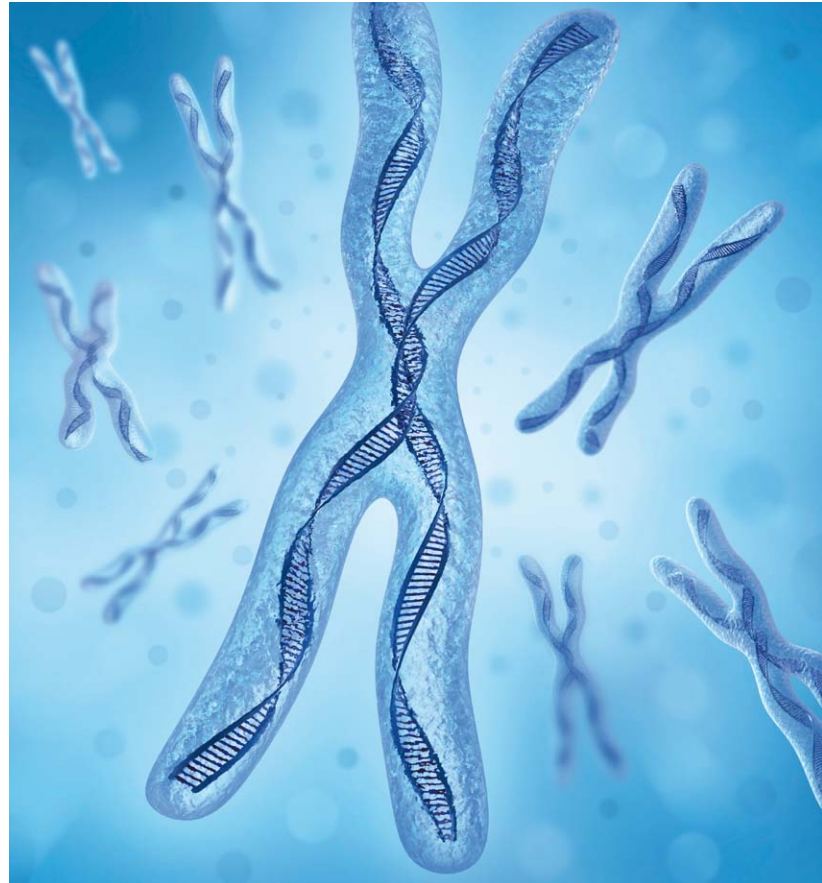
Meist sind mehrere Mutationen in einer Zelle notwendig, um Krebs auszulösen und oft sind ganz bestimmte DNA-Bereiche von den Veränderungen betroffen: die so genannten Protoonkogene, die Tumorsuppressor-Gene oder Abschnitte der DNA, die für Reparaturenzyme kodieren. Die Protoonkogene sind an Prozessen wie Zellwachstum,

Zellteilung und Zelldifferenzierung beteiligt. Mutieren sie zu Onkogenen, vermitteln sie zum Beispiel der Zelle den Eindruck, sich ständig teilen zu müssen. Besonders häufig ist hier das ras-Gen betroffen, das eine wichtige Funktion in der Signalübertragung innerhalb der Zelle ausübt und in jedem vierten Tumor mutiert ist.

Die zweite Gen-Klasse, die Tumorsuppressor-Gene, enthalten die Informationen für Proteine, die den Zellzyklus kontrollieren und die Apoptose auslösen können. Zu ihnen zählt das Gen p53, das für ein sehr kurzlebiges Protein, das p53-Protein, kodiert. Ist die DNA geschädigt, kann p53 die Zellteilung stoppen und so der Zelle Zeit geben, die DNA-Schäden zu reparieren. Gelingt das nicht, wird das Selbstmordprogramm der Zelle aktiviert. Somit senkt p53 die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus einer veränderten Zelle eine Krebszelle entwickelt. Wegen dieser zentralen Kontrollfunktion sind Mutationen am „Krebsschutzfaktor“ p53 besonders gefährlich. In der Hälfte aller menschlichen Tumoren ist das p53-Gen mutiert und die Funktion des p53-Proteins eingeschränkt.

Auch die DNA-Reparaturgene, die ebenfalls zu den Tumorsuppressor-Genen gezählt werden, können durch Mutationen lahmgelegt werden. Dann fehlen entweder wichtige DNA-Reparaturenzyme oder sie arbeiten nur eingeschränkt. Für einige Forscher ist ein Defekt im Reparatursystem der DNA sogar das entscheidende Merkmal einer Krebserkrankung. Welche Auswirkungen dieser Funktionsverlust haben kann, zeigt zum Beispiel die sehr seltene Erbkrankheit Xeroderma pigmentosum. Die Patienten haben von Vater und Mutter je eine defekte Genkopie eines Reparaturenzyms geerbt, das normalerweise durch UV-Strahlung geschädigte DNA-Bausteine ausschneidet. Durch die Mutation fehlt den Patienten dieser natürliche Reparaturmechanismus. Ihre Haut ist extrem empfindlich gegenüber dem Sonnenlicht, was sehr schnell zu Sonnenbränden und Hautkrebs führen kann.

Alle Krebszellen sind durch eine außerordentlich hohe Mutationsrate gekennzeichnet. Die Mutationen reichen von kleinen Veränderungen in der DNA bis zu Verlusten oder Verdopplungen großer Teile des Erbmoleküls. Viele verschiedene Defekte sind möglich, aber nicht alle treten bei einer Krebserkrankung auf. Das macht jede Krebserkrankung zu einem individuellen Leiden.



Unsere Erbinformation ist in der DNA gespeichert. Werden einzelne Bausteine oder ganze Abschnitte der DNA verändert oder vertauscht, kann im Laufe der Zeit eine Krebserkrankung entstehen.

Der Trick, unsterblich zu werden

Obwohl das Krebsrisiko mit zunehmendem Alter ansteigt, kann der natürliche Alterungsprozess der Zellen auch vor Krebs schützen. Denn bei jeder Zellteilung tickt eine „genetische Uhr“. In der Teilungsphase liegt die DNA in konkreten Einheiten, den Chromosomen, vor. An deren Enden befinden sich spezifische DNA-Abschnitte. Diese so genannten Telomere werden bei jeder Zellteilung ein Stück kürzer. Unterschreitet ihre Länge ein Minimum, hat die Zelle ihr Lebensende erreicht und stirbt. Zellen müssen auch diese Sicherung aushebeln, bevor sie zu einer „unsterblichen“ Krebszelle werden können. In den meisten Fällen aktivieren sie ein Enzym, das die Telomere wieder verlängert und die entarteten Zellen damit alterslos machen kann, die Telomerase. Die Erforschung der Telomere und der Telomerase wurde im Jahr 2009 mit dem Medizin-Nobelpreis gewürdigt.

In der westlichen Welt ist immerhin jeder Dritte im Laufe seines Lebens von einem Tumorleiden betroffen. Solange eine Geschwulst lokal begrenzt und nicht allzu groß ist, kann sie meist gut behandelt werden. Im Frühstadium entdeckt, sind zum Beispiel etwa 90 Prozent aller Fälle von Brust- und Hautkrebs sowie mehr als 80 Prozent der bösartigen Darmtumoren heilbar – weshalb die Früherkennung durch Krebsvorsorgeuntersuchungen so wichtig ist. Denn ein Krebsleiden macht sich in der Regel erst bemerkbar, wenn es schon weit fortgeschritten ist. Dann dringen die Tumorzellen in angrenzendes Gewebe ein oder verlassen ihren Standort und siedeln sich an anderer Stelle im Organismus an. In den meisten Fällen sind es diese Tochtergeschwulste, die so genannten Metastasen, die Organe bis zum Funktionsausfall schädigen.

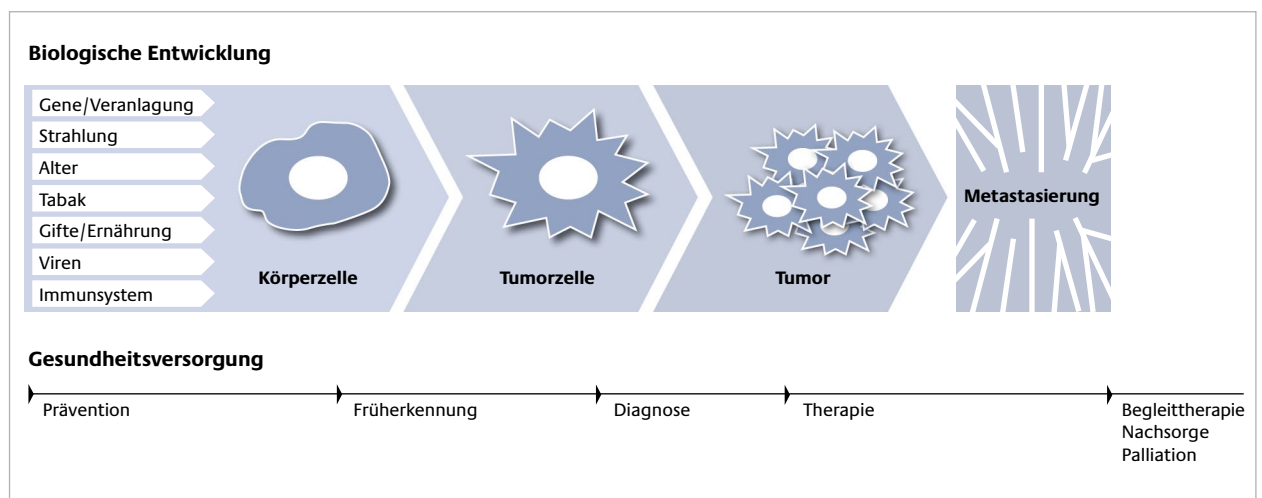
Die Fähigkeiten von Krebszellen, sich auch ohne äußere Wachstumssignale unbegrenzt zu teilen und zur Bildung von Metastasen in andere Gewebe einzudringen, sind nur zwei ihrer charakteristischen Eigenschaften. Eine weitere Besonderheit von Tumorzellen ist, dass sie nicht mehr auf wachstumshemmende Signale von außen reagieren, die sie eigentlich dazu auffordern, ihre Zellteilung einzustellen. Auch ihren eigenen programmierten

Selbstmord, die Apoptose, können Krebszellen geschickt umgehen. Neuere Forschungsergebnisse legen nahe, dass Tumoren zudem eine Entzündungsreaktion im Körper auslösen und ihre eigene Versorgung mit Nährstoffen sichern, indem sie die Neubildung von Blutgefäßen in ihrer Umgebung stimulieren. Diese fünf Eigenschaften machen eine Zelle zu einer Tumorzelle.

Viele moderne Krebsmedikamente versuchen, Tumoren an ihrer genetischen Wurzel zu packen, also die zugrunde liegenden Defekte anzugreifen.

„In Zukunft wird sich die Einteilung der Tumoren möglicherweise weniger als bisher an den betroffenen Organen orientieren“, sagt Professor Dirk Jäger, Leiter der Medizinischen Onkologie im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. „Die gemeinsamen genetischen Veränderungen könnten als Kriterium wichtiger sein als rein morphologische Aspekte. Denn Tumoren, die sich genetisch ähneln, sprechen möglicherweise auch auf dieselben Substanzen an.“

Biographie eines Tumors



Wenn der Krebs kein Einzelfall ist

Die Diagnose Krebs trifft die meisten Menschen völlig unerwartet. In einigen wenigen Familien erkranken jedoch über Generationen hinweg immer wieder Familienmitglieder an Krebs. Dies kann auf ein erbliches Leiden mit einem genetisch erhöhten Tumorrisiko hindeuten. Wie leben Patienten aus einer betroffenen Familie, die ihr Krebsrisiko kennen?

Jürgen Kannberg¹ lebt seit 25 Jahren mit dem Wissen, dass bei ihm jederzeit Darmkrebs ausbrechen kann. Das Risiko hat der 58-Jährige geerbt, denn Jürgen Kannberg leidet an familiärer adenomatöser Polyposis, kurz FAP (*siehe S. 20: Krebs als Erbkrankheit*). In seinem Dickdarm wachsen hunderte, wenn nicht tausende Polypen. Polypen sind gutartige Wucherungen der Darmschleimhaut, die einzeln in jedem Dickdarm auftreten können. Dickdarmkrebs entsteht selten aus normaler Darmschleimhaut, sondern entwickelt sich fast immer aus einem zunächst gutartigen Polypen. Deshalb birgt jeder einzelne Polyp im Dickdarm ein potentiellies Krebsrisiko. Dies ist auch der Grund, warum Polypen in der Regel bei einer Darmspiegelung entfernt werden. Bei FAP-Patienten wie Jürgen Kannberg mit mehreren hundert Polypen im Darm liegt die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens einer der Polypen bösartig wird, bei nahezu 100 Prozent. Aus diesem Grund erkrankt praktisch jeder FAP-Patient – wenn er nicht behandelt wird – irgendwann in seinem Leben an einem bösartigen Dickdarmtumor.

Die Ursache für eine FAP liegt in Veränderungen bestimmter Erbanlagen und kann von den Eltern an ihre Kinder vererbt werden. Meist haben FAP-Patienten eine Mutation im APC-Gen, einem Tumorsuppressor-Gen auf Chromosom 5 (*siehe S. 11: Teilen statt Sterben – wie Krebs entsteht*). Das APC-Gen kontrolliert eigentlich die Teilung von Zellen im Magen-Darm-Trakt. Durch eine Mutation im APC-Gen kann das daraus entstehende Eiweiß, das APC-Protein, seine Funktion nicht mehr korrekt ausüben und Zellen in Magen und Darm können sich ungehindert teilen.

Neben der FAP gibt es noch weitere erbliche Darmkrebsformen, die häufigste ist das erbliche kolorektale Karzinom ohne Polyposis, kurz HNPCC, das nach seinem Erstbeschreiber Henry Lynch

auch als „Lynch-Syndrom“ bezeichnet wird. Bei den meisten Patienten mit Dickdarmkrebs – vermutlich bei mehr als 95 Prozent – wird der Krebs allerdings nicht vererbt, sondern es liegt eine sporadische (spontane) Form des Darmkrebses vor.

Jürgen Kannberg aber stammt aus einer Familie, in der Darmkrebs vererbt wird: Zwei seiner Brüder starben an den Folgen der FAP. Die Wahrscheinlichkeit, dass auch er die dafür verantwortliche genetische Veränderung an Chromosom 5 besitzt, war hoch. „Die Chance, dass auch ich die Mutation trage, lag bei 50 Prozent“, sagt Kannberg. Doch in jungen Jahren wollte er von der Krankheit nichts wissen. Auch wenn ihm seine Familie und Freunde zu einer Untersuchung rieten, entschied er sich dagegen. „Ich steckte den Kopf in den Sand“, sagt er heute. Er hoffte, dass die FAP bei ihm nicht so schnell ausbrechen würde.

Ein Teppich aus Polypen im Darm



Eine Röntgenaufnahme des Dickdarms mit Kontrastmittel. Der Dickdarmtumor ist farblich hervorgehoben.

Als er sich mit Anfang 30 nach Problemen mit der Verdauung zu einer Darmspiegelung entschloss, war sofort klar, dass auch er an FAP litt. Ein Teppich von Polypen besiedelte seinen Dickdarm. „Ich war schlagartig in der Realität angekommen.“ Die Ärzte empfahlen Jürgen Kannberg, seinen

Dickdarm sofort entfernen zu lassen. Eine solche Operation, Kolektomie genannt, stellt bei Patienten mit FAP die Standardtherapie und beste Vorsorge gegen Dickdarmkrebs dar. Doch Kannberg zögerte. Ohne Dickdarm, so wusste er, wird der Stuhl dünnflüssiger und kommt häufiger. Die Aussicht, bis zu 15 Mal am Tag auf die Toilette zu gehen und keine Nacht mehr anständig durchschlafen zu können, erschreckte ihn. Er nahm sich Bedenkzeit. „Ich wusste, dass ich gegen die Empfehlungen handle, aber ich wollte mich zu nichts drängen lassen.“

¹Namen von der Redaktion geändert

In dem darauf folgenden halben Jahr ging er alle sechs Wochen zur Darmspiegelung. In dieser Zeit reifte sein Entschluss, auf die von den Ärzten empfohlene Operation zu verzichten und stattdessen die Krankheit engmaschig zu beobachten. „Mein Arzt war bereit, mit mir diesen Weg zu gehen.“ Seither wurden ihm bei Darmspiegelungen mehr als 300 Polypen entfernt, bei denen die Gefahr bestand, dass sie sich zu bösartigen Tumoren entwickeln können. „Die Kolektomie“, sagt Kannberg und klopft auf den Tisch, „hab ich mir so bisher ersparen können.“

Die meisten FAP-Betroffenen halten eine solche Unsicherheit aber nicht aus. Dass nach der Kolektomie das Krebsrisiko deutlich verringert ist, stellt für sie trotz der Einschränkungen eine höhere Lebensqualität dar. „Wie ein Patient mit dem Risiko umgeht, ist eine sehr persönliche Sache“, sagt Privatdozent Dr. Stefan Aretz, Oberarzt am Institut für Humangenetik der Uniklinik Bonn. Dort ist das Zentrum für erblichen Darmkrebs angesiedelt. Er erforscht die FAP und berät Patienten und deren Angehörige. Immerhin kann eine FAP aufgrund der Familiengeschichte meist frühzeitig erkannt werden. Der Humangenetiker kennt Patienten, die ihren Stammbaum über mehrere Generationen zurückverfolgten und immer wieder auf Familienmitglieder stießen, die kaum älter als 30 Jahre wurden. Heute lässt sich mit genetischen Tests feststellen, welches Mitglied einer Familie tatsächlich ein erhöhtes Krebsrisiko hat. Ist eine FAP in den Genen verankert, sollte bereits im Alter von zehn Jahren mit regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen begonnen werden – auch wenn noch keine Beschwerden vorhanden sind.

Mit dem Risiko leben: Kinderwunsch in einer Risikofamilie

Ein anderer Fall: Rita Greinert¹ traf die Diagnose FAP völlig unvorbereitet. Im Stammbaum der heute 54-Jährigen gab es keine erkrankten Angehörigen; nichts, was sie vermuten ließ, sie leide an einer vererbten Krebsart. Denn immer wieder kann die FAP – wie auch andere erblich bedingte Tumorerkrankungen – spontan auftreten. Dies ist dann die Folge einer ganz zufällig neu in den Keimzellen, also den Ei- oder Samenzellen, der Eltern entstandenen Mutation. Bei Rita Greinert wurden zwei Darmpolypen erst entdeckt, als sie bereits entartet waren.



Wenn Krebs in der Familie kein Einzelfall ist, informieren genetische Beratungsstellen darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit auch die nächste Generation betroffen sein kann.

Nach einer erfolgreichen Operation der Darmtumoren und einer Chemotherapie fühlte sich Rita Greinert dennoch nicht geheilt. „Der Befund FAP hieß für mich, lebenslang ein erhöhtes Krebsrisiko zu haben.“ Mit dieser Bedrohung wollte sie nicht leben. Die Ärzte entfernten ihren Dickdarm und nähten aus ihrem Dünndarm ein sackförmiges Hohlorgan, das mit dem Enddarm verbunden wurde. Dieser so genannte Pouch (englisch: Beutel, Sack) kann zumindest teilweise die Dickdarmfunktion übernehmen. Im Pouch wird der Darminhalt eingedickt, bevor er ausgeschieden wird. Rita Greinert brauchte ein ganzes Jahr, bis sich ihr Körper an die neue Situation gewöhnt und ihre Verdauung sich einigermaßen normalisiert hatte.

Sie sei jedenfalls froh, dass sie keine Kinder habe, meint Rita Greinert. So ist sie nicht zur Begründerin einer neuen „Krebsfamilie“ geworden. Doch viele FAP-Patienten wollen Kinder. Wie aber mit einem Kinderwunsch umgehen? „Wir raten weder zu noch ab“, sagt der Humangenetiker Aretz. Denn die genetische Beratung des Instituts, die an allen humangenetischen Beratungsstellen in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt werden kann, möchte den Betroffenen lediglich fachspezifische Informationen als Entscheidungsgrundlage liefern und ist nicht direktiv. Ist ein Elternteil von FAP betroffen, so erkrankten mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent auch die Kinder, denn FAP wird dominant vererbt. „Die Menschen reagieren ganz unterschiedlich“, erklärt Aretz. „Manche sagen: 'FAP kann man ja gut behandeln', andere haben Schuldgefühle gegenüber ihren ungeborenen Kindern. Das hängt auch stark damit zusammen, wie die Krankheit in der Familie erlebt wurde.“

Rauchen – Risikofaktor Nummer eins



Bis in die 1960er Jahre hinein galt es lediglich als Vermutung, dass Rauchen das Tumorisiko erhöht. Heute gehört die Gefahr, die durch den Konsum von Zigarette, Zigarre und Pfeife ausgeht, zu den am besten dokumentierten Risikofaktoren für Krebs.

In Deutschland sterben jedes Jahr schätzungsweise mehr als 100.000 Menschen an den Folgen des Rauchens. Denn das Einatmen von Zigaretten-, Zigarren- oder Pfeifenrauch – egal ob aktiv oder passiv – erhöht das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen und chronische Atemwegserkrankungen. Und Tabak ist wohl der bekannteste Krebsauslöser: Rauchen verursacht bis zu 90 Prozent der insgesamt mehr als 45.000 Lungenkrebsfälle pro Jahr in Deutschland. Jedes Jahr sterben fast 40.000 Menschen in Deutschland an Lungenkrebs – oftmals weil sie geraucht haben. Denn Tabakrauch enthält neben Nikotin viele erbgutschädigende und krebserregende Chemikalien. Nicht jeder Raucher erkrankt an Lungenkrebs, doch die große Mehrheit aller Lungenkrebspatienten, 98 Prozent der Männer und 74 Prozent der Frauen, waren oder sind Raucher. Je länger man zum Glimmstängel greift, desto größer ist auch das Krebsrisiko. Zwar ist die Zahl der rauchenden Kinder und Jugendlichen in den vergangenen Jahren gesunken, aber noch immer rauchen mehr als 1,3 Millionen Kinder und Jugendliche in Deutschland. Besonders besorgniserregend ist das sinkende Einstiegsalter. Die Zeit,

in der Raucher meist Männer waren, ist längst vorbei: Bei den 18- bis 19-Jährigen raucht bereits fast jedes zweite Mädchen.

Rauchen kann nicht nur Lungenkrebs auslösen, sondern steigert auch die Wahrscheinlichkeit, an anderen Krebsarten zu erkranken, wie Forschungsergebnisse zeigen konnten. Das Risiko für Harnblasenkrebs steht dabei nach dem Lungenkrebs an zweiter Stelle. Etwa 20 bis 25 Prozent der Karzinoome in der Blase sind auf Rauchen zurückzuführen. Rauchen ist zudem eine Ursache für Darm-, Kehlkopf- und Mundhöhlenkrebs.

Gifte im Tabak bringen Zellen aus dem Takt

Der Rauch einer einzelnen Zigarette enthält mehr als 4.000 Inhaltsstoffe. Für etwa 250 dieser Stoffe konnten Forscher im Laborversuch eine krebserregende Wirkung nachweisen. Die Veränderungen im Erbgut, die durch das Rauchen ausgelöst werden, basieren auf einer komplexen Wechselwirkung zwischen diesen Giftstoffen und zellschädigenden Rückkoppelungsprozessen. So führt etwa der Inhaltsstoff Benzo(a)pyren dazu, dass ein Krebschutzfaktor – das Tumorsuppressor-Gen p53 – geschädigt wird (*siehe S. 11: Teilen statt Sterben – wie Krebs entsteht*). Aber auch durch die Interaktion von Giftstoffen mit normalen Enzymen können zellschädigende Substanzen im Körper entstehen: Beispielsweise konnten Wissenschaftler des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der Universität Dortmund

unter der Leitung von Privatdozent Dr. Peter Roos zeigen, dass Harnblasenzellen durch verschiedene Zigarettenrauch-Giftstoffe damit beginnen, sich selbst zu schädigen. So führen die beiden Inhaltsstoffe Benzo(a)pyren und 4-Aminobiphenyl dazu, dass in Harnblasenzellen ein bestimmtes Enzym gebildet wird. Dieses Enzym verstoffwechselt dann die Chemikalien und erst die Stoffwechselprodukte schädigen das Erbgut.

„Insgesamt kennen wir mittlerweile etwa ein Dutzend Enzyme, die mit Giftstoffen in der Weise in Wechselwirkung treten, dass sie zell- und erbgutschädigende Substanzen aufbauen“, sagt Roos. Zwar gibt es im Körper zahlreiche weitere Enzyme, die diese reaktiven und schädigenden Zwischenstufen wieder „neutralisieren“, doch wenn zu wenige dieser Schutzenzyme produziert oder der Organismus durch das Rauchen mit Giftstoffen überschwemmt wird, kommt das System aus dem Gleichgewicht.

Jeder Mensch ist durch sein Erbgut mit einer individuellen Enzympalette ausgestattet. Daher ist auch nicht jeder Mensch gleich anfällig für die Giftstoffe aus dem Zigarettenrauch. Möglicherweise, erklärt Roos, lässt sich in Zukunft anhand einer Genanalyse vorhersagen, für welchen Menschen das Rauchen besonders gefährlich ist und für wen nicht. Dafür müssten allerdings alle möglichen Enzymkombinationen, die ein Mensch besitzen kann, in großen Fallzahlen auf Zusammenhänge geprüft werden. Das setzt aber die Untersuchung von vielen Tausenden Menschen voraus, bevor ein repräsentativer Test angeboten werden könnte.

Auch Passivrauchen ist gefährlich

Mit dem Rauchen geht bekanntlich nicht nur der Raucher ein Risiko ein – auch seine Mitmenschen, die nur passiv dem Zigarettenqualm ausgesetzt sind, leben gefährlich. Denn passiv eingeatmeter Tabakrauch enthält dieselben krebserregenden Substanzen wie der direkt inhalierte Rauch. „Das Passivrauchen ist in Deutschland pro Jahr nach vorsichtiger Schätzung für insgesamt rund 3.300 Todesfälle von Nichtrauchern verantwortlich“, berichtet Professor Ulrich Keil vom Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin des Universitätsklinikums Münster von einer durch ihn betreuten Studie. Das Passivrauchen löst dabei in den meisten Fällen eine koronare Herzkrankheit oder einen

Schlaganfall aus. Für den Lungenkrebs spielt das Passivrauchen aber eine eher geringe Rolle: „Rund 260 Lungenkrebstodesfälle können statistisch auf das Passivrauchen zurückgeführt werden. Für die jährlich 40.000 Lungenkrebstoten in Deutschland ist das aktive Rauchen die Hauptursache.“ Dennoch: Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko um 20 bis 30 Prozent, schädigt das Herzkreislaufsystem und kann zu einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) führen. Schon im Mutterleib einer Raucherin beginnen Babys mit dem Passivrauchen. Nach Angaben der Stiftung Kindergesundheit raucht jede fünfte Frau während einer Schwangerschaft weiter. Das ist gefährlich, weil einige der Schadstoffe im Tabakrauch – auch die krebserregenden – die Plazenta durchdringen und in den Blutkreislauf des Ungeborenen eindringen können. Auch im Säuglings- und Kindesalter kann die passive Rauchbelastung zu gravierenden gesundheitlichen Beschwerden führen. In Deutschland sterben pro Jahr mehr als 250 Säuglinge am plötzlichen Kindstod. „Nach unseren Berechnungen sind 60 dieser Todesfälle auf das Passivrauchen zurückzuführen“, sagt Keil.

Der Nichtraucherschutz in Lokalen und öffentlichen Gebäuden und Programme zur Rauchentwöhnung sind für Epidemiologen die wichtigsten Präventionsmaßnahmen für Krankheiten, die durch das Rauchen ausgelöst werden. Mit Hilfe von Krankenkassendaten haben Wissenschaftler herausgefunden, dass sich seit Einführung der Nichtraucherschutzgesetze in den Jahren 2007 und 2008 die Zahl der Herzinfarkte in Deutschland deutlich verringert hat. So gingen die Klinik-Behandlungen wegen eines Herzinfarktes um acht Prozent zurück, die Behandlungen wegen Angina pectoris, einer Vorstufe des Herzinfarkts, sanken sogar um 13 Prozent.

Risikofaktor Übergewicht

Neueren Erkenntnissen zufolge könnte zukünftig Übergewicht das Rauchen als Hauptrisikofaktor für Krebs ablösen. Denn nicht nur Erkrankungen wie etwa Diabetes, Bluthochdruck oder Fettleber kommen bei stark übergewichtigen Menschen gehäuft vor. In den vergangenen Jahren haben Studien gezeigt, dass auch verschiedene Krebsarten, wie zum Beispiel Nieren- und Darmkrebs, dazu gehören. Der genaue Mechanismus, wie Übergewicht die Entstehung und das Wachstum von Tumoren beeinflusst, ist jedoch noch unklar.

Beruf und Wohnung: Wo Gefahren lauern

Am Arbeitsplatz und zuweilen auch in der Wohnung kann der Mensch gefährlichen Giften ausgesetzt sein. Einige dieser Substanzen können Krebs verursachen, besonders dann, wenn weitere Risikofaktoren wie Rauchen, genetische Faktoren oder fortgeschrittenes Alter hinzukommen.

Umweltgifte und Umweltbelastungen können Krebs auslösen. Experten des Deutschen Krebsforschungszentrums schätzen den Anteil dieser Gifte an der Krebsentstehung im Vergleich zu Lebensstil und genetischen Defekten zwar als gering ein. Dennoch können Schadstoffe als Co-Faktoren durchaus die Entstehung einer Krebserkrankung begünstigen.

Menschen sind Umweltgiften vor allem in der Arbeitswelt – und dort oft über einen langen Zeitraum hinweg – ausgesetzt. Ob in der chemischen Industrie, im Bergbau oder in einer Lackiererei: Wer Hautkontakt mit Schwermetallen hat oder giftige Dämpfe einatmet, die zum Beispiel mit Arsen, Benzol, Nickel, aber auch mit Ruß oder Teeren versetzt sind, hat ein erhöhtes Krebsrisiko.



Viele Menschen sind bei ihrer Arbeit über Jahre hinweg Umweltgiften ausgesetzt. Ein Beispiel sind giftige Dämpfe, die Ruß oder Teer enthalten.

Um mehr über die Gefährlichkeit solcher Umweltgifte zu erfahren, untersuchen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universität Würzburg und des Helmholtz Zentrums München, wie solche Chemikalien verstoffwechselt werden und ob und wie sie das Erbgut von Zellen schädigen. Diese molekularbiologischen Forschungsarbeiten haben zu einem besseren Verständnis der so genannten chemikalischen Krebsentstehung beigetragen. Darüber hinaus

belegen sie, dass der Kontakt mit einem bestimmten Giftstoff tatsächlich ursächlich für die Entstehung einer spezifischen Krebsart sein kann. Solche wissenschaftlichen Nachweise sind auch deshalb notwendig, damit die Sozialversicherungsträger Krebs als Berufskrankheit bei den Menschen anerkennen können, die im Laufe ihres Arbeitslebens mit krebserregenden Substanzen in Berührung gekommen sind. Die Erkenntnisse über die krebserregende Wirkung mancher Stoffe führten auch dazu, dass Sicherheitsvorkehrungen verstärkt und so die Krebsrisiken für Arbeitnehmer in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt wurden.

Einem besonders hohen Krebsrisiko am Arbeitsplatz ausgesetzt sind auch heute noch Arbeiter im Bergbau. Beim Uranabbau wird beispielsweise das radioaktive Edelgas Radon freigesetzt, das über die Atemluft in die Lunge der Bergarbeiter gelangt. Dort lagern sich die kurzlebigen Zerfallsprodukte des Gases ab und schädigen die Zellen, was zu Lungenkrebs führen kann. Radon stellt aber nicht nur für Bergleute eine Gefahr dar. Das unsichtbare, geruchs- und geschmacklose Gas steigt in manchen Gegenden – etwa südlich von Zwickau oder nördlich von Passau – über undichte Stellen im Keller eines Hauses aus dem Boden in die Wohnräume auf und kann sich dort anreichern. Je nach Beschaffenheit von Gestein oder Erde gibt es regionale Belastungsschwerpunkte. Bekannt ist, dass Granit besonders viel Radon freisetzt. Insgesamt werden in Deutschland etwa 1.900 Lungenkrebssterbefälle pro Jahr durch Radon verursacht, fanden Wissenschaftler des Helmholtz Zentrums München in der 2006 erschienenen Studie zur „Abschätzung des attributablen Lungenkrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnungen“ heraus. Die Radonexposition ist damit nach dem Rauchen die zweitwichtigste Ursache für Lungenkrebs.

Das bedeutendste und bekannteste krebserregende Umweltgift ist aber der Asbest. Bis vor wenigen Jahren wurden diese fasrigen Minerale besonders zur Wärmeisolation oder zum Brandschutz beim Bau von Gebäuden genutzt. Schon seit etwa 60 Jahren ist bekannt, dass eingeatmete Asbestfasern nicht nur zu einer Verhärtung und Vernarbung der Lunge, der so genannten Asbestose führen, sondern auch Lungenkrebs und Tumoren an Kehlkopf und Rippenfell auslösen können. Mittlerweile ist die Herstellung und Verwendung von Asbest in ganz Europa verboten.

Krebs als Erbkrankheit

Verschiedene Defekte im Erbgut der mütterlichen Eizellen oder der väterlichen Spermien können das Risiko von Kindern erhöhen, an Krebs zu erkranken. Insgesamt spielt der „ererbte Krebs“ bei schätzungsweise einem bis zehn Prozent aller Tumorerkrankungen eine Rolle, zum Beispiel bei einigen Formen des Brustkrebses.

Meist werden DNA-Schäden, die zur Entwicklung einer Krebszelle führen, im Laufe des Lebens erworben. Daher steigt das Risiko für viele Krebsarten mit höherem Alter exponentiell an. Denn je älter ein Mensch wird, desto mehr Mutationen können sich im Erbgut manifestieren (*siehe S. 11: Teilen statt Sterben – wie Krebs entsteht*). Bei Brustkrebs kann das anders sein, etwa fünf Prozent der Brustkrebspatientinnen haben den Krebs geerbt. Diese Frauen erkranken bereits früh, meist bis zu ihrem 30. Lebensjahr. Weil Brustkrebs bei Bewohnerinnen verschiedener Länder unterschiedlich oft auftritt, vermuteten kanadische Forscher bereits 1939, dass die Veranlagung für Tumoren in der Brust auch vererbt werden könnte (*siehe S. 15: Wenn der Krebs kein Einzelfall ist*).

Nach DNA-Analysen vieler Familien, in denen Brustkrebs vermehrt auftritt, konnten in den Jahren 1994 und 1995 zwei Gene identifiziert werden, deren Veränderung mehr als ein Drittel der vererbten Brustkrebstumoren verursachen: BRCA-1 und BRCA-2. Die Abkürzungen leiten sich vom englischen Wort für Brustkrebs „breast cancer“, kurz BRCA ab. Ein weiteres Forschungsjahrzehnt war nötig, um die normale Funktion der beiden Gene in einer Zelle zu beschreiben. Sie liefern die Bauanleitungen für Proteine, die besonders schwere DNA-Schäden erkennen und reparieren können.

Bricht zum Beispiel während der Zellteilung ein DNA-Strang, können große DNA-Abschnitte instabil werden. Dann werden Gene möglicherweise nicht mehr korrekt abgelesen, gehen ganz verloren oder zusammengehörige Gene werden voneinander getrennt. Deswegen repariert die Zelle solche DNA-Doppelstrangbrüche immer sofort. Zusammen mit einer Vielzahl anderer Eiweiße im Zellkern fangen die BRCA-Proteine die losen Enden eines gebrochenen DNA-Strangs ein und schließen die entstandene Lücke.

Wenn eines der beiden BRCA-Gene eine Mutation aufweist, funktionieren die BRCA-Proteine nicht mehr richtig. Zunächst kann dieser Mangel ausgeglichen werden, da jeder Mensch zwei Kopien jedes Gens besitzt: eine Kopie von der Mutter und eine Kopie vom Vater. Wird jedoch auch die zweite intakte BRCA-Genkopie beschädigt, können keine funktionsfähigen BRCA-Proteine mehr gebildet und Doppelstrangbrüche in der DNA nicht mehr geflickt werden. Es kann ein Tumor entstehen, der meist in der Brust, etwas weniger häufig in den Eierstöcken auftritt. Frauen, die Mutationen in den BRCA-Genen tragen, haben ein bis zu 80-prozentiges Risiko für Brustkrebs und ein 20- bis 40-prozentiges Risiko für Eierstockkrebs.

In einer Reihe von Langzeitstudien wird derzeit untersucht, ob Frauen mit BRCA-Mutationen durch eine präventive Einnahme bestimmter Medikamente, wie beispielsweise Tamoxifen, das den Östrogen-Haushalt beeinflusst, ihr Erkrankungsrisiko senken können. Auch eine prophylaktische Brustamputation oder die chirurgische Entfernung der Eierstöcke empfehlen einige Ärzte genetisch belasteten Patientinnen. Das amerikanische National Cancer Institute weist allerdings darauf hin, dass Frauen aus Brustkrebsfamilien auch nach solch drastischen Eingriffen noch Krebs entwickeln können, da das gefährdete Gewebe nicht immer vollständig entfernt werden kann. Regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen sind bislang wohl die beste Vorsorge (*siehe S. 39: Rasterfahndung nach Tumoren*). Die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zum Thema Brustkrebs empfehlen daher Frauen, in deren Familie Brustkrebsfälle bekannt sind, regelmäßige ärztliche Untersuchungen und einen genetischen Test, für den eine Blutprobe ausreicht. Da die Ergebnisse des Tests unter Umständen die ganze Familie psychisch belasten können, werden die Patientinnen und ihre Angehörigen durch eine umfassende medizinische Beratung in qualifizierten Zentren für „familiären Brustkrebs“ begleitet.

Gefährliche Bräune

Ein gebräunter Körper gilt heutzutage als Schönheitsideal. In der Tat hilft das ultraviolette Licht der Sonne dem Körper, das lebensnotwendige Vitamin D3 zu bilden. Doch zu viele Sonnenbäder und regelmäßige Besuche im Solarium sind gefährlich: Sie steigern das Risiko für bestimmte Formen von Hautkrebs.

Die Haut wird weiß, rein, rosig und glatt – so wurde im Jahr 1925 in einer Anzeige für Sonnenschutzcreme ein Schönheitsideal beworben, das schon damals immer seltener wurde. Denn seit Beginn des 20. Jahrhunderts wurde das Ideal der vornehmen Blässe zunehmend durch das einer natürlichen und vermeintlich gesunden Bräune ersetzt. Gebräunte Haut, so suggeriert es heutzutage die Werbung, steht für Menschen, die sich gerne im Freien bewegen – fit, aktiv und kerngesund sind.

Tatsächlich ist die ultraviolette Strahlung der Sonne, die die Produktion des dunklen Hautfarbstoffs Melanin anregt, wichtig für die Gesundheit. Ein tägliches Sonnenbad von nur wenigen Minuten ermöglicht es dem Körper, ausreichende Mengen des lebenswichtigen Vitamins D3 in der Haut zu bilden. Ein Vitamin D3-Mangel kann Rachitis verursachen, eine Störung des Knochenwachstums im Kindesalter, und soll auch die Entstehung von Prostatakrebs begünstigen.

Die ultraviolette Strahlung, kurz UV-Strahlung, ist der energiereichste Teil der optischen Strahlung und wird je nach Wellenlänge in UV-A-, UV-B- und UV-C-Strahlung unterteilt. Die wichtigste natürliche Quelle für UV-Licht ist die Sonne, künstlichem UV-Licht ist man unter der Sonnenbank ausgesetzt. UV-Licht ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Hautkrebs. Dabei wirken die Strahlen nach Auffassung vieler Wissenschaftler kumulativ. Das heißt, Schädigungen machen sich erst nach Jahren bis Jahrzehnten bemerkbar. Die kurzwelligere UV-B-Strahlung schädigt vor allem die oberen Schichten der Haut und kann dort die Erbinformation der Zellen verändern. Benachbarte Bausteine der DNA verbinden sich chemisch zu Paaren und verursachen dadurch die Bildung fehlerhafter Proteine. Die langwelligere UV-A-Strahlung dringt tiefer in die Haut ein und begünstigt dort die Bildung von zellschädlichen Sauerstoff-



Vorsicht Sonnenbrand! Zu viele Sonnenbäder und regelmäßige Besuche im Solarium können das Risiko für Hautkrebs steigern.

Radikalen. Kleine Veränderungen in der DNA von Hautzellen können von zelleigenen Reparaturenzymen wieder ausgebessert werden. Wird die Haut aber immer wieder zu viel UV-Licht ausgesetzt, können dauerhafte Schäden im Erbgut und dadurch Hautkrebs entstehen.

Die Haut schützt sich zum Teil selbst gegen die Gefahren des Sonnenlichts. Allein die Hornhaut wirft fast 90 Prozent der UV-B-Strahlung zurück. Die Pigmentzellen der Oberhaut, die Melanozyten, erzeugen zudem ständig den Hautfarbstoff Melanin. Diese für den Hautteint verantwortlichen Pigmente schieben sich dabei wie eine körpereigene Sonnenbrille vor andere Hautzellen, vor allem vor die empfindlichen Keratinozyten der Oberhaut.

Wer dauerhaft UV-Strahlung ausgesetzt ist, wie etwa Bauarbeiter oder Landwirte, besitzt zum Beispiel nach einer Studie der Universität Mainz ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Plattenepithel- oder Stachelzellkarzinomen. Diese Karzinome entstehen aus entartenden Keratinozyten der Oberhaut, die aufgrund ihrer langen Zellaus-



Eine regelmäßige Hautkrebsvorsorge hilft, auffällige Veränderungen der Haut, beispielsweise von Muttermalen, frühzeitig zu erkennen.

läufer unter dem Mikroskop ein stacheliges Aussehen haben. Beim Plattenepithelkarzinom wird der kumulative Effekt von UV-Schäden besonders deutlich, denn diese Tumoren treten vorwiegend an dem Sonnenlicht stark ausgesetzten Körperstellen, wie dem Gesicht oder dem Nacken, auf. Beide Karzinome werden als „weißer Hautkrebs“ bezeichnet und haben, wenn sie früh erkannt werden, eine gute Prognose. Weltweit lässt sich ein regionaler Anstieg von weißem Hautkrebs mit abnehmendem Breitengrad feststellen. In Südeuropa beispielsweise treten Stachelzellkarzinome wegen des intensiveren Sonnenlichts häufiger auf als im Norden.

Beim „schwarzen Hautkrebs“ sind meist die pigmentbildenden Zellen der Haut, die Melanozyten, betroffen. Für die Entstehung von schwarzem Hautkrebs, dem malignen Melanom, spielt neben der Intensität der UV-Strahlung durch Sonne und Solarien auch der Hauttyp und Muttermale eine große Rolle. Hellhäutige Menschen und auch Kinder mit ihrer empfindlichen Haut entwickeln viel schneller einen Sonnenbrand, der als Wegberei-

ter für den Krebs gilt, als Menschen mit dunklem Hauttyp. Nach Studien von Professor Matthias Volkenandt von der Hautklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München sind gerade Körperstellen besonders gefährdet, die selten von der Sonne beschienen werden. Denn hier entstehen schnell ein Sonnenbrand und Muttermale, die mit der Zeit entarten können. Die Tumoren von knapp 8.000 behandelten Melanomkranken fanden die Wissenschaftler überwiegend an Rücken, Brust und Bauch sowie an den Unterschenkeln. An den Händen, die konstant der UV-Strahlung ausgesetzt sind und wo deshalb meist kein Sonnenbrand entsteht, beobachteten die Ärzte dagegen nie Melanome und auch an der Gesäßregion, die fast immer bedeckt ist, entwickelte sich äußerst selten schwarzer Hautkrebs. Die Wissenschaftler folgern daraus, dass viel UV-Strahlung auf zuvor ungebräunter Haut besonders gefährlich ist. Die Zahl der Menschen mit einem malignen Melanom hat sich in den vergangenen drei Jahrzehnten mehr als verdreifacht. Pro Jahr erkrankten in Deutschland fast 15.000 Menschen an schwarzem Hautkrebs. Immer häufiger sind auch junge Menschen betroffen. Um früh eine Diagnose stellen zu können, sind eine regelmäßige Selbstbeobachtung von Form und Farbe der Muttermale und eine Früherkennungsuntersuchung beim Hautarzt wichtig.



Professor Norbert Leitgeb von der Technischen Universität Graz

Krebs durch Telefonieren?

Ob Handys Krebs auslösen können, untersuchten zahlreiche nationale und internationale Studien. Professor Norbert Leitgeb von der Technischen Universität Graz, langjähriges Mitglied der Deutschen Strahlenschutzkommission, sieht bislang keine wissenschaftlichen Beweise für eine Gesundheitsgefahr durch Mobiltelefone.

Viele Menschen befürchten, dass Handystrahlung ein erhöhtes Krebsrisiko darstellen könnte. Ist diese Sorge berechtigt?

Diese Sorgen wurden und werden sehr ernst genommen. In Deutschland wurde ein umfangreiches Mobilfunk-Forschungsprogramm und international die bisher größte Fall-Kontrollstudie über Handys und Krebsrisiko, die Interphone-Studie, an der sich 13 Länder beteiligten, abgeschlossen werden. Das Ergebnis: Es konnte kein Risiko für Hirntumore durch Handynutzung nachgewiesen werden. Damit bestätigt die Studie auch die Bewertung der Strahlenschutzkommission. Aus Gründen der Untersuchungsmethodik und der mit zunehmender Nutzungsdauer kleiner werdenden verfügbaren Fallzahlen ist diese Feststellung nur für eine Nutzungsdauer von 10 Jahren belastbar. Zuverlässige Aussagen für eine längere Nutzungsdauer lassen sich derzeit aus den Studien nicht ableiten. Im Sommer 2011 wurden auch Ergebnisse aus der internationalen Fall-Kontroll-Studie an Kindern und Jugendlichen, der Cefalo-Studie, präsentiert. Auch hier konnte kein Zusammenhang mit Hirntumoren belegt werden.

Aber eine schwedische Studie sprach vor einigen Jahren von einem erhöhtem Krebsrisiko nach mehr als 10 Jahren Handygebrauch.

Eine solche Schlussfolgerung aus einer Einzelstudie zu ziehen, ist problematisch. Dies war auch der Grund, weshalb die Interphone Studie initiiert

wurde. In der schwedischen Studie umfassten Untersuchungs- und Kontrollgruppe der Langzeit-Telefonierer je nach untersuchtem Tumor nur wenige Personen. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von 1990 bis 2000. In dieser Zeit hat sich aber die Mobilfunktechnik mehrmals erheblich geändert. Ein etwas erhöhtes Gliom-Risiko an der Seite des Kopfes, an die das Handy beim Telefonieren gehalten wird, kann durch methodische Probleme erklärt werden, zum Beispiel Erinnerungsfehler beim Ausfüllen der Fragebögen. Bewertet man alle Studien zusammen, so ergibt sich kein belastbarer Nachweis für ein Krebsrisiko. Auch die in vielen Ländern durchgeführten Analysen zum Zeitverlauf der Krebsinzidenz der letzten Jahrzehnte, die sowohl in der Gesamtbevölkerung als auch in einzelnen Altersgruppen nach Hinweisen gesucht haben, zeigen keine Veränderungen, die mit der Einführung des Mobilfunks zusammenhängen.

Die Wiener Ärztekammer möchte trotzdem für Kinder das Handy-Telefonieren bis zum Alter von 16 Jahren verboten wissen.

Warnungen solcher Art sind überzogen. Sie induzieren Angst, die unbegründet ist. Allerdings ist bei Kindern im Vorschulalter das Handy-Telefonieren differenzierter zu sehen. Es besteht aber kein Grund, es zu verbieten, wenn ihm ein Nutzen gegenübersteht, der sicherlich nicht darin besteht, dass diese Kinder z.B. mit dem Handy Musik hören. Das Handy kann jedoch sinnvoll sein, um in kritischen Situationen Kontakt

mit den Eltern aufzunehmen. Ein generelles Handyverbot ist daher übertrieben. Es kann sogar kontraproduktiv sein, weil es zu Ignoranz vor berechtigteren Warnungen führen kann.

Was macht Sie so sicher, dass Handys unbedenklich sind?

Die ganz besonderen Eigenschaften elektromagnetischer Strahlung. Sie ist seit mehr als hundert Jahren bekannt und ihre Wirkungsweise ist bereits gut erforscht. Es existieren Schwellenwerte, unterhalb derer die elektromagnetische Mobilfunkstrahlung unschädlich ist. Es tritt nur eine gut abschätzbare Wechselwirkung mit organischem Gewebe auf, die zur Erwärmung führen kann. Dies ist aber nicht grundsätzlich, sondern erst im Übermaß schädlich. Das ist ein entscheidender Unterschied zur radioaktiven Strahlung. Diese kann auch in kleinen Dosen schädigen. Es gibt für sie keinen Sicherheits-Schwellenwert.

Dennoch hat eine Expertengruppe der Internationalen Krebsforschungsagentur, eine Organisation der Weltgesundheitsorganisation, Handystrahlung als „möglicherweise krebserregend“ eingestuft.

Die Einstufung betrifft nicht nur Mobilfunkwellen, sondern alle hochfrequenten elektromagnetischen Wellen, also auch Rundfunk- und Fernsehwellen. Die Mitglieder der Expertengruppe betonen aber auch, dass es nicht überzeugend belegt ist, dass die Nutzung von Mobiltelefonen Krebs bei Menschen auslösen kann. Vielmehr wollen sie damit weitere Forschung über einen möglichen Zusammenhang von Handystrahlung und Krebsentstehung stimulieren. Dies geschieht auch, z. B. in der internationalen Fall-Kontroll-Studie MOBI-KIDS. Sie untersucht mögliche Auswirkungen der Handy-Nutzung auf junge Menschen zwischen 10 und 24 Jahren. Es besteht Einigkeit darüber, dass Handys keine Bedrohung darstellen, dass aber weitere Forschung notwendig ist.

Sport auf Rezept

Dem Krebs davonlaufen kann niemand. Dennoch tut Bewegung gut und kann das Krebsrisiko von Gesunden halbieren. Auch wenn die Krankheit längst ausgebrochen ist, kann sportliche Aktivität die Lebensqualität von Krebspatienten verbessern. Denn besonders Ausdauersport aktiviert offenbar das Immunsystem. Wichtig ist, dass die Bewegungstherapie für jeden Krebspatienten individuell ausgewählt wird.

Sport hält gesund – das wusste schon der italienische Renaissance-Arzt Hieronymus Mercurialis. „Die Leibesübung ist für den Menschen unbedingt erforderlich, da man dreifachen Nutzen hat: Sie macht die Organe fester und kräftiger, sie erhöht die angeborene Wärme und erweitert die Poren der Haut, sodass die Überschüsse der Verdauung leichter ausgeschieden werden“, schrieb er 1573 in seinem Buch „De Arte Gymnastica“ und knüpft damit an Gesundheitsvorstellungen der Antike an.

Dass Bewegung besonders bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hat, ist wissenschaftlich erwiesen und gilt als unbestritten. „Die Erkenntnis, dass Sport auch bei Krebs hilft, ist längst nicht so weit verbreitet“, stellt Professor Helmut Lötzerich auf seinen Vortragsreisen immer wieder verwundert fest. Der Kölner Sportwissenschaftler forscht und informiert seit vielen Jahren über die heilenden Kräfte von Bewegung.

Dabei ist die Tatsache, dass Bewegung das Krebsrisiko senkt, gut durch wissenschaftliche Studien belegt. Die kanadische Medizinstatistikerin und Epidemiologin Dr. Christine Friedenreich analysierte 170 Studien, die den Zusammenhang zwischen Bewegung und dem Risiko für eine Krebserkrankung untersuchten. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass der positive Effekt von Bewegung am eindeutigsten für Brust- und Dickdarmkrebs nachgewiesen ist. Hier gilt: Wer mindestens fünfmal pro Woche 30 Minuten flott spazieren geht, senkt das Risiko für Brustkrebs um bis zu 40 Prozent und das Risiko für Dickdarmkrebs sogar um bis zu 50 Prozent. Für Prostatakrebs gilt der positive Einfluss von Bewegung als sehr wahrscheinlich und auch bei Lungen- und Gebärmutterhalskrebs sind Risiko senkende Effekte von Bewegung dokumentiert.

Bewegung statt Schonung

Bewegung ist aber nicht nur zur Prävention gut, sondern hilft auch dann, wenn eine Krebserkrankung bereits ausgebrochen ist. Zwar könne man dem Krebs nicht davonlaufen, wie es in Massenmedien manchmal dargestellt werde, sagt Lötzerich. Doch sowohl in der Therapievorbereitung als auch zur Unterstützung in der Therapiebegleitung und als rehabilitative Maßnahme in der Nachsorge kann Bewegung Krebspatienten helfen, ihre Lebensqualität zu steigern, sich fit zu halten und das Immunsystem zu stärken. „Sport auf Rezept wird allerdings noch viel zu wenig verschrieben“, meint Lötzerich. Dass körperliche Aktivität Krebspatienten gut tun kann, zeigte auch Professorin Michelle Holmes, Epidemiologin an der Harvard Medical School in Boston, Massachusetts. Sie beobachtete über einen Zeitraum von 14 Jahren den Krankheitsverlauf von 3.000 Brustkrebspatientinnen. Das Ergebnis: Frauen, die sich drei bis fünf Stunden pro Woche aktiv bewegten, wanderten oder viel zu Fuß gingen, steigerten ihre Überlebenschance um knapp 50 Prozent. Einen ähnlich positiven Effekt durch Bewegung konnten Mediziner vom Dana-Farber-Cancer Institute in Boston bei Patientinnen und Patienten mit Dickdarmkrebs erkennen: Von den 816 Untersuchten erlitten gerade diejenigen deutlich weniger Rückfälle, die zwei bis drei Stunden pro Woche joggen.

Aber was bewirkt der Sport im Körper? Ergebnisse aus der Grundlagenforschung deuten darauf hin, dass die Bewegung offenbar das Immunsystem des Körpers aktiviert und die Konzentration von Hormonen und Botenstoffen im Blut beeinflusst. Gleichzeitig werden zelleigene Reparaturmechanismen angeregt. So haben Laborstudien gezeigt, dass Bewegung die Konzentration des „Krebsschutz-Faktors“ p53, der die DNA-Reparatur steuert und die Zellteilung kontrolliert, im Blut auf das zwei- bis dreifache steigern kann. Durch Bewegung vermehren sich außerdem natürliche Killerzellen, die als Teil des Immunsystems virusinfizierte Zellen und Krebszellen vernichten können. In Tierversuchen wurde durch Bewegung die Bildung von Metastasen verringert.

Auch wenn die biochemischen und physiologischen Vorgänge noch nicht vollständig geklärt sind, schreiben Onkologen der sportlichen Aktivität in der Krebstherapie eine immer größere Bedeu-



Bewegung tut gut – sie senkt das Krebsrisiko und kann die Lebensqualität von Krebspatienten verbessern.

tung zu. Die Empfehlung zur körperlichen Schonung, die lange Zeit als Devise bei der Behandlung von Patienten mit einer Krebserkrankung vorherrschte, gilt heute weitgehend als überholt. Denn Bewegung stärkt nicht nur das Immunsystem, sondern hilft auch dabei, die Muskelkraft und Ausdauer während einer zehrenden Therapie zu erhalten. So kann eine angepasste Bewegungstherapie auch die Erschöpfungszustände nach einer Chemotherapie, das so genannte Fatigue-Syndrom, verbessern (*siehe S. 64: Erschöpft, müde und ausgelaugt – die Fatigue*).

Wichtig ist, dass die Bewegungstherapie an den jeweiligen Gesundheitszustand des Patienten angepasst wird. „Wer sehr geschwächt ist, wird anfangs etwa mit zehn Minuten ohne Widerstand am Ergometer beginnen“, sagt Lötzerich. Langsam, aber regelmäßig könne die Belastung gesteigert werden. Und auch die Auswahl der individuell richtigen Sportart ist wichtig. „Vor allem in der älteren Generation haben viele nie Schwimmen oder Radfahren gelernt. Das muss man im Therapieplan berücksichtigen.“

Krebsvorsorge durch Ernährung

Der Lebensstil kann das Risiko für einzelne Krebserkrankungen beeinflussen: Übergewicht, Bewegungsmangel und eine falsche Ernährung mit zu wenig Obst und Gemüse, können zum Beispiel das Risiko für Darm- und Brustkrebs erhöhen. Ein Expertengremium der Weltgesundheitsorganisation WHO geht davon aus, dass in Industrienationen etwa 30 Prozent der Tumorerkrankungen durch falsche Essgewohnheiten und Bewegungsmangel entstehen. Angesichts der Vielfältigkeit der Nahrungsmittel und der Komplexität von Krebserkrankungen sind nicht für alle Lebensmittel eindeutige Aussagen möglich. Als sicher gilt, dass neben einer zu hohen Kalorienzufuhr auch ein übermäßiger Alkoholkonsum und Schimmelpilzgifte, wie sie zum Beispiel auf Getreide vorkommen, die Tumorgefahr erhöhen. Wiederholt konnte nachgewiesen werden, dass eine ballaststoffreiche Kost mit wenig rotem und verarbeiteten Fleisch, einen positiven Einfluss hat: Sie kann das Auftreten von Darmkrebs, aber auch von Lungen- und Mundhöhlenkrebs verringern. Ein Einfluss von Antioxidanzien auf das Krebsrisiko, also zum Beispiel von Vitamin-Präparaten, die die Bildung von schädlichen Sauerstoffverbindungen im Blut verhindern sollen, konnte nicht bestätigt werden.

Ein alltägliches Lebensmittel – der Apfelsaft – wurde in einem vom BMBF geförderten interdisziplinären Forschungsverbund „Nutrition Net“ untersucht. Bestimmte Inhaltsstoffe des Safts, die sekundären Pflanzenstoffe, haben

einen positiven Einfluss auf den Darm. Sie können – zumindest im Tiermodell – der Entstehung von Darmkrebs entgegenwirken, tragen zur Entgiftung bei und verringern die Freisetzung von schädlichen Sauerstoffverbindungen. Ob Apfelsaft eine ähnlich positive Wirkung auch bei Menschen hat, bedarf weiterer Untersuchungen.



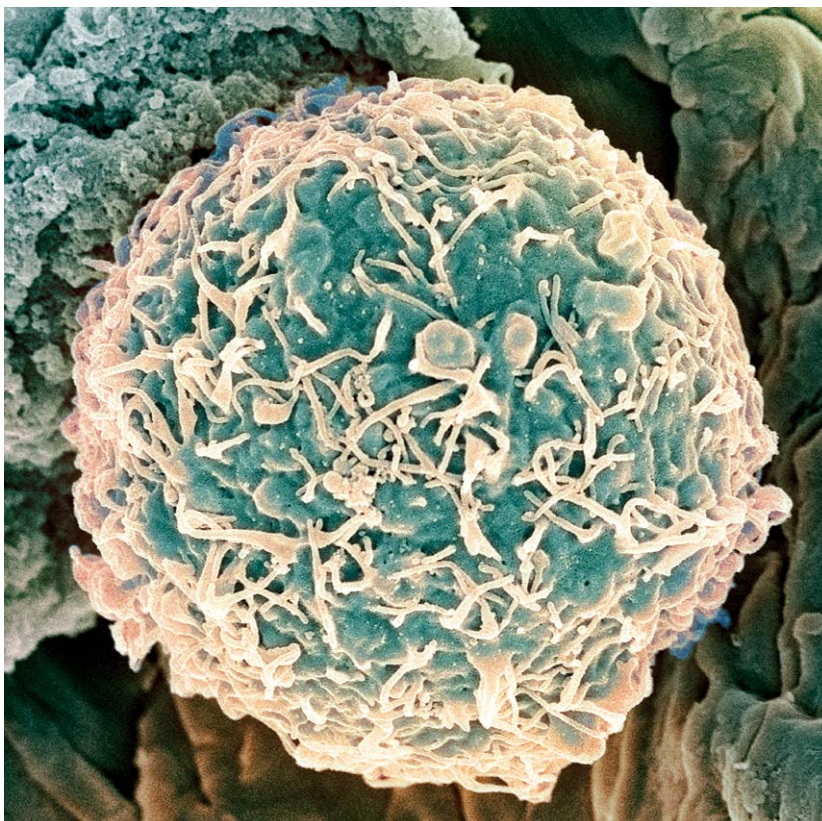
Gefährliche Eindringlinge

Viren lösen nicht nur Schnupfen oder Grippe aus. Dringen bestimmte Viren in den menschlichen Körper ein, kann auch Krebs entstehen. Mittlerweile ist in Deutschland bereits eine Impfung gegen ein krebserregendes Virus zugelassen: das Humane Papillomvirus. Dieses beim Geschlechtsverkehr übertragene Virus ist fast immer für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich.

Viren können nicht nur Grippe, Masern oder Windpocken auslösen – durch eine Virusinfektion kann auch Krebs entstehen. Denn einige Viren befallen Körperzellen und verändern dort die molekularen Abläufe. Als Folge entarten die infizierten Zellen zu Krebszellen. Einige Viren bauen hierfür ihr eigenes Erbgut in das der Körperzellen ein und stören so zum Beispiel die Funktion von zelleigenen Genen zur Wachstumskontrolle. Die mit Viren befallenen Körperzellen verlieren dann

wichtige Mechanismen ihrer Selbstregulation und beginnen, sich ungehemmt zu teilen. Meist vergehen allerdings Jahre oder sogar Jahrzehnte, bis aus einer Virusinfektion ein Tumor entsteht.

Das bekannteste Beispiel für ein krebserregendes Virus ist das Humane Papillomvirus, kurz HPV. Dieses Virus wird beim Geschlechtsverkehr übertragen und ist fast immer für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich. Werden Schleimhautzellen von den Viren befallenen, können diese entarten und sich über mehrere Vorstufen zu einem Tumor entwickeln. Das entdeckte Ende der 1970er Jahre der Wissenschaftler Professor Harald zur Hausen, der zuletzt am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg tätig war. Im Jahr 2008 erhielt er für diese und weitere bahnbrechende Forschungsarbeiten zu den Humanen Papillomviren den Nobelpreis für Medizin. Aber auch Infektionen mit einer Reihe anderer Viren, dem Epstein-Barr-Virus, dem Humanen Herpesvirus 8, mit Humanen T-Zell-Leukämieviren und den beiden Hepatitis-Viren B und C tragen zu einer Erhöhung des Krebsrisikos bei.



Elektronenmikroskopisches Bild einer Krebszelle im Gebärmutterhals. Meist entstehen diese Krebszellen durch eine Infektion mit dem Humanen Papillomvirus.

Da sich der menschliche Körper fast täglich mit Viren auseinandersetzen muss und somit immer einem potentiellen Krebsrisiko ausgesetzt ist, hat das Immunsystem im Laufe der Jahrtausende einen wirksamen Schutz gegen die gefährlichen Eindringlinge aufgebaut. Von Viren befallene Körperzellen werden durch Immunzellen erkannt. Meist signalisieren die infizierten Zellen selbst, dass sich bei ihnen körperfremdes Material eingeschlichen hat. Um die Immunzellen auf die Eindringlinge aufmerksam zu machen, bestücken die befallenen Zellen ihre Zellmembran mit speziellen Eiweißen. Eine ganze Armada von Immunzellen kann anschließend die als „infiziert“ gekennzeichneten Zellen attackieren und vernichten. Wegen dieser ausgeklügelten Schutzmechanismen entwickelt auch nur ein Bruchteil

der Personen, die mit solchen potentiell krebserregenden Viren infiziert sind, Jahre oder Jahrzehnte nach dem Eindringen eines Virus einen bösartigen Tumor.

Ein gesundes Immunsystem ist demnach die wirksamste Waffe des Körpers im Kampf gegen eine Virus-Infektion, unabhängig davon, ob es sich um harmlose Schnupfen-Viren oder um Viren handelt, die das Potential haben, normale Körperzellen in Tumorzellen umzuwandeln. Aus diesem Grund erkranken Menschen mit einem dauerhaft geschwächten Immunsystem häufiger an einem durch Viren ausgelösten Tumor als Personen mit einer normal funktionierenden Körperabwehr.

Impfung gegen das Krebs-Virus

Rund 30 Jahre nach der Entdeckung von Harald zur Hausen wurde eine Impfung gegen die Humanen Papillomviren eingeführt, die einer Infektion mit dem Virus vorbeugt. Das Robert-Koch-Institut schätzt, dass in Deutschland pro Jahr rund 6.200 Frauen an Gebärmutterhalskrebs erkranken – deutlich mehr Frauen entwickeln eine der Krebsvorstufen. Wird die Krankheit früh genug erkannt, liegen die Heilungschancen bei fast 100 Prozent. Dennoch sterben noch immer jedes Jahr mehr als 1.600 Frauen in Deutschland an Gebärmutterhalskrebs. Damit ist dieser Krebs, nach Brust- und Eierstockkrebs, die dritthäufigste frauenspezifische Krebstodesursache und eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen bei Frauen in Deutschland. Die Zulassung des Impfstoffes fußt auf Studienergebnissen, die belegen, dass eine Impfung zu fast 100 Prozent vor einer Infektion mit den Viren schützt und frühe Gewebeveränderungen am Gebärmutterhals verhindern kann. Auch wenn erst in einigen Jahren genau zu beziffern sein wird, wie wirkungsvoll die Impfung tatsächlich im Kampf gegen den Gebärmutterhalskrebs ist, raten Experten zur Impfung: Seit März 2007 empfiehlt die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut deshalb Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr, sich gegen die Humanen Papillomviren impfen zu lassen.

Da es noch keine Langzeitstudien zur Wirkung der Impfung gibt, sollten sich Frauen auch nach einer Impfung jedes Jahr einer Vorsorgeuntersuchung für Gebärmutterhalskrebs beim Frauen-

arzt unterziehen. Bei dieser Untersuchung wird ein Abstrich entnommen, der Schleimhautzellen des Gebärmutterhalses enthält. Beim anschließenden Pap-Test werden diese Zellen angefärbt und unter dem Mikroskop auf bösartige Veränderungen untersucht. Bei Auffälligkeiten können betroffene Gewebestückchen am Gebärmutterhals, die auf eine Krebsvorstufe hindeuten können, frühzeitig entfernt werden (*siehe S. 31: Ein Tumor wird entdeckt*).

Da Humane Papillomviren beim Geschlechtsverkehr übertragen werden, schützen auch Kondome vor einer Infektion: Kürzlich wurde in einer Studie nachgewiesen, dass der Gebrauch von Kondomen die Erkrankungsrate von Gebärmutterhalskrebs um 70 Prozent senken kann.



Soll ich mich gegen Humane Papillomviren impfen lassen oder nicht? Ein Beratungsgespräch bei der Frauenärztin hilft Mädchen bei der Entscheidung.

Krebs wird zur Krankheit





Ein Tumor wird entdeckt

Viele Krebserkrankungen bleiben lange Zeit unerkannt. Während dieser Zeit kann ein Tumor aber bereits Tochtergeschwülste bilden und im Körper großen Schaden anrichten. Deshalb gilt: Je früher Krebs erkannt wird, desto besser sind die Heilungschancen. Forscherinnen und Forscher entwickeln immer neue diagnostische Verfahren, um eine Krebsdiagnose noch früher, sicherer und präziser stellen zu können.

Krebs bahnt sich oftmals unbemerkt an. Denn die meisten Tumoren verursachen zu Beginn einer bösartigen Erkrankung noch keine Symptome. Erst wenn ein Tumor größer wird, beginnt er, die Funktion von Organen zu beeinträchtigen. So treten zum Beispiel bei einem Tumor der Speiseröhre ab einer gewissen Größe meist als erstes Symptom Schluckbeschwerden auf. Starke Schmerzen verursacht ein Tumor oft erst, wenn er in empfindliche Organe einwächst oder natürliche Zu- oder Abflusswege im Körper, wie etwa den Gallengang, beeinträchtigt. Das Ziel von Medizinern ist es, eine Krebserkrankung so früh wie möglich zu erkennen. Denn je früher eine Krebsdiagnose gestellt wird, desto besser stehen die Chancen auf Heilung.

Eine wichtige Rolle bei der Früherkennung von Tumoren spielen etablierte Krebsvorsorgeuntersuchungen. Ein bekanntes Beispiel ist das Vorsorgeprogramm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs. Frauen ab 20 können jährlich beim Frauenarzt eine Untersuchung ihrer Geschlechtsorgane und einen Zellabstrich der Gebärmutter-schleimhaut durchführen lassen. Tumoren am Gebärmutterhals entstehen über Jahre, so dass durch eine regelmäßige Kontrolle die Chance groß ist, Krebsvorstufen früh zu erkennen. Veränderungen der Gebärmutter-schleimhaut können dann rechtzeitig entfernt werden, bevor sie zu einem Tumor heranwachsen. Dank der Einführung dieses Früherkennungsprogramms konnte der Gebärmutterhalskrebs, der in den 1970er Jahren noch zu einer der häufigsten Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland zählte, mittlerweile auf Platz zwölf der Liste von Krebsneuerkrankungen zurückgedrängt werden.

Ein weiteres wichtiges gesetzliches Früherkennungsprogramm ist das im Jahr 2005 erweiterte Brustkrebs-Screening. Seitdem haben alle Frauen neben einer jährlichen Tastuntersuchung der Brust beim Frauenarzt ab dem 30. Lebensjahr zusätzlich im Alter zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Mammografie (*siehe S. 39: Rasterfahndung nach Tumoren*). Die Mammografie ist eine Röntgenuntersuchung der weiblichen Brust, mit der schon sehr kleine Tumoren sichtbar werden, noch bevor diese ertastet werden können.

Diagnose nicht dem Zufall überlassen

Für zahlreiche Krebsarten gibt es bisher keine etablierten Untersuchungen zur Früherkennung. Viele Tumoren werden deshalb nur durch Zufall entdeckt, zum Beispiel weil ein Patient sich aus ganz anderen Gründen einer medizinischen Untersuchung, etwa einer Magenspiegelung oder einer Untersuchung beim Hautarzt, unterzieht. Um das diagnostische Repertoire zu erweitern, entwickeln Forscher deshalb neue Methoden zur Früherkennung oder verbessern bereits etablierte Verfahren. Besonders die molekulargenetische Forschung eröffnet neue Möglichkeiten. Denn mit den meisten gängigen Verfahren der Bildgebung kann eine Krebserkrankung erst dann entdeckt werden, wenn ein Tumor schon aus mehreren Millionen Zellen besteht. Mit molekularen Methoden, die sehr sensitiv sind, könnten Tumoren möglicherweise früher erkannt werden. So arbeiten Wissenschaftler beispielsweise daran, einer Krebserkrankung schon durch eine einfache Blutprobe auf die Spur zu kommen. Denn Tumoren setzen oftmals in großen Mengen bestimmte Stoffwechselprodukte ins Blut frei oder regen ihre Umgebung zu einer Produktion an. Weil diese Substanzen nicht nur von Krebszellen, sondern durchaus auch von gesunden Zellen gebildet werden, ist nicht deren bloße Anwesenheit, sondern vielmehr ihre Menge von Bedeutung. Eine erhöhte Konzentration dieser so genannten Tumormarker kann ein Indiz für eine Krebserkrankung sein. Ein Beispiel ist das Prostataspezifische Antigen (PSA). Ein hoher PSA-Wert im Blut kann auf ein Prostatakarzinom hindeuten. Aber eben nur hindeuten, denn bisher bietet die Bestimmung von Tumormarkern nur einen Hinweis auf eine mögliche Krebserkrankung – keinen eindeutigen Beweis. Derzeit werden Tumormarker zur Verlaufskontrolle einer Krebserkrankung und deren Therapie eingesetzt. Wissenschaftler sind



aber weiter auf der Suche nach Bluttests, die routinemäßig bei der Früherkennung von Krebs eingesetzt werden können. Es bleibt also spannend (siehe S. 45: *Spuren im Blut*).

Letztlich gilt die Diagnose Krebs erst als bestätigt, wenn ein Pathologe zweifelsfrei Tumorzellen nachgewiesen hat. Die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Wucherungen erfolgt meist anhand der mikroskopischen Untersuchung einer Gewebeprobe, der Biopsie. Oft kann dabei auch geklärt werden, ob es sich um den Ursprungstumor oder eine Metastase handelt. „Wir bestimmen zudem den genauen Typ eines Tumors – alleine bei Brustkrebs gibt es ja schon mehr als 50 davon“, berichtet Professor Christopher Poremba, Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik

im Wissenschaftspark Trier. So können die Pathologen Aussagen treffen, in welchem Stadium sich ein Tumor befindet, welche molekularen Charakteristika er hat und ob er bereits Lymphknoten als erste Station der Streuung befallen hat.

Innovative Diagnostik ermöglicht zielsichere Therapie

Steht die Diagnose fest, sollte schnell und gezielt gehandelt werden. Die Wahl der optimalen Therapie ist dabei von entscheidender Bedeutung. Aber einfach ist diese Wahl oftmals nicht. Denn jede Krebserkrankung ist so individuell wie der Mensch, der an ihr leidet. Die molekulargenetische Forschung leistet einen wichtigen Beitrag dazu, Tumoren präzise zu charakterisieren und

so die Wahl der richtigen Therapie zu unterstützen. Ein Beispiel sind Biochips. Diese daumen-nagelgroßen Miniaturlabore liefern eine Art molekularen Fingerabdruck des Tumors (*siehe S. 47: Fingerabdruck eines Tumors*). Mit nur einer Untersuchung kann so die Aktivität von mehreren Hundert Genen der Tumorzellen untersucht werden. Das Muster dieser Genaktivitäten soll Forschern zukünftig die Klassifizierung von Tumoren und die Entscheidung für eine Therapie erleichtern.

Bei fast allen Krebspatienten stützt sich die Behandlung auf einen oder mehrere der drei therapeutischen Ansätze: den chirurgischen Eingriff, die Strahlentherapie und die medikamentöse Behandlung durch eine Chemotherapie. In den vergangenen Jahren wurden in allen drei Bereichen große Fortschritte gemacht: Neue Chemotherapeutika wurden entwickelt, Operationsverfahren wurden verbessert (*siehe S. 46: Live-Bilder vom Gehirn*) und neue Verfahren zur Bestrahlung von Tumoren etabliert (*siehe S. 43: Hochpräzise Strahlen*). Vielfach ist eine Operation die erste und auch einzige Maßnahme. So wenig Gewebe wie möglich, aber soviel wie nötig wird dabei entfernt. Operationsmethoden wurden weiterentwickelt, um den Eingriff für die Patienten schonender und gleichzeitig effektiver als bisher zu machen. Mittlerweile ist zum Teil auch die chirurgische Entfernung von Metastasen möglich. Jeder zweite Krebspatient wird im Laufe seiner Therapie mit Strahlung – meist mit Röntgenstrahlung – behandelt. Vor einem chirurgischen Eingriff muss ein Krebspatient bisweilen bestrahlt werden, um die Tumormasse zu reduzieren und damit das Operationsfeld klein zu halten. Eine an den operativen Eingriff anschließende Strahlentherapie kann im Körper verbliebene Krebszellen eliminieren. Bei einer Strahlentherapie werden energiereiche Strahlen möglichst zielgerichtet und in hoher Dichte auf das Tumorgewebe ausgerichtet. Dadurch soll das Erbgut der Krebszellen zerstört oder soweit geschädigt werden, dass die Zellen untergehen. Die Strahlentherapie wirkt lokal und kann oberflächliche Organe durchdringen, um ihre Wirkung erst in den tiefer gelegenen Tumoren zu entfalten. Dennoch wird bei einer Bestrahlung immer auch gesundes Gewebe beeinträchtigt.

Diese unerwünschte Nebenwirkung soll beispielsweise ein neues Gerät am OncoRay-Zentrum der Technischen Universität Dresden reduzieren. Es überwacht die Bestrahlung von Patienten mit Prostatatumor durch eine Kombination aus Röntgenaufnahmen und Computertomografie. Denn die Vorsteherdrüse sitzt nicht fest im Bindegewebe, und so bewegt sich auch der Tumor der Prostata immer leicht im Körper. Das Bestrahlungsfeld muss daher normalerweise etwa einen Zentimeter größer sein als eigentlich nötig, wodurch häufig auch der nahe gelegene Darm unnötig bestrahlt wird. Das neue Verfahren kann den Tumor genau lokalisieren und so eine gezielte Bestrahlung ermöglichen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass die Strahlendosis am Tumor erhöht werden kann, das umgebende Gewebe aber geschont wird.

Gebräuchliche Instrumente der Krebsdiagnostik

zur Vorsorge	
Beobachtung	Hautveränderungen (zum Beispiel malignes Melanom), Blut im Stuhl, Ausfluss aus der Vagina
Ertasten	eine Schwellung – lateinisch: Tumor – kann Krebs oder eine Entzündung als Ursache haben
Magen- und Darmspiegelung	endoskopische Untersuchung des Magens beziehungsweise des Dickdarms
PAP-Test	Abstrich, Nachweis von durch Papillomviren veränderten Schleimhautzellen des Gebärmutterhalses
Mammografie	Röntgenuntersuchung der weiblichen Brust
Ultraschalluntersuchung	Ultraschall gibt Hinweise auf sehr dichtes Tumorgewebe oder Hohlräume (Zysten)
bei Verdacht	
Röntgenaufnahme	Durchlicht-Aufnahme, die dichtere und weniger dichte Gewebe als Summationsbild zeigt
Computertomografie	elektronisch zusammengesetztes Röntgenbild, das die unterschiedlichen Dichten der Gewebe darstellt
Kernspintomografie oder Magnetresonanz-Tomografie	Magnetfeld-Bild, besonders für die Untersuchung von Weichteilen, wie Muskeln, Knorpel oder Gehirn geeignet
Positronen-Emissions-Tomografie (PET)	Gewebe(-teile) mit hohen Stoffwechselaktivitäten werden durch radioaktiv markierte Substanzen dargestellt
Bluttest auf Tumormarker	Nachweis von Stoffwechselprodukten im Blut, die (nicht nur) von Tumoren erzeugt werden
Gewebeprobe, Blutbild bei Leukämien und Lymphomen	feingewebliche Untersuchung unter dem Mikroskop, Klassifizierung von Tumoren

Diagnose Krebs – und alles ist anders



Ein Ziel hatte Thomas Schlink immer vor Augen: Seine Krebserkrankung zu besiegen.

Thomas Schlink ist 29 Jahre alt, als er mit seiner Diagnose konfrontiert wird: Hodgkin-Lymphom. Ein harter Kampf beginnt. Thomas Schlink berichtet, wie sich sein Leben seit diesem Tag verändert hat.

Es war 2003, als ich eine unangenehme Verköhlung hatte. Ein Lymphknoten schwoll an, aber die Schwellung ging nicht mehr zurück. Ich ließ mich in einer Klinik untersuchen. Als mir der behandelnde Arzt sagte, es müsste eine Gewebeprobe entnommen werden, habe ich geschluckt. Denn meine Schwester war gerade ein Jahr zuvor mit 21 Jahren an Lymphdrüsenkrebs der Form Non-Hodgkin verstorben und ich hatte mich schon über drei Jahre intensiv mit dem Thema Krebs beschäftigt. Bis zu meiner Diagnose dauerte es ein paar Tage. In dieser Zeit ging es mir gar nicht gut.

Als mir die Ärzte dann eröffneten, ich hätte Morbus Hodgkin, also auch eine Form von Lymph-

drüsenkrebs, war ich fast erleichtert. Das ist ja, so sagte ich, geradezu ein „Kindergarten-Krebs“. Im Gegensatz zur Non-Hodgkin-Variante gilt dieser Lymphdrüsenkrebs als gut therapierbar und – wenn alles gut geht – ist mit einer Chemotherapie alles erledigt.

Meine Freunde, die die Geschichte meiner Schwester kannten, nahmen die Diagnose ähnlich auf. Meine Arbeitskollegen in einer Elektronikfirma waren aber wie vor den Kopf gestoßen. Kaum einer hatte sich mit dem Thema Krebs im Detail auseinandergesetzt. Krebs hat man und stirbt daran. Die waren völlig hilflos und wussten nicht, wie sie sich mir gegenüber verhalten sollten. So kam ich in die Rolle dessen, der sie informieren und über meine Krankheit aufklären musste. Erst dann beruhigten sie sich wieder.

Die Chemotherapie vertrug ich gut – nur der Geruch von Toastbrot war für mich in dieser Zeit Ekel erregend. Sechs Zyklen à vier Wochen – immer

ambulant, kein Krankenhausaufenthalt. Nicht einmal die Haare sind mir ausgefallen. Ich wurde als geheilt entlassen. Glück gehabt.

Die Zeit darauf bin ich zuerst vierteljährlich und danach halbjährlich zu Kontrolluntersuchungen gegangen: Blutabnahme, Computertomographie, Ultraschall, die ganze Palette. Mir war dabei eigentlich immer klar, es wird nichts sein.

Doch im Jahr 2006 kam ich aus dem Urlaub zurück und hatte ein ungutes Gefühl. Wieder ein angeschwollener Lymphknoten und dieses Mal traf mich die Diagnose dann wie ein Hammer: In meinem Körper hatte sich ein Rezidiv gebildet. Der Tumor war wieder aufgetreten.

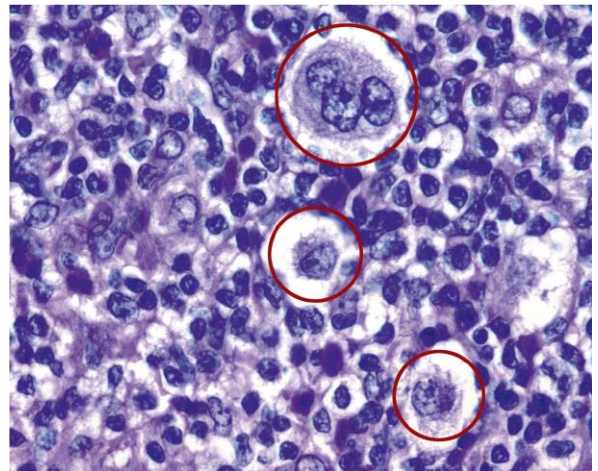
War ich bei der Erst-Diagnose noch ziemlich gefasst gewesen, so ging es mir jetzt schrecklich. Ich kam mir vor wie ein „Wiederholungstäter“ und erzählte nur meinen engsten Freunden von der Diagnose. Niemand auf der Arbeit wusste davon. Meine Eltern waren schockiert, besonders als ich ihnen sagte, dass mir nun eine Knochenmarktransplantation bevorstehe und ich wegen einer höchstdosierten Chemo für Wochen in ein Sterilzimmer müsste. Ein Déjà-vu-Erlebnis für uns alle. Auch meiner Schwester war es so ergangen. Auch sie war nach der ersten Chemo als geheilt entlassen worden, dann ein Rezidiv, Knochenmarkspende, neuerliche Chemo – und sie hat sich nie mehr erholt. Während dieser Zeit bin ich auch zu einer Homöopathie gegangen. Sie hat mir etwas zur Stärkung von Körper und Geist verschrieben. Mir ging es damit subjektiv besser, obwohl ich nicht weiß, warum.

Man entnahm mir Stammzellen über die Blutbahn für eine Stammzellentherapie mit meinen eigenen Zellen. Während der Chemotherapie verlor ich alle meine Haare und mein Geschmack veränderte sich. Ich mochte das Parfum meiner Freundin nicht mehr riechen. Essen konnte ich mit der Zeit nur noch Süßspeisen und später – nach zwei Wochen höchstdosierter Chemo im Sterilzimmer – gerade noch Kompott: Apfelmus und Zwetschgenröster. Das war eine harte Zeit.

Danach hieß es erholen, erholen und erholen. Meine Freundin empfahl mir, mit einem Sportmediziner Kontakt aufzunehmen. Er setzte mich zehn Tage nach Abschluss der Chemo auf das Fahrrad, machte einen Leistungstest mit mir. Ich brachte es

immerhin noch auf 80 Prozent der Leistung meiner Altersklasse. Gemeinsam entwickelten wir dann einen Trainingsplan. Locker laufen und Radfahren. Das tat mir gut und ich halte mich noch heute daran. Heute kann ich sagen: Ich bin fast wieder auf dem Damm – auch wenn ich noch unter Konzentrationsschwierigkeiten leide.

Mein Leben hat sich durch meine Krebserkrankung verändert: mehr Bewegung und mit dem Rauchen habe ich aufgehört. Aber einen Schweinsbraten würde ich trotzdem nie stehen lassen. Ich habe jetzt einen Antrag auf Berufsunfähigkeitspension gestellt, der positiv bearbeitet wurde. Damit habe ich für ein halbes Jahr eine „Auszeit“ für mich. Danach möchte ich wieder in das Berufsleben einsteigen und mich auch eventuell verändern. Und ich bin egoistischer geworden. Ich gehe weniger Kompromisse ein, „lebe den Tag“. Zwar hat es mit meiner Freundin deshalb schon einige heftige Auseinandersetzungen gegeben. Wir haben jetzt zwischendurch „beziehungsfreie Tage“ eingeführt. Doch eigenartiger Weise ist unsere Beziehung dadurch auch intensiver geworden. So wie meine ganze Lebenssicht.



Mikroskopisches Bild eines Hodgkin-Lymphoms: Typisch sind die eingekreisten großen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen.

Jeder Patient ist anders – Kommunikationstraining für Ärzte



Privatdozentin Dr. Monika Keller, Universitätsklinikum Heidelberg

Ein persönliches Gespräch ist meist der Schlüssel zu einem vertrauensvollen Verhältnis zwischen Patient und Arzt. Aber auch Gesprächsführung will gelernt sein. Privatdozentin Dr. Monika Keller von der Klinik für Psychosomatische und Allgemeine Innere Medizin der Universität Heidelberg leitet seit 2007 ein Kommunikationstraining für Ärzte, das deutschlandweit an sechs verschiedenen Zentren angeboten wird. Das Programm wird von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Frau Keller, lernen Ärzte die Gesprächsführung mit ihren Patienten?

In jüngerer Vergangenheit finden sich an einigen Universitäten im Medizinstudium Ansätze, Studenten in der Gesprächsführung auszubilden. Allerdings gibt es keine verpflichtende Weiterbildung zum Beispiel für onkologische Fachärzte. Zudem gibt es leider unter Ärzten oft noch einen falschen Mythos: Man bekommt das „richtige“ Reden entweder in die Wiege gelegt oder man lernt es mit der Zeit durch Erfahrung. Effektive Gesprächsführung kann und muss man aber lernen.

Und wie lernt man die Gesprächsführung?

Unsere Erfahrung in Kommunikationstrainings hat gezeigt, dass eine persönliche Lernerfahrung in Form praktischer Übungen wichtig ist, bei der die teilnehmenden Ärzte eine qualifizierte Rückmeldung in ganz konkreten Gesprächssituationen bekommen. Das gelingt am besten in Rollenspielen. In unseren Kursen hier in Heidelberg übernehmen oft speziell ausgebildete Schauspieler die Patientenrolle. Sie vermitteln, wie das Gesagte auf sie als Patient gewirkt hat. Auf dieses wertvolle Feedback können Ärzte in ihrem Alltag selten zurückgreifen.

Melden sich mündige Patienten heute nicht viel öfter beim Arzt zu Wort?

Wenn dafür Raum besteht, vielleicht ja. Doch häufig ist dieser nicht vorhanden. Wenn ihnen zum Beispiel gerade eine niederschmetternde Krebsdiagnose überbracht worden ist, sind sie verunsichert und eingeschüchtert. Wer ist dann schon in der Lage zu sagen: „Herr Doktor, bitte reden Sie anders, ich verstehe Sie nicht.“ In dem Augenblick geht alles an ihnen vorbei. Wie in einem dichten Nebel.

Umso größer ist die Verantwortung der Ärzte. Was machen die oft falsch?

Es gibt kein Richtig oder Falsch. Jeder Patient hat eigene Bedürfnisse. Entscheidend ist, dass Ärzte lernen, sich an der individuellen Situation des Patienten zu orientieren. Dazu zählt auch, sich vorher zu verständigen, welche Nachrichten der Patient jetzt erfahren möchte. Gute Kommunikation heißt auch, keine ungebetenen Informationen zu ver-

mitteln. Es gibt beispielsweise Patienten, die möchten nach der Operation nicht sofort mit der Tatsache konfrontiert werden, dass sie unheilbar an Krebs erkrankt sind.

Müssen Ärzte nicht die ganze Wahrheit übermitteln?

Man wird nicht verhaftet, wenn man eine schwerwiegende Diagnose nicht schonungslos auf einen Schlag vermittelt. Entscheidend ist immer was der Patient zum jetzigen Zeitpunkt wissen möchte. Außerdem können sie nie wissen, wie eine Botschaft angekommen ist. Viel zu oft gehen Ärzte immer noch davon aus: Was gesagt ist, muss auch so angekommen sein. Das ist eher die Ausnahme.

Ärzte sollten also häufiger nachfragen: „Haben Sie mich auch verstanden?“

... und dann sagt ein anständiger Patient: „Natürlich, Herr Doktor!“ Besser wäre: „Das waren jetzt recht

komplizierte Zusammenhänge, ich bin mir nicht sicher, ob ich mich verständlich ausgedrückt habe.“ Solch eine Formulierung mindert das Schamgefühl bei den Patienten und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass sie tatsächlich nachfragen.

Und eine gute Gesprächsführung ist Trainingssache?

Auf jeden Fall. Wir erproben zur Zeit ein strukturiertes, etwa 20 Stunden umfassendes Kommunikationstraining für Ärzte an sechs verschiedenen Standorten in Deutschland. Die Teilnehmer bestätigen uns am Ende, dass diese Form des Gesprächstrainings in einer angenehmen und vertrauensvollen Atmosphäre als nützlich und praxisrelevant empfunden wird. Zusätzlich ermitteln wir den Erfolg des Trainings durch die Auswertung von Videos zu Beginn und am Ende des Zeitraums. Zukünftig sollte ein solches Training für jeden onkologisch tätigen Arzt Teil der Weiterbildungsordnung werden.



Rasterfahndung nach Tumoren

Möglichst kleine Tumoren in einem frühen Stadium oder sogar ihre Vorstufen zu erkennen, ist das Ziel von Krebsvorsorgeuntersuchungen. Denn je früher eine Krebserkrankung diagnostiziert wird, desto besser sind die Heilungschancen. Ein Beispiel: Im Jahr 2005 wurde für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren ein strukturiertes Screening-Programm zur Früherkennung von Brustkrebs eingeführt, das seit 2009 flächendeckend angeboten wird.

Wie erfolgreich die Krebsfrüherkennung sein kann, zeigt das Beispiel des Gebärmutterhalskarzinoms: Vor Einführung des gesetzlichen Früherkennungsprogramms im Jahr 1971 zählte diese Krebsart in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen. Inzwischen wurde der Gebärmutterhalskrebs dank dieser strukturierten Vorsorgeuntersuchungen auf Platz elf der Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Deutschland zurückgedrängt (*siehe S. 31: Ein Tumor wird entdeckt*). Denn je eher Tumoren oder ihre Vorstufen erkannt werden, desto größer sind die Chancen der Patientinnen und Patienten, geheilt zu werden, besonders, wenn der Krebs noch keine Metastasen gebildet hat.

Dieser Erfolg bei der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs hat die Krankenkassen und Vertreter der Gesundheitspolitik davon überzeugt, das Angebot an Vorsorgeuntersuchungen zu erweitern. In Deutschland haben Frauen heutzutage ab dem 20. Lebensjahr und Männer ab dem 45. Lebensjahr Anspruch auf verschiedene Untersuchungen zur Früherkennung einzelner Krebsarten. Dazu zählen neben dem Gebärmutterhalskrebs Erkrankungen der Brust, der Prostata und des Darms.

Der Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen: In Deutschland werden jedes Jahr etwa 58.000 Neuerkrankungen gezählt. Zu dem gesetzlichen Früherkennungsprogramm für Frauen ab 30 gehört die Tastuntersuchung der Brust beim Gynäkologen. Wird ein verdächtiger Knoten ertastet, schließen sich weitere Tests an, um den Befund abzuklären. Der nächste Schritt ist dann meist eine Röntgenuntersuchung der Brust, die Mammografie.

In den vergangenen Jahren wurde das gesetzliche Früherkennungsprogramm von Brustkrebs erweitert. Nun steht allen Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren ein Mammografie-Screening zur Verfügung. Denn in dieser Altersgruppe gilt die Mammografie als besonders geeignet, um noch nicht tastbare Knoten und damit auch Karzinome im Frühstadium zu entdecken. Das Mammografie-Screening ist das erste standardisierte Screening-Programm zur Krebsfrüherkennung in Deutschland. Standardisiert bedeutet, dass tatsächlich sämtliche Frauen zwischen 50 und 69 Jahren aktiv zu einer Vorsorgeuntersuchung eingeladen werden. Dafür stehen mittlerweile flächendeckend ausreichend Screening-Einheiten für die Untersuchungen zur Verfügung. Die Qualitätsstandards und der Ablauf der Röntgenuntersuchung sind deutschlandweit standardisiert. Diese strengen Qualitätsrichtlinien sollen gewährleisten, dass die Frauen während der Mammografie einer möglichst geringen Strahlenbelastung ausgesetzt sind und die Bilder nach einheitlichen Standards von Experten ausgewertet werden. Internationale Studien weisen darauf hin, dass durch derartige Röntgen-Reihenuntersuchungen die Sterblichkeit als Folge von Brustkrebs deutlich gesenkt werden kann. Experten schätzen jedoch, dass sich die Wirksamkeit des Mammografie-Screenings in Deutschland frühestens neun bis zwölf Jahre nach Einführung messen lässt. Derzeit leisten weitere Forschungsprojekte in Deutschland einen wichtigen Beitrag, um die Nutzen und Risiken des Mammografie-Screenings aufzuzeigen und damit die Akzeptanz der Röntgenuntersuchung bei Frauen und ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten zu erhöhen.

Denn oftmals besteht bei Frauen die Unsicherheit, ob die Teilnahme am Screening-Programm tatsächlich sinnvoll ist. Meist sind die Angst vor einem auffälligen Befund und die Unsicherheit darüber, welche Untersuchungen zur Abklärung eines auffälligen Befundes notwendig sind und die Strahlenbelastung, Gründe für diese ablehnende Haltung. Die Mammografie kann nämlich nicht immer mit Gewissheit Auskunft darüber geben, ob es sich bei einem auffälligen Befund wirklich um eine bösartige Geschwulst handelt. Ist ein Befund der Mammografie unklar, folgen daher häufig weitere Untersuchungen, um die Diagnose zu sichern oder den Verdacht auszusräumen. In den meisten Fällen schließt sich zunächst eine Ultraschalluntersuchung an. Doch auch mit diesem Verfahren lassen sich Karzinome nicht immer zweifelsfrei diagnostizieren. Daher ist gelegentlich zusätzlich eine Gewebeprobe erforderlich.



Die Brust selbst auf mögliche Veränderungen hin abzutasten, ist ein wichtiger Bestandteil der Brustkrebsvorsorge.

Spurensuchen mit Ultraschall und MRT

Um mehr Frauen als bisher die quälende Ungewissheit und die belastende Gewebeprobe zu ersparen, arbeiten Forscher der Ruhr-Universität Bochum an einem verbesserten Ultraschallverfahren, das eine präzisere Diagnose ermöglichen soll. Einer von ihnen ist Professor Helmut Ermert, dessen Forschungsgruppe am Institut für Hochfrequenztechnik ein neues System zur Ultraschall-Computertomografie entwickelt. Hierbei liegt die weibliche Brust in einem Wassertank und wird von der Ultraschallsonde kreisförmig umfahren. Um bösartige Veränderungen besser von gutartigen abzugrenzen, nutzen die Forscher eine besondere Eigenschaft von Tumoren. Tumoren sind meist gut durchblutet und regen zu ihrer eigenen Nährstoffversorgung frühzeitig die Neubildung von Blutgefäßen an.

Deshalb setzen die Wissenschaftler gut verträgliche Ultraschall-Kontrastmittel im Blut der Patientinnen ein. Diese Kontrastmittel lassen erkennen, wie stark eine verdächtige Gewebestelle von Blutgefäßen durchzogen ist. „Mit unserem System lassen sich bereits feine Gefäße nachweisen“, erklärt Ermert und hofft, dass so auch Tumoren geringer Größe aufgespürt werden können. Ein weiterer Vorteil der Ultraschall-Computertomografie ist, dass es sich um ein vollautomatisches System handelt. Dadurch sind die Ergebnisse leicht reproduzierbar und weniger stark von der Erfahrung des Untersuchenden abhängig, als dies bei der konventionellen Ultraschalluntersuchung der Fall ist. Zudem liefert die Apparatur dreidimensionale Bilder, die eine sehr hohe Aussagekraft besitzen. Nach einer ersten Erprobungsphase am Radiologischen Institut der Ruhr-Universität in Bochum-Langendreer wird die Ultraschall-Computertomografie seit 2010 am Universitätsbrustzentrum Franken in Erlangen weiter klinisch erprobt. Bei Erfolg könnte die neue Methode in einigen Jahren auf den Markt kommen und flächendeckend in Deutschland zur Verfügung stehen.

Ein anderes bildgebendes Verfahren, die Magnetresonanztomografie, kurz MRT, wird häufig vor Brustkrebsoperationen angewendet, um die genaue Lage und Größe des Tumors zu bestimmen. Künftig könnte die MRT auch für die Frühdiagnose von Brustkrebs wichtig sein. Bei der MRT kommen keine Röntgenstrahlen zum Einsatz. Eine Studie an der Radiologischen Klinik der Universität Bonn hat gezeigt, dass die MRT sowohl invasive Karzinome, also bereits in das umliegende Gewebe eingedrungenen Brustkrebs, als auch deren Vorstufen sehr empfindlich nachweisen kann. „Bisher wurde angenommen, dass die Mammografie besser geeignet ist als die MRT, diese potenziell gefährlichen Frühformen zu diagnostizieren. Unsere Studie legt jedoch das Gegenteil nahe: Gerade Brustkrebsvorstufen, aus denen sich hochaggressive Karzinome entwickeln können, werden mit Hilfe der MRT sicherer entdeckt“, erklärt Professor Christiane Kuhl von der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Uniklinikum Aachen. Gegenwärtig sei die Mammografie für die Früherkennung von Brustkrebs noch unverzichtbar, mittelfristig werde die MRT jedoch an Bedeutung gewinnen. Bis es soweit ist, müssten jedoch noch weitere Daten in klinischen Studien gesammelt und technische Standards definiert werden.

Guter Riecher für die Diagnose

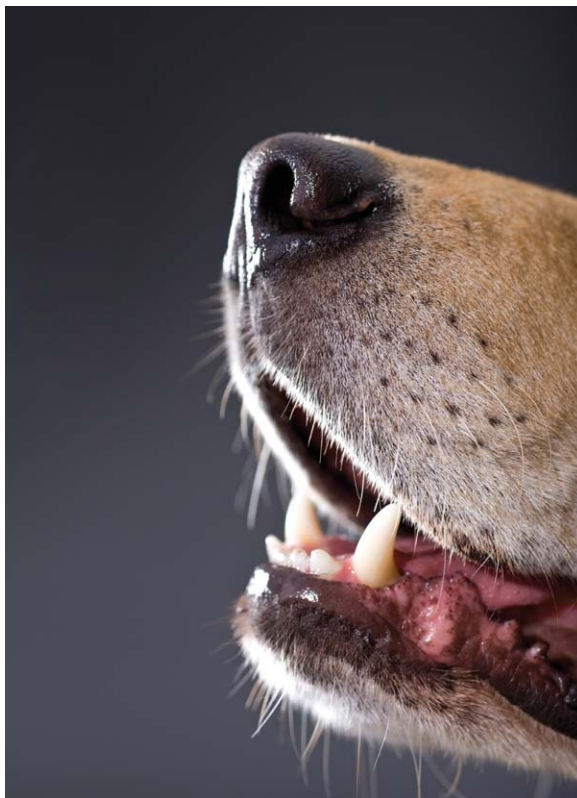
Einige Krebsarten lassen sich am Geruch erkennen. Für die menschliche Nase sind diese Duftnuancen in der Regel zu fein. Trainierte Hunde können diese Geruchsstoffe jedoch wahrnehmen und dienen Wissenschaftlern nun als Vorbild für die Entwicklung künstlicher Nasen.

Der beste Freund des Menschen könnte uns noch sehr viel wertvollere Dienste leisten als bisher gedacht. Davon sind zumindest einige Forscher überzeugt. Sie untersuchen, ob hochsensible Hundenasen Moleküle erschnüffeln können, die auf eine Krebserkrankung des Menschen schließen lassen. Denn zum Beispiel Tumoren der Lunge verändern die Zusammensetzung von bestimmten Substanzen, die mit dem Atem abgegeben werden. Was die menschliche Nase nicht zu riechen vermag, kann das Organ des Hundes mit seinen empfindlichen Sinneszellen wahrnehmen.

In verschiedenen Studien testeten Forscher die Fähigkeit der Tiere, in menschlicher Atemluft den Geruch von Lungenkrebs oder im Urin den Geruch von Blasenkrebs zu entdecken. Teilweise erzielten sie dabei spektakulär hohe Trefferquoten – in anderen Versuchsanordnungen konnten die Hunde ihre Leistungen allerdings nicht reproduzieren. Ob die Tiere daher einmal die Früherkennung von Krebserkrankungen des Menschen unterstützen werden, ist fraglich. Allein aus hygienischen Gründen ist der Einsatz von Hunden und anderen Tieren in Krankenhäusern und Arztpraxen eigentlich nicht erlaubt.

Hundenase als Vorbild für elektronische Nase

Jenseits der Vision von vierbeinigen Diagnose-Helfern regt die Idee, eine Krebserkrankung am Geruch zu erkennen, Wissenschaftler zu innovativen Erfindungen an. Am Korea Institute of Science and Technology in Saarbrücken forscht Privatdozent Dr. Jörg Ingo Baumbach mit Geräten, die Substanzen direkt aus der Luft in standardisierter Form analysieren – quasi elektronische Nasen. Der Physiker entwickelt dazu eine Technik weiter, die bereits zum Nachweis von Rauschgiften und Kampfstoffen genutzt wird: die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS). Dabei werden Gasmoleküle in einem elektrischen Feld beschleunigt, die sich je nach Masse, Gestalt und Ladung unterschiedlich schnell bewegen.



Die hochsensible Hundenase dient den Wissenschaftlern als Vorbild für eine elektronische Nase, die in Zukunft für die Diagnose von Lungenkrebs eingesetzt werden soll.

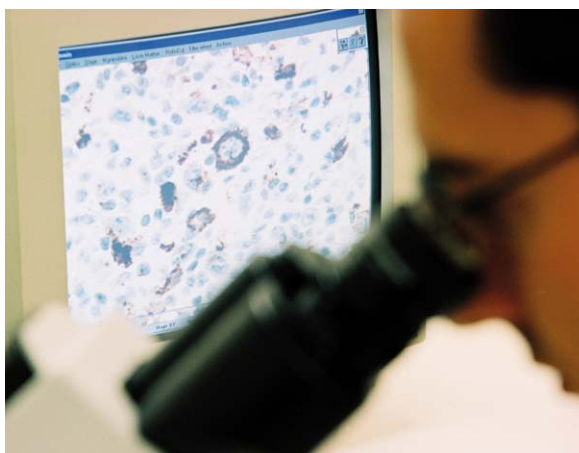
„Das ergibt dann ein spezifisches Muster der Moleküle“, sagt Baumbach. „Wir können über die Atemluft von Menschen bereits bestimmte Bakterien und Erkrankungen nachweisen.“ Jetzt entwickeln die Wissenschaftler ein Gerät mit dem Hausärzte unter anderem den Verlauf einer Therapie bei Infektionskrankheiten kontrollieren können. Auch Lungenkrebs soll einmal auf diese Weise diagnostiziert werden.

Eine elektronische Nase könnte im Dienst der Diagnostik deutlich mehr Informationen liefern können als die tierische: „Ein Hund kann maximal das Zeichen für ‚positiv‘ oder ‚negativ‘ geben“, sagt Baumbach. „Für die Diagnose beim Patienten werden die quantitativen Aussagen der IMS viel hilfreicher sein.“

Tiefer Einblick in den Tumor

Eine gesicherte Krebsdiagnose kann nur durch die Untersuchung einer Gewebeprobe unter dem Mikroskop erfolgen. Heutzutage unterstützen innovative molekularbiologische Verfahren die klassische diagnostische Mikroskopie bei der Erkennung und Charakterisierung von Tumorzellen. Ziel ist es dabei, die individuellen Tumorzellen eines Patienten zu charakterisieren, um frühzeitig mit einer passgenauen Therapie zu beginnen.

Es ist 400 Jahre alt und noch immer gibt es keine gleichwertige Alternative: Das Mikroskop ist zweifellos das wichtigste Instrument der Pathologen. „Die Mikroskopie bietet eine enorme Aussagekraft bei minimalen Kosten“, sagt Professor Christopher Poremba vom Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik in Trier. Es genügt eine fixierte, mikrofein geschnittene und gefärbte Gewebeprobe, um gutartige von bösartigen Geschwulsten zu unterscheiden, deren Ausdehnung und den Tumortyp zu bestimmen. Mittlerweile sind auch digitale Kameras und Computer an die Mikroskope angeschlossen. So können die Pathologen zusätzliche Messungen vornehmen und diese dokumentieren.



Inzwischen können auch zahlreiche molekulare Charakteristika von Tumorzellen routinemäßig analysiert und für die Wahl einer zielgenaueren Behandlung genutzt werden. Beispielsweise wird bei rund drei Viertel aller Brustkrebstumoren und bei etwa 80 Prozent der Prostata Tumoren das Krebs-

wachstum von körpereigenen Hormonen angeregt. Binden diese Hormone an bestimmte Rezeptoren der Krebszelle, geben sie der Zelle einen Wachstumsbefehl. Bei der mikroskopischen Untersuchung einer Tumorprobe testet deshalb der Pathologe, ob und welche Hormone verstärkt an die Krebszellen binden und ihr Wachstum anregen können. Wird er fündig, eröffnet sich für den Patienten die Möglichkeit einer Hormon-Entzugstherapie.

So können beispielsweise Frauen, in deren Brusttumoren Östrogenrezeptoren nachgewiesen werden, mit antihormonell wirksamen Medikamenten behandelt werden. Diese Medikamente docken an die Hormonrezeptoren der Krebszellen an, lösen aber kein Wachstumssignal aus und blockieren die Bindung körpereigener Hormone. Die Wachstums-signale für die Tumorzellen bleiben aus.

Die derzeit verwendeten Untersuchungsverfahren für den Nachweis von Östrogenrezeptoren beruhen auf der Beurteilung von angefärbtem Tumorgewebe unter dem Mikroskop. Wegen der geringen Empfindlichkeit der Färbemethode bleiben kleine Mengen der Östrogenrezeptoren oft unentdeckt. Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass auch solche Zellen auf eine Hormonentzugstherapie ansprechen. Daher haben Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg gemeinsam mit Forschern aus den Universitäten München und Graz im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes neue diagnostische Testsysteme entwickelt. Hierbei werden nicht erst die fertigen Östrogenrezeptoren auf der Kernmembran sichtbar gemacht, sondern bereits ihre Produktion im Inneren des Zellkerns. Derartige Forschungsergebnisse zeigen, wie Innovationen aus der molekulargenetischen Grundlagenforschung die klassische Tumordiagnostik unter dem Mikroskop zunehmend ergänzen und verfeinern. Ziel ist es dabei, die individuellen Tumorzellen so genau wie möglich zu charakterisieren, um den Patientinnen und Patienten frühzeitig eine passgenaue Therapie zu ermöglichen.

Hochpräzise Strahlen

Eine 60 Jahre alte Form der Strahlentherapie erfährt derzeit eine Renaissance: Mit Wasserstoff- und Kohlenstoff-Ionen lassen sich Tumoren punktgenau treffen und äußerst präzise behandeln. Ob die Ionenstrahltherapie aber dem hohen Standard heutiger Röntgentherapieverfahren tatsächlich überlegen ist, müssen klinische Studien erweisen.

Hochenergetische Röntgenstrahlen werden in der Strahlentherapie schon seit Jahren für die Behandlung von Tumoren eingesetzt, die auf einen oder wenige Bereiche im Körper begrenzt sind. Je nach Art der Vorbehandlung, Typ und Lage des Tumors können so Heilungsraten von bis zu 100 Prozent erzielt werden. Liegen Tumoren allerdings tief im Körper oder sind dicht von empfindlichem Gewebe umgeben, ist die Behandlung mit Röntgenstrahlen sehr schwierig. Denn die Röntgenstrahlung, die aus kleinen Lichtteilchen, den Photonen, besteht, schädigt nicht nur die Tumorzellen, sondern auch das gesunde Gewebe. Gesunde Zellen reagieren zwar weniger empfindlich auf eine Bestrahlung als Krebszellen, weil sie über Reparaturmechanismen verfügen, die den schnell wachsenden Tumorzellen fehlen (siehe S. 11: *Teilen statt Sterben – wie Krebs entsteht*). Aber dennoch: Auch über den Tumoren liegendes gesundes Gewebe, wie etwa die Haut, wird durch die Röntgenstrahlen belastet. Denn diese entfalten ihre größte Wirkung in den oberen Gewebeschichten und werden immer schwächer, je tiefer sie in das Gewebe eindringen. Bei der Bestrahlung von Augentumoren droht zum Beispiel der Verlust der Sehkraft durch eine Schädigung von Linse oder Netzhaut und eine Bestrahlung des Rückenmarks kann Lähmungen verursachen.

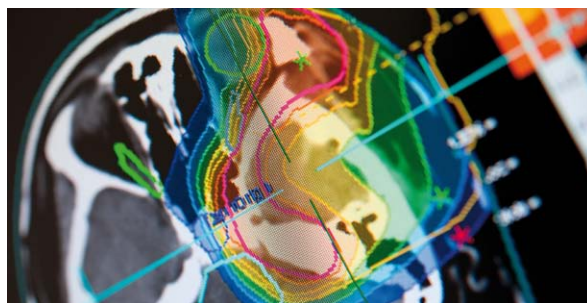
Bereits 1946 schlug der amerikanische Physiker Robert R. Wilson vor, Wasserstoff-Ionen, auch Protonen genannt, zur Krebsterapie zu nutzen. Denn Strahlen, die aus Ionen bestehen, besitzen eine für die Krebsterapie sehr günstige physikalische Eigenschaft: Die Ionenstrahlen sind so schnell, dass sie mit Haut und gesundem Gewebe kaum in Wechselwirkung treten. Sie entfalten ihre maximale zerstörerische Kraft erst wenn sie langsam werden und schließlich stoppen. Dieser Endpunkt des Ionenstrahls kann präzise gesteuert werden und auch tief im Körper liegen. Ionenstrahlen zerstören deshalb praktisch nur den Tumor und verschonen gesundes Gewebe.

Ein Ionenstrahl kann nicht nur aus Protonen, sondern auch aus schwereren Kohlenstoff-Ionen erzeugt werden, in diesem Fall spricht man von einer Schwerionentherapie. Um die Ionen auf die für eine Tumorbestrahlung notwendigen drei Viertel der Lichtgeschwindigkeit zu beschleunigen, müssen riesige Teilchenbeschleuniger zur Verfügung stehen. Die ersten Versuche zur Krebsbehandlung mit Ionenstrahlen konnten deshalb in den 1950er Jahren nur an wenigen Orten in den USA, in Schweden und in Russland stattfinden.

In Deutschland kam die Ionenstrahltherapie erst Ende der 1990er Jahre zum Einsatz: 1997 begann die Uniklinik Heidelberg in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt, Patienten mit Tumoren an der Schädelbasis oder Wirbelsäule mit Kohlenstoff-Ionen zu bestrahlen. Seit 1998 werden in Deutschland Augentumoren mit Protonenstrahlen behandelt – Vorreiter war hier die Berliner Charité zusammen mit dem Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie (vormals Hahn-Meitner-Institut). Im November 2009 eröffnete das Universitätsklinikum Heidelberg das Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum HIT, an dem pro Jahr etwa 1.300 Patientinnen und Patienten sowohl mit Schwerionen- als auch mit Protonenstrahlung behandelt werden sollen. In klinischen Studien wird zunächst die Wirksamkeit der Ionenstrahltherapie bei verschiedenen Tumoren wissenschaftlich untersucht.

Millimeterarbeit am Tumor

Die Ionenstrahltherapie fand also – trotz vieler Vorteile im Vergleich zur Röntgenstrahlung – erst 50 Jahre nach ihrer ersten Erprobung Eingang in



Am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum wird die Bestrahlung für jeden Patienten individuell geplant. Das Bild zeigt die Verteilung der Strahlendosis überlagert mit einer Computertomographie-Aufnahme des Gehirns.



Um den Hirntumor exakt bestrahlen zu können, wird der Kopf des Patienten in einer Kunststoffmaske fixiert und mit Hilfe eines Lasers exakt positioniert. So stellen die Ärzte sicher, dass der Patient bei jeder Bestrahlung exakt in der gleichen Position liegt. Eine Bestrahlung dauert zwischen einer und fünf Minuten. Der Patient spürt davon nichts.

die Routineversorgung. Das lag vor allem daran, dass es den Medizinerinnen lange Zeit nicht möglich war, Tumoren auf den Millimeter genau zu lokalisieren. Erst seit moderne bildgebende Verfahren, wie die Computer- oder Magnetresonanztomografie, zur Verfügung stehen, kann der Ionenstrahl exakt auf die Zielkoordinaten eines Tumors eingestellt werden. Um die Strahlen genau auf den Tumor auszurichten, werden je nach Lage Brust, Bauch oder Kopf des Patienten in eine Kunststoffform oder -maske gebettet, die keinen Bewegungsspielraum zulässt. So treffen die Strahlen wirklich nur das Areal mit dem Tumor.

Wegen seiner großen zerstörerischen Kraft wird in einer strahlentherapeutischen Einrichtung wie dem HIT der Therapiestrahler bis zu 10.000 Mal pro Sekunde kontrolliert. Sollte er sein Ziel verfehlen, kann der Strahl in weniger als einer tausendstel Sekunde abgeschaltet werden. Eine Bestrahlung dauert typischerweise zwischen einer und fünf Minuten und muss an mehreren Tagen hintereinander erfolgen. Zur Behandlung des schwarzen Hautkrebses im Auge sowie Tumoren an der Wirbelsäule und Knorpelkrebs am Kopf ist die Ionenstrahltherapie mittlerweile als Therapieverfahren etabliert. Dennoch ist für die meisten Krebsarten bislang unklar, ob die Ionenstrahlen tatsächlich den modernen Verfahren der konventionellen Strahlentherapie überlegen sind. Hierfür fehlt es an wissenschaftlichen Studien.

Am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum HIT laufen derzeit Studien, in denen die Wirkung der Ionenstrahlen im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie für eine breite Anwendung geprüft wird. Geplant ist auch herauszufinden, ob bei bestimmten Tumorerkrankungen, die mit einer herkömmlichen Strahlentherapie nicht erfolgreich behandelt werden können, eine Protonen- oder eine Schwerionen-Bestrahlung größere Heilungserfolge bringt.

Neue Verfahren mit Röntgenstrahlen

Zudem muss sich die Ionenstrahltherapie auch dem Vergleich mit neuen Spezialtechnologien stellen, die mit geringeren Dosen konventioneller Röntgenstrahlen als bisher auskommen. Auch diese Techniken eignen sich für die Behandlung von Tumoren im empfindlichen Gewebeumfeld. Bei der intensitätsmodulierten Radiotherapie zum Beispiel wird das Zentrum des Tumors stärker bestrahlt als dessen Randbereiche. In der Tomotherapie umkreist der therapeutische Röntgenstrahl wie in einem Computertomografen den Patienten und kann dabei bestimmte Sektoren aussparen, in denen der Strahl auf empfindliche Organe treffen würde. Die stereotaktische Radiotherapie, bisher hauptsächlich in der Behandlung von Gehirntumoren eingesetzt, bestrahlt den Körper aus verschiedenen Richtungen mit geringer Intensität. Im Tumor treffen die Strahlen dann wie in einem Brennpunkt aufeinander.

Spuren im Blut



Ein Tumor hinterlässt im Blut seine Spuren. Die Bestimmung dieser Tumormarker eignet sich, um den Erfolg oder Misserfolg einer Krebstherapie anzuzeigen und den Verlauf einer Krebserkrankung zu verfolgen. Ob neue Marker auch als spezifische Frühanzeiger für eine Krebserkrankung eingesetzt werden können, wird zurzeit intensiv untersucht.

Im Anfangsstadium sind Tumoren oft noch zu klein, um ertastet oder auf Röntgenbildern abgebildet zu werden. Die medizinische Diagnostik stößt hier an ihre Grenzen. Einen frühen Warnhinweis erhoffen sich daher viele Ärzte und Wissenschaftler von Tumormarkern, die in einer Blutprobe bestimmt werden können. Tumormarker sind Stoffwechselprodukte, die vom Tumor selbst produziert werden oder deren Bildung durch den Tumor in anderen Geweben angeregt wird.

Doch es gibt ein Problem: „Diese Moleküle sind nicht spezifisch für Tumoren“, betont Dr. Petra Stieber, die als Leiterin der Arbeitsgruppe Onkologische Labordiagnostik am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München an den Tumormarkern forscht. Bösartige Geschwulste produzieren keine völlig neuartigen Moleküle. Da sich jede Krebszelle aus einer gesunden Zelle entwickelt, nutzen die bösartigen Zellen in der Regel die Gen- und Stoffwechselwege, die schon in der gesunden Vorläuferzelle aktiv waren.

In der Krebs-Früherkennung liefern Tumormarker daher bis heute nur einen Hinweis auf eine mögliche Erkrankung, erläutert Stieber: „Entscheidend ist die Menge, in der sie vorkommen – und zwar bezogen auf die Konzentrationen beim einzelnen, noch nicht tumorkranken Menschen.“ So kann ein erhöhter Wert des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) ein Anzeichen für einen Tumor der Prostata sein. Ebenso kann ein erhöhter PSA-Wert aber auch auf eine andersartige Erkrankung hinweisen, zum Beispiel auf eine Infektion der Vorsteherdrüsen oder lediglich eine individuelle Eigenschaft eines Patienten darstellen.

Ob es daher zukünftig – wie erhofft – einen Bluttest für breite Bevölkerungsgruppen geben wird, um bei ihnen nach ersten Anzeichen einer Krebserkrankung zu suchen, ist noch nicht absehbar. Die bisher bekannten Tumormarker eignen sich für einen solchen Bluttest nicht. Der Grund: „Die Werte gesunder Menschen und die von Krebspatienten überlappen sich im Frühstadium der Erkrankung. Erst im fortgeschrittenen Tumorstadium werden aussagekräftige Konzentrationen erreicht“, erklärt Stieber.

Daher wird die Bestimmung von Tumormarkern heute vor allem zur Kontrolle des Therapieverlaufs und in der Nachsorge genutzt. Ausgangspunkt für die Beurteilung ist immer die individuelle Markerkonzentration eines Patienten vor Beginn der Behandlung. Sinkt der Wert nach der Therapie, so war sie offenbar erfolgreich. Zur Erkennung eines möglichen Rezidivs kann die Konzentration von Tumormarkern im Blut in regelmäßigen Abständen nach der ersten Therapie bestimmt werden. Steigt sie wieder an, kann dies auf das Auftreten einer neuen Geschwulst hinweisen, noch bevor diese mit bildgebenden Verfahren sichtbar gemacht werden kann. Welche Moleküle bei welcher Krebsart als Tumormarker geeignet sind und welche Markerkombinationen Aussagen liefern könnten, wird zurzeit intensiv erforscht. Dabei werden „im Reagenzglas“ zwar immer wieder neue vielversprechende Tumormarker identifiziert, deren Aussagekraft lässt sich aber oftmals in Diagnostik-Studien mit vielen Patienten nicht nachweisen. Eine der Hoffnungen ruht jetzt auf Biochips, die Tausende von Tumormarkern gleichzeitig untersuchen können (*siehe S. 47: Fingerabdruck eines Tumors*). Im Jahr 2002 wiesen niederländische Wissenschaftler erstmals nach, dass eine derartige Untersuchung eine zutreffende Prognose über den Verlauf einer Brustkrebserkrankung erlaubt.

Live-Bilder vom Gehirn

Wird ein Gehirntumor operiert, verändert sich während der Operation die Lage des Gehirns um mehrere Millimeter bis Zentimeter. Ein neues Ultraschallgerät ermöglicht es nun den Chirurgen, während des Eingriffs die exakte Position des Tumors im Gehirn zu verfolgen. Entwickelt wurde das Untersuchungsverfahren gemeinsam von Hochschulforschern und Ingenieuren aus der Industrie.

Wenn Chirurgen einen bösartigen Hirntumor entfernen müssen, werden vor Operationsbeginn Aufnahmen des Gehirns im Kernspintomografen oder mit anderen aufwändigen bildgebenden Verfahren gemacht. Die Darstellung der Lage des Tumors erleichtert die Planung der Operation und macht den Eingriff sicherer. Denn schon kleine Verletzungen im sensiblen Nervengewebe des Gehirns können zu massiven Funktionsverlusten beim Patienten führen. Als alleinige Grundlage für den Eingriff genügen diese Bilder vor Beginn der Operation jedoch nicht – denn das Gehirn und damit der Tumor verändern während der Operation ihre Lage.

„Das Gehirn ist von Hirnwasser umgeben“, erklärt Professor Jürgen Meixensberger, Direktor der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Leipzig. „Wenn der knöcherne Schädel und dann die harte Hirnhaut geöffnet werden, fließt ein Teil dieser Flüssigkeit ab. Dabei verändert das Gehirn seine Lage, es kommt zum so genannten Brainshift.“ Zusätzlich entsteht durch die Entfernung des Tumors ein Hohlraum. Dann können sich Teile des Gehirns um Millimeter oder gar Zentimeter verschieben.

Ein interdisziplinäres Forscherteam hat ein neues Ultraschallgerät entwickelt, das den Chirurgen und Chirurgen während der Operation Aufnahmen des Gehirns und damit aktuelle Informationen über die Lage des Tumors zeigt. Das Projekt findet innerhalb des vom Bundesforschungsministerium geförderten Forschungszentrums „Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS)“ statt, das an der Universität Leipzig angesiedelt ist und akademische Forschung mit industriellen Partnern zusammenbringt.

Bei der Entwicklung des Ultraschallgeräts bestand die größte technische Herausforderung darin, den

Ausschnitt des Gehirns in der benötigten räumlichen und zeitlichen Genauigkeit darzustellen. Schließlich müssen dabei eine Vielzahl von Daten miteinander in Bezug gesetzt werden, unter anderem Bildebene und Bildausschnitt, die das Ultraschallgerät liefert, die Steuerung der zugeschalteten Kamera und die des Mikroskops für eine höhere Auflösung. Das System funktioniert bereits. Die Leipziger Forscherinnen und Forscher können das Hirngewebe innerhalb von Minuten mit einer Genauigkeit von bis zu einem halben Millimeter abbilden. Die Bilder sind in ihrer Qualität mit den Bildern einer Magnetresonanztomografie vergleichbar.

„Eine intraoperative Magnetresonanztomografie ist zeitaufwändiger und kostenintensiv“, berichtet Meixensberger, der dem ICCAS vorsteht. „Für eine Aufnahme im Magnetresonanztomografen muss der Patient während der Operation zum Gerät gebracht werden. Unser Ultraschallgerät dagegen kann direkt vom Chirurgen bedient und in konventionelle Navigationssysteme des Operationssaals integriert werden“. Die aktuellen Bilder vergleicht der Computer dann mit allen bereits vorliegenden Aufnahmen, um Veränderungen in der Lage des Gehirngewebes sofort zu entdecken.

Das Gerät soll demnächst auf den Markt kommen und so kostengünstig sein, dass die Anschaffung auch für kleinere Kliniken möglich ist. Meixensberger: „Die Technik ist außerdem leicht zu erlernen und kann auch bei anderen Organen, wie zum Beispiel der Leber, eingesetzt werden.“

Fingerabdruck eines Tumors

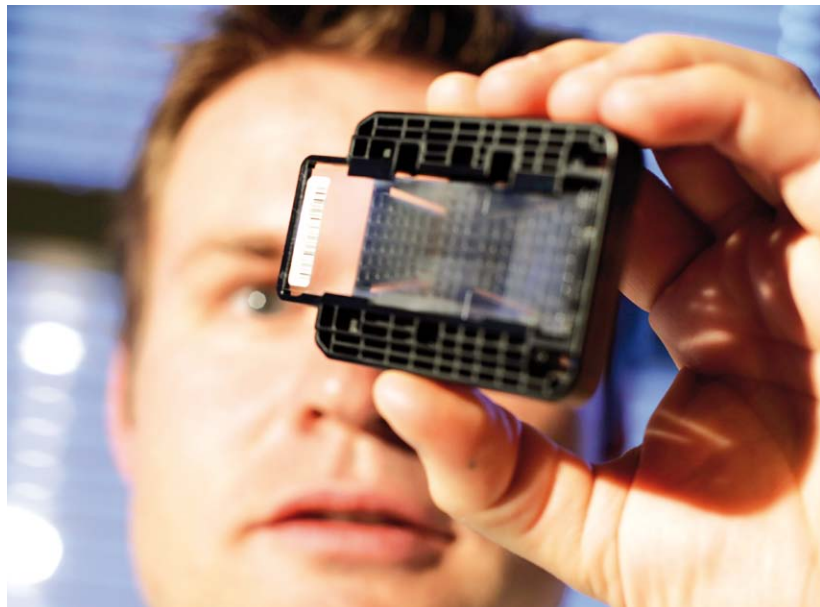
Krebs ist nicht gleich Krebs – von Patient zu Patient können sich auch Tumoren derselben Organe stark unterscheiden. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben daher Tests entwickelt, mit denen sie ein molekulares Profil von Tumoren erstellen können. Dieses Profil erlaubt es, die Eigenschaften eines Tumors genau zu charakterisieren und unterstützt so die Wahl einer optimalen Therapie.

Das Neuroblastom ist eine gefährliche Krebsart des Nervensystems, an der jährlich rund 150 Kinder in Deutschland, meist Kleinkinder bis zum sechsten Lebensjahr, erkranken. Fünf Jahre nach der Diagnose lebt nur noch die Hälfte der jungen Patienten. Doch die Krankheit verläuft meist von Kind zu Kind sehr unterschiedlich, berichtet Dr. Frank Westermann von der Abteilung Tumorgenetik am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. „Mindestens zehn Prozent der Tumoren bilden sich spontan wieder zurück, auch wenn es schon Metastasen gibt. Andere Patienten hingegen sterben trotz einer intensiven Therapie.“

Vor der Wahl für eine Therapie ist es deshalb wichtig zu wissen, ob ein Kind ein Neuroblastom der aggressiven Sorte entwickelt oder eines, das der Körper alleine besiegen kann. Ärzte versuchen daher, den Tumortyp anhand einer Zusammenstellung von diagnostischen Merkmalen zu bestimmen, eingeschlossen werden zum Beispiel das Alter der Patienten, das Aussehen von Tumor-Gewebeschnitten und die Aktivität von bestimmten Genen. Trotzdem wird nach Einschätzungen von Medizinern immer noch eine Reihe von Kindern nicht optimal behandelt. Viele erhalten entweder eine zu starke oder eine zu schwache Therapie.

Ein neuer Biochip soll die Diagnostik weiter präzisieren und die Wahl der richtigen Therapie unterstützen. Der Chip analysiert gleichzeitig die Aktivität von 144 Genen und liefert somit eine Art molekularen Fingerabdruck des Tumors. Ein Forscherteam des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Universität Köln, dem auch Westermann angehört, hat den Biochip entwickelt. In ersten Experimenten wurde der Chip mit Tumorgewebe getestet, das vor der Behandlung von Patienten tiefgefroren worden war. Dadurch war es möglich das Ergebnis der Biochip-Analyse mit den

Daten des tatsächlichen Krankheitsverlaufs der Patienten zu vergleichen. Dabei zeigte sich, dass die Zuverlässigkeit des Biochips zur Prognose des Krankheitsverlaufs bereits bei 93 Prozent liegt. Das ist eine deutlich höhere Sicherheit als bei den bisher angewendeten Methoden zur Klassifizierung von Neuroblastomen. Daher wird die Biochip-Analyse voraussichtlich eine exaktere Vorhersage des Krankheitsverlaufs von Kindern mit Neuroblastomen als bisher ermöglichen. Auch für andere Krebserkrankungen wurden bereits Biochips entwickelt, deren Zuverlässigkeit nun erprobt wird.



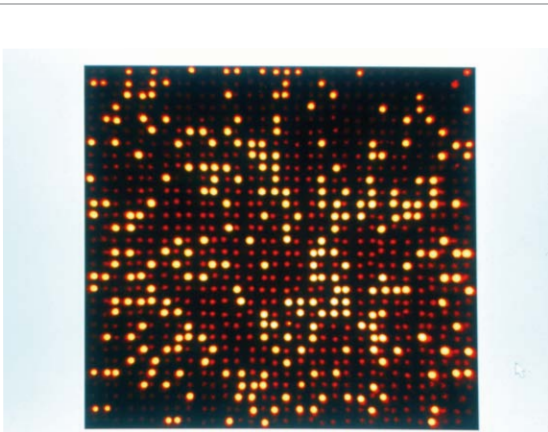
Ein DNA-Chip ist meist nur daumennagelgroß.

Labor im Miniaturformat

Biochips können in einer Momentaufnahme alle Gene registrieren, die in einer Zelle angeschaltet oder aktiv sind. Dieser „molekulare Schnappschuss“ liefert ein detailliertes Profil des Tumors und kann verraten, ob etwa die Therapie mit einem bestimmten Zytostatikum aussichtsreicher ist als mit einem anderen.

Ein Biochip ist eine Art Minilabor. Ein daumennagelgroßes Plättchen aus Glas, Kunststoff oder Silizium ist wie ein Schachbrett in Hunderte oder sogar Tausende einzelner Felder unterteilt. Auf jedem Feld ist ein Stück des Erbfadens DNA befestigt. Bei diesen DNA-Stückchen handelt es sich um

Fragmente verschiedener Gene, die zum Beispiel beim Zellwachstum eine Rolle spielen und von denen bekannt ist, dass sich ihre Aktivität in Tumorzellen verändert. Deshalb werden solche Biochips auch DNA- oder Gen-Chips genannt. Jedes Genfragment auf einem Schachbrettfeld dient als Fänger für RNA-Botenmoleküle, die in Tumorzellen von einem aktiven Gen gebildet werden. Bei den RNA-Botenmolekülen handelt es sich um Blaupausen für die Bildung von Eiweißen in der Zelle. Ist ein Gen aktiv, wird ein RNA-Botenmolekül gebildet, das die Information des Gens enthält und sie aus dem Zellkern



Das Ergebnis einer DNA-Chip-Analyse. Jeder Punkt auf dem Chip enthält das Fragment eines anderen Gens. Die gelben Signale zeigen an, welches Gen in der Tumorprobe aktiv ist.

in die Zelle trägt. Dort wird dann anhand der Information des RNA-Botenmoleküls das entsprechende Eiweiß zusammengesetzt.

Um eine Biochip-Analyse eines Tumors zu machen, werden aus einem Teil des operierten Tumors die RNA-Botenmoleküle isoliert, aufbereitet und dann auf den Chip getropft. Dort bindet die RNA an genau die Stelle des Chips, wo das passende Genfragment sitzt. Da die RNA-Moleküle zuvor mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert wurden, erzeugt jede Bindung ein Lichtsignal auf dem Chip. Ein Computer wertet diese Signale aus und erstellt dann den „Fingerabdruck des Tumors“, ein Muster aus farbigen Punkten, die die Aktivitäten der jeweiligen Gene im Tumor angeben. Denn je aktiver ein

Gen ist, desto mehr RNA-Botenmoleküle werden in der Zelle produziert. Und je mehr RNA-Moleküle auf dem Chip binden, umso heller ist das Lichtsignal.

Die Untersuchungen mit dem Biochip für das Neuroblastom haben die Forscher auf bestimmte Gene aufmerksam gemacht. Einige dieser Gene sind besonders in weniger aggressiven Tumoren aktiv, während andere in besonders bösartigen Varianten aktiv sind. „Letztlich geht es uns um die Identifizierung der Gene, die mit dem Überleben des Patienten assoziiert sind“, sagt Westermann. „Eine weitere entscheidende Frage ist, welches genetische Programm bei den Spontanheilungen angeworfen wird. Darauf könnte man dann eine Therapie aufbauen und gewissermaßen nachempfinden, was in den spontan heilenden Tumoren abläuft.“ Erkenntnisse, so hoffen Westermann und seine Kollegen, die sich auch auf andere Krebsarten übertragen lassen.

„Vorerst wird der Neuroblastom-Biochip noch weiter erprobt“, erklärt Westermann. Die Wissenschaftler wollen durch die Analyse weiterer Tumorkproben größere statistische Sicherheit erhalten und dann auch parallel zu einer Behandlung echte Prognosen wagen. Ziel ist, dass der Biochip ein wertvoller Teil des Diagnoserepertoires werden soll. „Mit Hilfe des Chips könnte es möglich werden, das Risiko einzelner Patienten besser einzuschätzen und die Therapie individuell abzustimmen.“ Das würde auch bedeuten, Kindern mit weniger aggressiven Tumoren und deshalb guten Heilungschancen, eine unnötige Chemotherapie zu ersparen. Zudem könnte die Biochip-Analyse dazu beitragen, frühzeitig Patienten zu identifizieren, die an einem unerwartet aggressiven Tumor leiden und nach dem bisherigen mikroskopischen und molekulargenetischen Klassifizierungsschema aber nicht mit einer ausreichend hoch dosierten Chemotherapie behandelt worden wären.

Im Kampf gegen den Krebs





Bösartige Kolonien

Erst die Metastasierung macht die meisten Krebserkrankungen zur tödlichen Gefahr. Krebszellen haben zahlreiche Möglichkeiten entwickelt, um sich im Körper zu verbreiten und in neuen Geweben anzusiedeln. Meist reicht die Blockade eines einzigen Mechanismus nicht aus, um die Bildung von Metastasen zu verhindern.

Sehr ordentlich sieht die Zellkultur aus. Als dichter Rasen bedecken Epithelzellen die Laborschale – ganz so, wie es diese Zellen auch im Körper machen. Epithelzellen kleiden Oberflächen aus: auf der Haut, in der Lunge oder im Darm.

„So“, sagt Walter Birchmeier vom Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und greift nach einer anderen Petrischale – „jetzt schauen Sie sich mal das hier an: Das sieht nicht mehr so gut aus, oder?“ Tatsächlich wirkt Zellkultur Nummer zwei, als hätte eine Minibombe eingeschlagen. Einzelne Zellen hängen nur noch an wenigen fädigen Ausläufern zusammen. Offenbar sind alle Zellen fluchtartig auseinander gestoben. Eine einzige Substanz, die am Vorabend auf die Kultur gegeben wurde, hat gereicht, den geordneten Zellrasen zu zerstören. Die Substanz heißt „Scatter Faktor“ – so viel wie „Zerstreuungsfaktor“ und spielt im Körper zum Beispiel eine Rolle, wenn Wunden verschlossen werden müssen. „Wenn Sie sich in den Finger geritzt haben, sorgen Dutzende Stoffe wie der Scatter-Faktor dafür, dass Zellen sich aus ihrem Verbund lösen, teilen, auf Wanderschaft gehen und so die Lücken im Gewebe füllen“, erklärt Birchmeier.

Viele Wissenschaftler untersuchen seit Jahren die Ursachen der Metastasierung von Krebs. Der Prozess der Wundheilung dient ihnen dabei als ein Modell. Drei Jahrzehnte weltweiter Grundlagenforschung belegen: Bei Krebs und vor allem bei der Metastasierung geraten zelluläre Programme aus dem Ruder. Normalerweise steuert das hoch geordnete Zusammenspiel dieser Programme die gesamte Entwicklung des menschlichen Körpers – vom Wachsen des Embryos im Mutterleib bis zum Schließen einer Schürfwunde beim Erwachsenen.

Beginnt ein Tumor zu streuen, wird es besonders gefährlich. Denn etwa 90 Prozent aller Krebspatienten sterben nicht an einem Primärtumor, also

ihrem Ursprungstumor, sondern an den Metastasen – Absiedelungen, die oft weit entfernt liegende Organe wie Leber, Knochen oder das Gehirn befallen. Die Metastasierung eines Primärtumors ist ein Stufenprozess, der oft Jahre dauert.

Die Metastasierung beginnt mit der Stufe 1: der **Invasion**. Einzelne Tumorzellen verlieren die Haftung untereinander und zu ihrer Umgebung, der so genannten extrazellulären Matrix. Zugleich gewinnen sie die Fähigkeit zurück, umherzuwandern. Hunderte an molekularen Details wurden auf diesem Weg bis heute aufgeklärt, wie beispielsweise die Funktion des Scatter-Faktors. Oft büßen die Krebszellen auf ihrer Oberfläche auch bestimmte Eiweiße, die E-Cadherine, ein. Mit ihnen kann eine gesunde Zelle Brücken zu anderen Zellen ihrer Umgebung aufbauen und so einen festen Gewebeverband bilden. Die Krebszellen lösen sich aus diesem Verband und einzelne durchbrechen die so genannte Basalmembran, eine feste Bindegewebsstruktur, die Gewebe normalerweise von Blut- und Lymphgefäßen abriegelt.

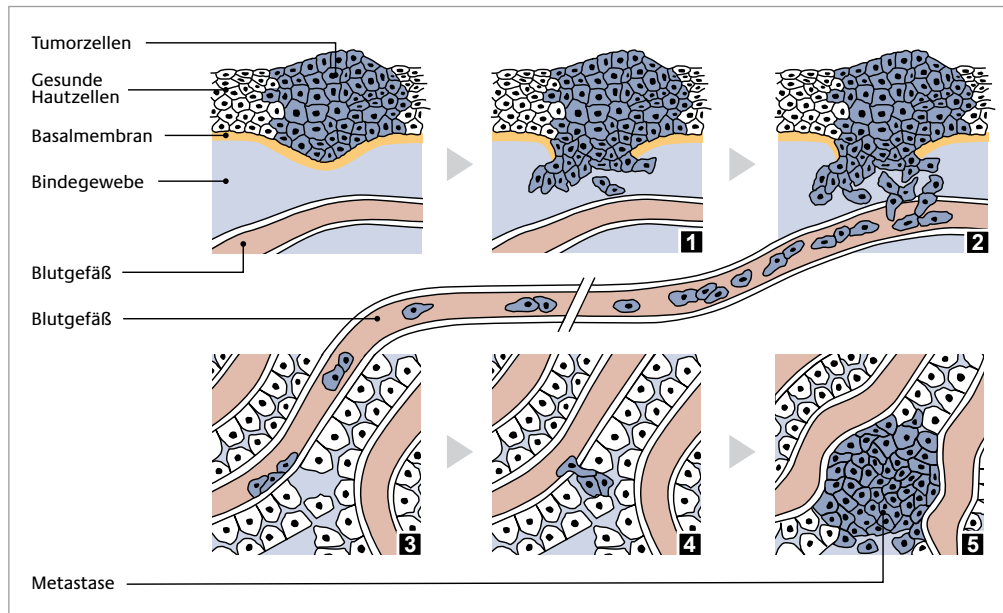
Dann startet Stufe 2: die **Ausbreitung über das Gefäßsystem**. Blut- und Lymphbahnen sind für Krebszellen eine schwierige Umgebung, denn dort setzen ihnen Immunzellen und Scherkräfte des Blutstroms zu (siehe S. 11: *Teilen statt Sterben – wie Krebs entsteht*). Nur eine von etwa 10.000 Zellen schafft es, aus der Blutbahn tatsächlich in ein neues Zielgebiet vorzustößen und dort Metastasen zu bilden.

Damit beginnt Stufe 3: die **Kolonisation**. Die Krebszellen beginnen, sich in der neuen Umgebung anzusiedeln. Fatalerweise entstehen in einem Organ meist sehr viele Metastasen gleichzeitig. Oft versterben Krebspatienten an den Zerstörungen, die das Wachstum der Metastasen in den lebenswichtigen Organen anrichtet.

Tochtergeschwulste bilden sich nicht zufällig

Schon 1889 formulierte der britische Chirurg Stephen Paget eine als „Seed and Soil“ (Saat und Erde) zusammengefasste Hypothese. Wohin Primärtumoren im Körper streuen, ist nicht dem Zufall überlassen. Prostata- und Brustkrebs metastasieren vor allem in Knochen, Lungenkrebs häufig in das Gehirn und Dickdarmkrebs vor allem in die Leber. Dies hängt davon ab, wohin die Krebszellen mit dem Blutstrom zunächst gelangen – zum Beispiel

Metastasierung am Beispiel von Hautkrebs



aus dem Darm über die Pfortader rasch in die Leber. Seit wenigen Jahren werden noch ganz andere Wechselwirkungen zwischen dem Zielorgan „Soil“ und dem Primärtumor „Seed“ klar. Der Tumor bereitet sich tatsächlich selbst seinen Nährboden.

Metastasierende Krebszellen bedienen sich dafür wichtiger chemischer Systeme zur Fernkommunikation im Körper. So zeigte unlängst eine japanische Forschergruppe, dass Zellen eines Primärtumors – zum Beispiel eines Melanoms – zunächst über Botenstoffe das Lungengewebe darauf vorbereiten, metastasierende Tumorzellen aufzunehmen. Dazu schütten die Primärtumoren Substanzen aus, die bestimmte Blutzellen veranlassen, sich in der Lunge anzusiedeln. Dort angekommen, geben diese Blutzellen wiederum andere Botenstoffe ab, auf deren Fährte dann die Tumorzellen in die Lunge wandern, um sich dort als Metastasen niederzulassen. Ende 2007 konnten US-amerikanische Wissenschaftler nachvollziehen, wie Zellen in einem primären Brusttumor gezielt gesunde Stammzellen aus dem Knochenmark in ihre Nähe locken. Die Stoffe der Stammzellen befähigen dann wiederum die Tumorzellen, mit der Metastasierung zu starten.

Rund ein Dutzend genetischer Programme für die Embryonalentwicklung und das Zellwachstum werden bei Krebszellen wieder angeschaltet. Eines dieser Programme ist der so genannte Wnt-Signal-

weg. „Wnt ist ein Morpho-Gen, ein Gen, das unsere eigene Gestaltbildung mit steuert“, sagt Birchmeier. Das Eiweiß Wnt bindet an Rezeptoren auf der Oberfläche von Zellen und stößt so eine komplexe Reaktionskaskade im Inneren der Zellen an, ohne die sich zum Beispiel die Darmschleimhaut nicht ständig erneuern könnte. Ist der komplexe Wnt-Signalweg gestört, bahnt das fast unweigerlich den Weg für die Entstehung von Krebs und Metastasen. Im Zellinneren hat ein Eiweiß namens Beta-Catenin eine Schlüsselrolle. Wenn Wnt außen an seinem Rezeptor andockt, wird Beta-Catenin im Inneren der Zelle freigesetzt. Das Beta-Catenin wandert in den Zellkern und kann dort mithelfen, Gene anzuschalten, die für Zellteilung und Zellwanderung sorgen. Birchmeiers Gruppe, die diese Mechanismen mit aufgeklärt hat, sucht bereits nach Stoffen, um das freigesetzte Beta-Catenin in der Zelle zu binden und so zu inaktivieren.

Am Ende haben Krebsforscher aber vor allem Respekt vor der Evolution. „Eigentlich“, sagt Birchmeier, „ist die Natur unheimlich perfekt.“ Denn etwa 10^{16} Mal teilen sich Zellen, bis aus einer einzigen befruchteten Eizelle ein 70-jähriger Mensch entsteht. „ 10^{16} Mal, das ist eine 1 mit 16 Nullen! Nennen Sie mir einen anderen Prozess auf der Erde, bei dem so selten etwas schief geht. Das Heranwachsen eines Tumors aus einer entarteten Zelle ist also trotz allem ein seltenes Ereignis.“

Kleine Optimisten – Arbeit auf einer Kinderkrebstation



Wer auf einer onkologischen Kinderstation arbeiten will, braucht Idealismus. Dafür vermitteln kleine Krebspatienten etwas, was bei den Großen seltener anzutreffen ist: Zuversicht.

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Onkologische Station: Ein winziger Wandtisch mit Muscheln, blauen Glasmurmeln, einer brennenden Kerze und einer Karte. Richard¹ steht auf ihr, geboren 19.08.2008, gestorben 25.11.2011. Davor steht still eine Pflegerin. Martin Ebinger geht kurz zu ihr. „Geht es?“, fragt er und fasst sie einen Augenblick tröstend am Arm. Dann geht der Arzt weiter. Die Pflegerin steht an der Stelle, die an verstorbene Kinder erinnert. Der Tod ist hier meist keine totale und unverhoffte Katastrophe, erklärt Ebinger. „Es bleibt zumindest Zeit zum Reden und um Abschied zu nehmen.“ Und Ebinger betrachtet es als Glück, dass heutzutage fast alle – Ärzte, Eltern und Kinder – miteinander über den Tod reden. „Als Christ glaube ich, dass das Leben

weitergeht – das glauben übrigens auch die Kinder.“ Die Hoffnung auf eine andere Welt ohne ihre Krankheit nimmt den Kindern oftmals viel von ihrer Angst – und sie hilft auch Ebinger, die Ungerechtigkeit und Irrationalität des Krebses zu ertragen.

Dr. Martin Ebinger ist Jahrgang 1971, geboren im schwäbischen Urach, Studium der Humanmedizin in Ulm und Heidelberg und heute Oberarzt in der Tübinger Kinderonkologie: „Ja“, meint Ebinger, „Bodenständigkeit sagt man uns ja nach. Ich bin in Schwaben geblieben – es ist meine Heimat.“ Dabei wollte er zunächst Missionsarzt werden. Doch dann schwenkte er im Studium um. Ein Motiv: „Kinder zeigen Ihnen diesen unverwüstlichen Optimismus – sobald ihre Schmerzen weg sind, fangen sie gleich an zu spielen.“

2005 begann Ebinger als Facharzt in der wenige Jahre zuvor neu gebauten Tübinger Kinderonkologie: eine Ambulanz und mehrere Stationen, verteilt auf drei Stockwerke. Die Zimmer sind hell, freundlich und voller Spielzeug: Teddys, Holz-

¹Namen und Daten geändert

lokomotive und Puzzle. „Ich bin froh, dass es den Kindern hier nicht an Möglichkeiten mangelt, sich zu beschäftigen.“

Etwa 70 kleine Patienten werden hier jedes Jahr wegen einer neu diagnostizierten Krebserkrankung behandelt, 50 weitere kommen für Spezialtherapien vorübergehend nach Tübingen. Damit ist die Klinik eines der größten Zentren für Kinderonkologie in Deutschland. Rund 1.800 Kinder erkranken hierzulande jährlich neu an Krebs, meistens an „Blutkrebs“ – Leukämien und Lymphomen. Meist werden die Kinder mit einer Chemotherapie, eventuell gekoppelt mit einer Stammzelltransplantation (siehe S. 61: *Stammzellen fürs Blut*) behandelt.

In Tübingen kümmern sich neben Ebinger elf weitere Ärzte und über zwanzig Schwestern und Pfleger um die Kinder. Trotz zunehmender Arbeitsbelastung sind die Ärzte und Schwestern bemüht, sich in Ruhe um jeden der kleinen Patienten zu kümmern. Ebinger: „Wir müssen uns Zeit nehmen, das geht gar nicht anders. Mit Kindern müssen Sie reden und sich auf ihren Rhythmus einlassen.“

Die Arbeit auf einer Kinderkrebstation ist anstrengend: ein Elf-Stunden-Tag von 8 Uhr bis 19 Uhr, jedes dritte Wochenende Schichtdienst, zweimal im Monat Nachtdienst. Abends sei er manchmal ganz schön geschafft, sagt Ebinger. Doch die Anstrengung lohnt sich. Durch große Fortschritte in der Behandlung überleben heutzutage die meisten Kinder eine Krebserkrankung. Drei Viertel der Patienten gehen gesund nach Hause. „Das Schönste ist, wenn sie dann nach Jahrzehnten zu Besuch kommen und eigene Kinder mitbringen.“ Die Fotos an den Wänden belegen es: Mit Zopf und Tüte beim Schulanfang oder ganz seriös mit Krawatte und Anzug direkt nach einem Vorstellungsgespräch ... zurück im Leben.

Durch die Zuversicht der Kinder und die vielen Erfolge fühlt Ebinger sich bestätigt. Ja, sagt er, Kinderonkologe würde er wieder werden: „Wenn man Kinder mag, ist das hier ein wundervoller Arbeitsplatz.“ Die Kinder prägen die Atmosphäre – im Vergleich zu einer Erwachsenenstation geht es in einer Kinderonkologie viel lockerer zu. Und das, was den Arztberuf ausmache, sei hier sehr konzentriert und intensiv. „Weswegen wird man Arzt? Um Gutes zu tun“, sagt Ebinger und lächelt. „Doch neben den vielen Erfolgen gehören auch die schmerzlichen

Momente mit dazu.“ Bei der Bewältigung dieser schmerzlichen Momente sei das Team unersetzlich. Wenn ein Kind stirbt, nehmen sich alle beteiligten Schwestern, Pfleger und Ärzte in der Stationsbesprechung Zeit, die letzten Tage und Wochen des kleinen Patienten noch einmal durchzusprechen. Zum einen natürlich die medizinische Seite: Die Kollegen können sich fachlich entlasten und gegenseitig bestätigen, dass keine Fehler gemacht wurden. Hierbei ist es eine große Hilfe, dass sich in Tübingen die Chemo- und Strahlentherapie der kleinen Patienten an vorgegebenen Protokollen orientiert, die dem internationalen Stand der Wissenschaft entsprechen. In der Besprechung geht es aber auch um den persönlichen Umgang mit dem Tod des Kindes. „Man empfindet es zwar auch als eine fachliche Niederlage, wenn eine Therapie nicht greift. Doch in einem solchen Moment überwiegen Trauer und der Schock, den wir gemeinsam mit den Eltern erleben.“ Ebinger kennt Kollegen, die einen Schutzschild um sich aufbauen. Er selbst lässt lieber die Freude und das Leid der Patienten und ihrer Angehörigen nahe an sich heran. „Vielleicht ist das in zehn Jahren anders.“

Der Onkologe ist Vater von fünf Kindern im Alter von drei Monaten bis zehn Jahren. Seine Frau kümmert sich um sie – erziehen muss er kaum. „Ich kann den lieben Papi machen, wenn ich abends gerade noch rechtzeitig zum Vorlesen heimkomme“, lacht er. Was, wenn eines der eigenen Kinder einmal Krebs bekommt? Daran denke er nicht. Er sei eher zu sorglos, wenn seine eigenen Kinder ein Wehwehchen hätten. „Ich stelle mir nie vor, dass ich meine eigenen Kinder behandle.“ Obwohl seine Kinder ihn durchaus in der Klinik besuchen kommen und dort auch die Patienten kennenlernen. „Alles Gute“, verabschiedet sich Martin Ebinger und fügt hinzu: „Ich hoffe, dass Sie und Ihre Kinder uns nie brauchen werden.“

Stärkung für die Seele

Ein Drittel aller Krebspatienten wünscht sich psychologische Hilfe bei der Bewältigung der Krankheitsfolgen. Doch eine psychoonkologische Betreuung ist bislang nur selten Bestandteil der klinischen Routine – obwohl Forschungsarbeiten zeigen, dass sie die Lebensqualität von Betroffenen und deren Angehörigen deutlich verbessern kann.

Eine Krebserkrankung belastet den Körper und die Psyche. Der Schweizer Arzt und Psychotherapeut Fritz Meerwein war der Meinung, dass Krebs das „Selbst“ erschüttert, also den ganzen Menschen in seinem sozialen Beziehungsgefüge, mit seinen Normen und Werten. „Das Anliegen der Psychoonkologie ist es, bei der Wiederherstellung des durch die Krankheit betroffenen Selbst mitzuhelfen.“ So formulierte er in den 1970er Jahren das Ziel dieses Zweigs der Psychosomatik, einer Disziplin, die sich mit den Wechselwirkungen von Körper und Seele befasst.

Mit seinem Ziel zu untersuchen, welche Auswirkungen eine Krebserkrankung auf die Psyche hat, beschritt Meerwein einen neuen Weg in der Psychosomatik. Denn zuvor ging man von der umgekehrten Annahme aus, also dass Krebserkrankungen – ebenso wie viele andere Leiden – auf seelische Ursachen zurückzuführen seien. Heutzutage ist es unbestritten, dass Krebs in erster Linie eine organische Krankheit ist.

In Deutschland setzte sich die Psychoonkologie nur zögerlich durch. Finanziert vor allem aus Spenden und Stiftungen, wurden seit Ende der

1970er Jahre psychologische Dienste an Kliniken eingerichtet. Rund 90 Prozent der Unikliniken in Deutschland bieten heute ein psychosoziales Angebot an, doch bei nur 17 Prozent der Unikliniken ist tatsächlich ein Psychoonkologe, der speziell für die Bedürfnisse von Krebskranken geschult ist, vor Ort. Obwohl der Bedarf bei den Patienten hoch ist: Jeder dritte Krebspatient, so belegen es Studien, wünscht sich Beratung durch einen Psychologen.

Was kann die Psychologie für Tumorpatienten heute leisten? Eine wichtige Aufgabe am Krankenbett, so beschrieb es einst der Leipziger Sozialmediziner Professor Reinhold Schwarz, bestehe darin, die Patienten darin zu unterstützen, begründete von irrationalen Ängsten zu trennen. Ängste nach einer Krebsdiagnose seien durchaus eine angemessene Reaktion. Bei schweren und anhaltenden Angstzuständen reiche jedoch die Krebsdiagnose allein als Erklärung oft nicht aus.

Einige Krebspatienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine manifeste Depression. Im Vergleich zur breiten Bevölkerung leiden Krebspatienten drei- bis fünfmal häufiger an Depressionen. „Depressionen werden bei Krebskranken oftmals nicht diagnostiziert und nicht ausreichend behandelt“, beklagt der Psychiater Professor Michael Irwin von der Universität von Kalifornien in Los Angeles. Das muss sich ändern, denn es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Depressionen und dem Fortschreiten von Krebserkrankungen. So hat zum Beispiel der Onkologe Professor Brian Carr von der Thomas Jefferson Universität in Philadelphia 101 Leberkrebspatienten beobachtet, von denen mehr als ein Drittel depressiv war. Er fand heraus, dass sowohl der Leberkrebstyp als auch das Auftreten von Hepatitis-Infektionen oder Zirrhosen offenbar keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten haben. Depressionen hingegen bestimmen eindeutig die Überlebenszeit der Patienten. Depressive Leberkrebspatienten starben früher als nicht-depressive.

Stress schwächt das Immunsystem

Die Gründe, warum eine Depression das Fortschreiten einer Krebserkrankung beeinflussen kann, versucht die Psychoneuroimmunologie aufzudecken. Das ist eine erst etwa 20 Jahre alte Forschungsdisziplin, die sich mit dem Zusammenspiel von Psyche, Nervensystem und Immunsystem





befasst. Eine Erkenntnis der Psychoneuroimmunologen: Dauerstress kann Depressionen auslösen und vermindert auch die Aktivität des menschlichen Abwehrsystems. Davon sind nicht nur die Teile des Immunsystems betroffen, die Krankheitserreger hoch spezifisch bekämpfen, sondern beispielsweise auch die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), die auf die unspezifische Eliminierung von entarteten und virusinfizierten Körperzellen spezialisiert sind.

In tierexperimentellen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Stress und dem Immunsystem beobachtet werden. Es zeigte sich, dass Tumoren, die normalerweise von NK-Zellen angegriffen werden, bei gestressten Ratten schneller wachsen und metastasieren als bei ungestressten Ratten. Auch Teile des zellulären DNA-Reparatursystems funktionieren bei den stressgeplagten Tieren schlechter, Schäden am Erbgut werden nicht mehr optimal ausgebessert und neue Krebszellen können entstehen. In Zellkultur-Experimenten wurde zudem deutlich, dass Krebszellen als Reaktion auf Stresshormone wie Noradrenalin Gene anschalten, die von Tumoren zum Eindringen in umgebende Gewebe genutzt werden.

In verschiedenen Studien mit depressiven Krebskranken wurde untersucht, ob und wie sich eine psychoonkologische Therapie auf Immunsystem und Stresshormone auswirkt. Das Ergebnis: Psychosoziale Therapien können nicht nur den emotionalen Leidensdruck, die Ängstlichkeit und Depressivität bei Krebspatienten vermindern und damit die Lebensqualität und den Umgang mit der eigenen Krankheit verbessern. Eine Therapie reduziert auch die Ausschüttung von Stresshormonen und steigert die Aktivität des Immunsystems.

Das Methodenspektrum der psychoonkologischen Therapie ist groß. Es reicht von Mal- oder Musiktherapie, Verhaltenstherapie und tiefenpsychologisch fundierter Psychotherapie bis hin zu praktischen Übungen, wie zum Beispiel Entspannungsverfahren, um den akuten Stress am Vorabend einer Operation zu verringern. In vielen Kliniken, Rehabilitationseinrichtungen, psychosozialen Beratungsstellen und psychotherapeutischen Praxen, die eine psychoonkologische Betreuung und Beratung anbieten, gibt es auch Angebote für die Angehörigen von Krebspatienten. Denn auch sie müssen die großen seelischen Belastungen, die eine Krebserkrankung eines Partners oder eines Familienangehörigen mit sich bringt, verkraften und bewältigen.

Vormarsch der Spezialisten

Eine neue Klasse von Krebsmedikamenten wird in Zukunft die etablierten Strategien zur Behandlung von Krebspatienten – Bestrahlung, Chemotherapie und Operation – ergänzen. Mit zielgerichteten molekularen Therapien sollen gesunde Körperzellen geschont und Krebszellen gezielt und dauerhaft in Schach gehalten werden. Forscher suchen intensiv nach neuen molekularen Zielstrukturen. Das bekannteste und erfolgreichste Beispiel für eine gezielte Krebstherapie ist die Behandlung von Patienten mit Chronisch Myeloischer Leukämie mit dem kleinen Molekül Imatinib.



Ein merkwürdiges Klümpchen, dachten die Entdecker Peter Nowell und David Hungerford, als sie Ende der 1950er Jahre die Chromosomensätze von Krebspatienten unter dem Mikroskop durchmusterten. Dann wurde ihnen klar: Das Minichromo-

som war ein Fehlprodukt, ein verkürztes Chromosom 22. Es entsteht während der Zellteilung in Blutstammzellen im Knochenmark. Dort bricht an den Chromosomen 22 und 9 je ein Stück ab und die abgebrochenen Stücke hängen sich am jeweils anderen Chromosom wieder an. Genetiker sprechen von einer Translokation, also von einem Austausch von genetischem Material zwischen zwei Chromosomen. Die beiden Forscher taufen in ihrer Veröffentlichung 1960 das Minichromosom nach dem Ort der Entdeckung „Philadelphia-Chromosom“ – Nowell und Hungerford arbeiteten beide an Instituten in Philadelphia. Die Wissenschaftler spekulierten, dass es die Ursache einer Leukämieform sein könnte, der Chronisch Myeloischen Leukämie, CML. Doch zunächst, erinnerte sich Nowell später, glaubte ihnen das kaum einer. Genetische Ursachen für Krebs galten damals als unwahrscheinlich.

Das hat sich geändert. Das Philadelphia-Chromosom gilt längst als die Ursache der CML. Mediziner können es in den Blutzellen von etwa 90 Prozent aller Patienten mit CML, an der in Deutschland jährlich nahezu 1.700 Menschen neu erkranken, nachweisen. Der Austausch von Genmaterial zwischen den Chromosomen 9 und 22 passiert in einer Stammzelle des Knochenmarks, aus der weiße Blutzellen entstehen und hat fatale Folgen: Die Gene zweier eigentlich unabhängiger Eiweiße rücken dadurch so eng zusammen, dass sie in den Leukämiezellen verschmelzen und ein Fusionsgen entsteht. Dieses fehlerhafte Gen kodiert für ein fehlerhaftes Enzym, die BCR-ABL-Tyrosinkinase, die der Zelle signalisiert, sich ungebremst zu teilen. Die weißen Blutkörperchen beginnen, sich unentwegt zu vermehren. Die CML ist damit eine der wenigen Krebsformen, deren genetische Ursache bekannt ist.

Jahrzehntelang konnten Ärzte die CML wie andere Leukämien meist nur mit einer Stammzelltherapie behandeln (siehe S. 61: *Stammzellen fürs Blut*). Doch die wird CML-Patienten immer seltener verordnet. Waren es im Jahr 2000 in Deutschland noch 211 Patienten, denen Stammzellen transplantiert wurden, so sank ihre Zahl im Jahr 2006 bereits auf 105. Denn 2001 kam ein neues Medikament auf den Markt, dem viele Experten mittlerweile den Status einer „Revolution in der Krebstherapie“ zuerkennen. Brian Druker vom Oregon Health & Science University Institute in Portland, USA, hatte eine Substanz aus den Laboratorien des Pharmariesen Novartis mit sensationellen Ergebnissen durch die klinische Prüfung gebracht: Imatinib. Die Substanz dringt in die Leukämiezellen von CML-Patienten ein und blockiert dort spezifisch die Aktivität der fehlerhaften BCR-ABL-Tyrosinkinase. Imatinib ist ein so genannter Signaltransduktionshemmer, der die Weiterleitung der Wachstumssignale verhindert und mit ihr die unkontrollierte Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Der Wirkstoff gehört zu einer Klasse kleiner Moleküle, die als Eckpfeiler der Pharmakologie gelten, unter anderem weil sie oftmals in Tablettenform eingenommen werden können. Heute ist Imatinib das Standardmedikament bei der Behandlung von Patienten mit CML. 95 Prozent der Patienten leben mit Imatinib, das sie auf Dauer einnehmen, nach fünf Jahren noch. „Die Lektion ist einfach“, sagt Druker. „Wenn wir verstehen, was Krebs antreibt und ein Medikament entwickeln, das just diesen Mechanismus lahm legt, dann haben wir bemerkenswerte Ergebnisse.“

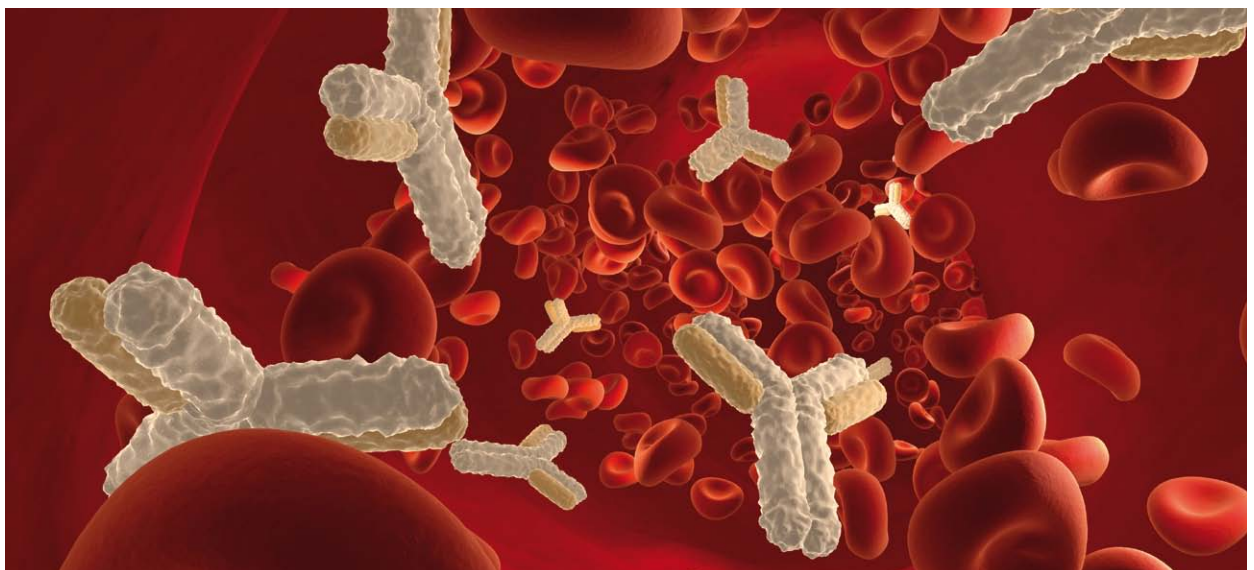
Florett statt Axt: Krebs gezielt behandeln

Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie – das waren bis vor kurzem die drei Angriffsstrategien der Krebsbehandlung. Die Molekularbiologie fügt nun eine vierte hinzu: die gezielte Krebstherapie. Je mehr molekulare Pfade Forscher auf dem Weg von einer gesunden Zelle zu einer Krebszelle aufspüren, desto mehr molekulare Zielstrukturen spülen sie auch in die Labors der Pharmaindustrie. Das Kalkül: Krebs soll nicht mehr mit der groben Streitaxt genereller Zellgifte bekämpft werden, vielmehr sollen Krebszellen wie mit dem Florett dort erwischt werden, wo sie Besonderheiten aufweisen. Denn die üblichen Zytostatika, die in der Chemotherapie eingesetzt werden, können kaum zwischen gesunden und entarteten Zellen unterscheiden und haben deshalb oft starke Nebenwirkungen. Im Gegensatz dazu unterbricht eine gezielte Krebstherapie, zum Beispiel mit einem Signaltransduktionshemmer, spezifisch Signalwege in Krebszellen, die für deren Wachstum notwendig sind.

Eine steigende Zahl an Neuentwicklungen für eine gezielte Krebstherapie steht den Ärzten seit wenigen Jahren für die Behandlung zur Verfügung. Etliche davon setzen bei Kinasen wie der BCR-ABL-Tyrosinkinase an. Kinasen sind Enzyme, die andere Eiweiße im Körper chemisch modifizieren und dadurch die biologischen Eigenschaften

dieser Eiweiße verändern. Kinasen haben eine Schlüsselrolle in der Signalweiterleitung und bei der Regulation zellulärer Vorgänge, die bei der Entstehung von Krebs aus dem Ruder laufen. Über 500 Kinasen sind beim Menschen bekannt, davon gehören rund 90 in die Gruppe der Tyrosinkinasen. Nicht nur in der Chronisch Myeloischen Leukämie, sondern auch in vielen anderen Krebsformen sind Tyrosinkinasen überaktiv, die heute mit neuen Medikamenten gehemmt werden können.

Ein weiteres Beispiel für eine molekulare Zielstruktur in der modernen Krebstherapie ist der VEGF-Rezeptor. Dieses Molekül sitzt auf der Zelloberfläche von Endothelzellen, den Wandzellen von Blutgefäßen, und wirkt wie eine zelluläre Antenne. Der VEGF-Rezeptor reagiert auf den Botenstoff Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) mit der Bildung neuer Blutgefäßverzweigungen, der so genannten Angiogenese. Wird ein Tumor größer als ein bis zwei Millimeter, gelangen nicht mehr genügend Nährstoffe und Sauerstoff in sein Inneres – er droht in seinem Kern abzusterben. Viele größere Tumoren in Lunge, Brust, Harn- und Geschlechtsorganen, Gehirn, Magen und Darm entwickeln deshalb Strategien, um ihre Versorgung mit Nährstoffen zu sichern. Die Tumoren schütten den Botenstoff VEGF aus und stimulieren so das Wachstum von Blutgefäßen, um ihre Blutversorgung sicherzustellen.



Spezifische Antikörper können Tumoren zum Schrumpfen bringen. Beispielsweise blockiert der Antikörper Bevacizumab den Botenstoff VEGF und hemmt so das Wachstum von Blutgefäßen. Die Folge: Der Tumor wird nicht mehr mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt und beginnt zu schrumpfen.

Mehrere Medikamente wie etwa der Antikörper Bevacizumab oder das kleine Molekül Sorafenib blockieren den Botenstoff VEGF beziehungsweise den VEGF-Rezeptor auf den Gefäßen und bringen so Tumoren zum Schrumpfen. Da viele Tumorarten VEGF ausschütten, ist das Potenzial der Blocker-Medikamente groß. Sie können Chemotherapien ergänzen oder Alternativen zu diesen darstellen. Bevacizumab wird derzeit als Therapieoption bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen untersucht. Für die Behandlung fortgeschrittener Stadien von einigen Krebsarten ist es derzeit, zum Teil in Kombination mit anderen Medikamenten, zugelassen, für Dickdarm- beziehungsweise Enddarmkrebs, nicht-kleinzelligen Lungenkrebs und Nierenkrebs.

Derzeit sind einige Signalwege bekannt, die bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen und in die mit Hilfe von Hemmstoffen eingegriffen werden kann, darunter der Wnt-Signalweg (*siehe S. 51: Bössartige Kolonien*). Oft sind in diesen Signalwegen Protein-Protein-Interaktionen am Werk: Zwei Eiweiße binden vorübergehend aneinander, um eine Reaktion anzustoßen. Hemmstoffe gegen diese Bindung zu entwickeln, gilt als schwierig. „Wir müssen sie trotzdem jetzt entwickeln, denn wir brauchen in Zukunft ganze Cocktails aus verschiedenen Wirkstoffen, um Krebs einmal so in Schach zu halten, wie das heute zum Beispiel bei den Aids-Viren gelingt“, erklärt Professor Walter Birchmeier vom Berliner Max-Delbrück-Centrum.

Denn so erfreulich die Fortschritte im Detail auch sind: Ein Erfolg wie bei der CML ist bislang die Ausnahme. Die meisten Substanzen verlängern das Leben der Krebspatienten nur um Monate, und vollständige Heilung bieten sie alle nicht. Auch Imatinib müssen Patienten auf Dauer einnehmen. Das aber birgt die Gefahr von Resistenzentwicklungen, jedes Jahr wird Imatinib bei einigen Patienten unwirksam. Firmen offerieren für diese Fälle Ersatz durch „Tyrosinkinase-Hemmer der nächsten Generation“.

Auf der Suche nach Krebsstammzellen

Mit dem Begriff Heilung sind Krebstherapeuten ohnehin vorsichtig. „Wir dürfen korrekterweise nur von Risikoreduktion reden“, mahnt der Onkologe Professor Rolf Kreienberg, Ärztlicher Direktor der Klinik für Frauenheilkunde am Universitätsklinikum Ulm. Eine Frau mit Brustkrebs in einem frühen, sehr begrenzten Stadium hat nach operati-



In einigen Fällen können Forscher auch Jahre nach einer erfolgreichen Behandlung noch Krebszellen im Blut der Patienten nachweisen. Es gibt Hinweise darauf, dass seltene Krebs-Stammzellen die Ursache dafür sein könnten.

ver Entfernung der Geschwulst ein relativ geringes Risiko auf Metastasierung im Laufe ihres Lebens. „85 Prozent dieser Patientinnen sind praktisch gesehen geheilt“, sagt Kreienberg. Das Dilemma: Kein Arzt kann bislang prognostizieren, welche Frauen zu den 85 Prozent und welche zu den verbleibenden 15 Prozent gehören werden. An Biochips, die dies vielleicht einmal voraussagen können, wird zwar intensiv geforscht (*siehe S. 47: Fingerabdruck eines Tumors*), doch bis zur ihrer Anwendung im Versorgungsalltag ist es noch ein weiter Weg. Daher raten Ärzte trotz einer guten Prognose Brustkrebspatientinnen oftmals dennoch zu einer Chemotherapie, um auch mögliche im Körper gestreute Krebszellen zu vernichten.

Doch diesen im Körper verstreuten Krebszellen ist mitunter nur schwer beizukommen. Bis zu 22 Jahre nach einer erfolgreichen Behandlung von Brustkrebs stießen Forscher um Dr. Songdong Meng an der University of Texas in Dallas auf seltene Krebszellen im Blut von einigen als geheilt eingestuft Frauen. „Diese Tumorzellen haben eine Lebensdauer von wenigen Stunden, es muss also irgendwo im Körper versteckte Reservoirs geben, aus denen sie entstehen“, erklärt Professor Dr. Tanja Fehm von der Frauenklinik der Universität Tübingen, die mit den texanischen Forschern zusammenarbeitet. Vor allem das Knochenmark haben Forscher als Sitz solcher „schlafender“ Krebszellen in Verdacht.

Leukämien, Brustkrebs, Hirntumoren oder Darmkrebs – die Hinweise, dass seltene Stammzellen den Krebs auf Dauer aufrechterhalten, mehren sich. Diese Stammzell-Theorie böte eine Erklärung dafür,

warum Therapien bislang oftmals keine vollständige Heilung bieten. Sie vernichten zwar den Großteil der aktiven Tumorzellen, greifen aber womöglich die zugrunde liegenden Krebsstammzellen kaum an. „Die Erfolge im Kampf gegen den Krebs sind nicht durchschlagend – machen wir etwas falsch?“, rätselt Dr. Patricia Steeg vom National Cancer Institute in Bethesda, USA. Möglicherweise müssen ganz neue Strategien entwickelt werden, um die raren Krebsstammzellen zu treffen.

Neuer Gegner im Visier der Forscher

Immerhin gibt es Fortschritte bei der Isolierung von Krebsstammzellen. Mittlerweile sind spezielle Oberflächenmarker bekannt, mit deren Hilfe sich die Stammzellen isolieren lassen. „Recht klein und rund sind sie unter dem Mikroskop“, berichtet Professor Christopher Heeschen vom Spanischen Nationalen Krebsforschungszentrum in Madrid. Seine Gruppe isoliert Krebsstammzellen aus Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Dass aus ihnen wieder Krebs entsteht, es aber auch innerhalb der Krebsstammzellen Unterschiede gibt, haben die Forscherinnen und Forscher in Tierversuchen bewiesen: Aus den meisten Krebsstammzellen wachsen nur lokale Tumo-

ren heran, wenn sie Mäusen injiziert werden. Eine kleine Untergruppe aggressiver Krebsstammzellen aber führt sofort zur Bildung von Metastasen. „Standardtherapeutika sind bei diesen Zellen wirkungslos, wir müssen sie mit neuen Wirkstoffen angehen“, weiß Heeschen.

Die Forschung hat mit diesen Stammzellen einen neuen und vielleicht sogar den eigentlichen Gegner im Kampf gegen den Krebs im Visier. Bisher wird weltweit über neue Wirkstoffe noch nicht viel verraten. Die Arbeitsgruppe von Professor Heeschen konnte kürzlich zeigen, dass Einzelwirkstoffe, welche die Krebsstammzellen attackieren sollen, beim Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom) weitgehend wirkungslos blieben. „Aber es gibt bereits Hinweise auf Kombinationstherapien, die hochgradig effektiv zu sein scheinen.“ Die Kombination von bestimmten Signaltransduktionshemmern mit einem Chemotherapeutikum führte im Tierversuch zu einem Rückgang der Tumoren. „Vereinzelt haben wir sogar eine Heilung der Tiere beobachtet“, sagt Heeschen. „Diese Daten zeigen erstmals beim Bauchspeicheldrüsenkrebs, dass die Beseitigung von Krebsstammzellen die Prognose der Patienten verbessern könnte.“

Gezielte Krebstherapie: Der Unterschied zur Chemotherapie

Eine Chemotherapie mit Zytostatika hindert Krebszellen daran, sich zu teilen. Zytostatika sind Zellgifte, die in grundlegende Vorgänge der Zellteilung oder des Zellstoffwechsels eingreifen. Da sich nicht nur Krebszellen, sondern auch andere Zellen des menschlichen Körpers häufig teilen, zum Beispiel die blutbildenden Zellen im Knochenmark oder Zellen in der Darmschleimhaut, wirken Chemotherapeutika relativ ungerichtet. Sie töten also nicht nur Krebszellen, sondern auch gesunde Zellen ab. Deshalb kommt es bei einer Chemotherapie besonders in Geweben, die sich schnell regenerieren müssen, zu Nebenwirkungen, wie zum Beispiel zu Schäden in der Bildung von Blutzellen, zu Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen.

Bei der molekularen oder zielgerichteten Krebstherapie sind die Angriffspunkte spe-

zifischer: Die neuen Medikamente greifen ganz gezielt in molekulare Prozesse ein, die in einer Krebszelle – nicht aber in gesunden Zellen – gestört sind. Zielgerichtete Krebsmedikamente töten im Gegensatz zu Zytostatika nur die Krebszellen und haben deshalb weniger Nebenwirkungen. Zwei Beispiele für molekulare Krebstherapien sind der Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib oder der Antikörper Bevacizumab, der den Wachstumsfaktor für Gefäßneubildung VEGF blockiert und so verhindert, dass ein Tumor über neue Blutgefäße mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird. Bislang kommen die neuen Medikamente vorwiegend bei Patienten mit Tumorerkrankungen in einem fortgeschrittenen Stadium zum Einsatz. Oftmals in Kombination mit weiteren Wirkstoffen.

Stammzellen fürs Blut

Während die meisten Tumorarten zunächst auf ein Organ beschränkt sind, betrifft Blutkrebs von Anfang an den ganzen Körper. Wenn konventionelle Chemotherapien nicht anschlagen, ist die Transplantation von Stammzellen mitunter der letzte Ausweg. Hierfür muss den Spenderinnen und Spendern nicht mehr unter Narkose Knochenmark entnommen werden – die Stammzellen können auch aus dem Blut gewonnen werden.

Bis Mitte des 20. Jahrhunderts konnten Leukämiepatienten nicht erfolgreich behandelt werden. Denn beim Blutkrebs sind die bösartigen Tumorzellen sowohl im Körper als auch im Knochenmark verteilt – alle Angriffe auf den Krebs schädigen somit auch das lebenswichtige Knochenmark. Der Begriff Leukämie stammt aus dem Griechischen und bedeutet Weißblütigkeit. Eine Leukämie entsteht, wenn im Knochenmark, in dem die Blutzellen entstehen, frühe Entwicklungsstufen der weißen Blutkörperchen entarten, sich unkontrolliert vermehren und in großen Mengen das Blut überschwemmen.

In den 1950er Jahren haben Experimente mit Mäusen erstmals auf eine mögliche Therapie hingewiesen. Wenn das Knochenmark der kleinen Säugetiere durch starke radioaktive Strahlung zerstört wurde, ließ sich das blutbildende System wiederherstellen – durch die Transplantation von Knochenmark einer anderen Maus.

Doch was bei den Nagern gelang, scheiterte zunächst beim Menschen: Die transplantierten Knochenmarkszellen des Spenders nisteten sich nicht im Knochenmark des Empfängers ein und die Krebspatienten entwickelten schwere Abstoßungsreaktionen. Die Knochenmarkstransplantation steckte kurz nach ihren ersten Anwendungen bei Patienten in einer Sackgasse.

Im Jahr 1958 machte der französische Mediziner Jean Dausset eine wichtige Entdeckung. Er fand heraus, dass Patienten, die wiederholt Bluttransfusionen erhalten hatten, Antikörper gegen die fremden weißen Blutzellen entwickelten. Diese Antikörper richteten sich gegen Strukturen auf der Oberfläche der weißen Blutzellen, gegen die

Humanen Leukozyten-Antigene, kurz HLA. HLA kommen nicht nur auf Blutzellen, sondern auch auf nahezu allen anderen Zellen des Körpers vor. An ihnen unterscheidet das Immunsystem zwischen „selbst“ und „fremd“.

Diese Entdeckung erklärte die Abstoßungsreaktionen bei Patienten nach einer Knochenmarkstransplantation. Nur wenn zwei Menschen ähnliche HLA-Strukturen auf ihren Zellen besitzen, hat transplantiertes Knochenmark eine Chance, nicht vom Immunsystem des Empfängers als fremd erkannt und abgestoßen zu werden. Bei eineiigen Zwillingen ist das meist der Fall. Deshalb waren bis zu Daussets Entdeckung praktisch nur Knochenmarkstransplantationen zwischen Zwillingen erfolgreich. Denn die HLA sind sehr variabel und werden durch die Vererbung von mütterlichen und väterlichen Genen immer wieder neu kombiniert. Mithilfe der HLA-Bestimmung konnte der amerikanische Arzt Donnall Thomas 1969 erstmals einen entfernteren Verwandten finden, dessen HLA mit denen eines Leukämiepatienten weitgehend übereinstimmten – und dann erfolgreich das Knochenmark transplantieren.

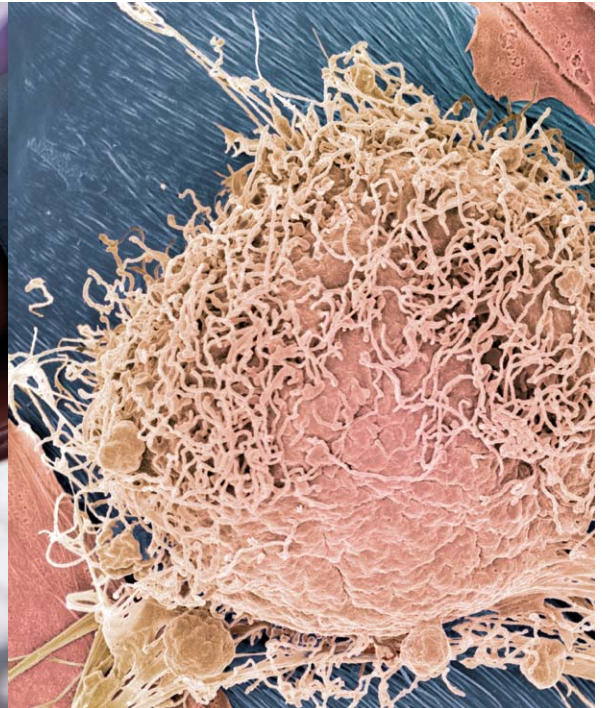
Heute findet etwa ein Drittel der Blutkrebspatienten einen Spender in der eigenen Familie, ein weiteres Drittel über international vernetzte Spenderregister. Mehr als 17 Millionen Spender waren Ende 2011 weltweit registriert, in Deutschland mehr als 4 Millionen.

Blut statt Knochenmark

Eine Knochenmarkspende ist heute viel schonender möglich als früher, als das Mark noch aus dem Beckenknochen unter Narkose entnommen werden musste. Seit Anfang der 1990er Jahre unterziehen sich die Spender nur noch einer Art Blutwäsche, der Leukapherese. Über die Armvenen wird das Blut entnommen, anschließend in einer Zentrifuge geschleudert und in seine Bestandteile aufgetrennt. Die schweren weißen Blutzellen setzen sich ab und werden aussortiert, während die roten Blutkörperchen, die Blutplättchen und das Plasma wieder in die Blutbahn des Spenders geleitet werden. Für eine Transplantation sind die weißen Blutzellen ausreichend, denn unter ihnen befinden sich auch die Blutstammzellen. Aus diesen Stammzellen können sich später im Körper des Patienten wieder alle Arten von Blutzellen entwickeln.



Werden Stammzellen aus dem Blut entnommen, benötigen die Spender keine Vollnarkose.



Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Stammzelle des Knochenmarks. Mit Hilfe eines Hormons können die Stammzellen aus dem Knochenmark in die Blutbahn gelockt werden.

Üblicherweise sitzen die Blutstammzellen im Knochenmark und zirkulieren nicht durch die Blutbahn. Um das Blut des Spenders mit den Stammzellen anzureichern, erhalten die Spender vor der Leukapherese das Hormon Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF). Es lässt die Blutstammzellen aus dem Knochenmark in die Blutbahn wandern und wird seit 1988 klinisch angewendet.

Da mit den weißen Blutzellen nicht nur Blutstammzellen, sondern auch Zellen des Immunsystems gespendet werden, droht noch von einer weiteren Seite Gefahr: Nicht nur können die gespendeten Zellen vom Immunsystem des Empfängers abgestoßen werden, sondern auch das Stammzell-Transplantat, im Englischen graft, kann den Körper des Empfängers, im Englischen host, abstoßen. Diese Graft-versus-Host-Disease – kurz GvHD – ist eine der gefährlichsten Nebenwirkungen von Knochenmark- und Stammzelltransplantationen.

Unerwartete Unterstützung für das Immunsystems des Empfängers gibt es seit 1970 durch einen Schlauchpilz aus Norwegen. Während seines Urlaubs hatte ein Forscher des Pharmaunter-

nehmens Sandoz eine Bodenprobe gesammelt, die den Pilz *Tolypocladium inflatum* Gams enthielt. Aus dem Pilz wurde der Wirkstoff Ciclosporin A isoliert – ein äußerst wirksames Mittel, um das Immunsystem gezielt zu schwächen und so Abstoßungsreaktionen zu unterdrücken.

Mitte der 1980er Jahre wurde bewiesen, dass vorwiegend zwei bestimmte Zellarten des Immunsystems die gefährliche Graft-versus-Host-Disease verursachen: die zytotoxischen T-Zellen und die B-Zellen. Damals begannen Wissenschaftler Methoden zu entwickeln, um genau diese Zellen aus einem Transplantat auszusortieren. Dadurch enthielten die verwendeten Stammzell-Transplantate kaum noch diese Zellen. Mittlerweile haben Mediziner aber auch erkannt, dass ein gewisser Anteil an reiferen Immunzellen des Spenders in einem Transplantat durchaus von Vorteil ist. Deshalb werden den Stammzell-Transplantaten teilweise sogar bestimmte Immunzellen absichtlich zugesetzt. Denn diese können gezielt Leukämiezellen bekämpfen, die durch die Chemotherapie nicht vernichtet wurden. „Dieser Transplantat-gegen-Tumor oder englisch Graft-versus-Tumour-

Effekt ist entscheidend für den Erfolg einer Behandlung“, betont Professor Martin Bornhäuser, Experte für Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Dresden. Die reifen Abwehrzellen müssen allerdings fein dosiert werden, damit sie nur die Leukämiezellen und nicht die Organe des Patienten angreifen. Die Graft-versus-Host- und Graft-versus-Tumour-Effekte einer Knochenmarkspende müssen sich also die Waage halten. Bei rund 40 Prozent aller Patienten ist eine Stammzelltransplantation heutzutage erfolgreich, Mitte der 1980er Jahre waren es nur zehn Prozent. Diese erfreuliche Entwicklung zeigt aber gleichzeitig den anhaltend hohen Forschungsbedarf – etwa zu einer noch besseren Auswahl der Spender durch die Bestimmung weiterer Gewebemerkmale über die HLA hinaus sowie in der Kontrolle von GvHD und Infektionen. „Wir brauchen neue Immunsuppressiva, die selektiv die Graft-versus-Host-Disease unterdrücken“, erklärt Bornhäuser, „nicht aber die Abwehr gegen Krankheitserreger verhindern.“

Transplantation eigener Stammzellen

Dank immer wirksamerer Chemotherapeutika kann heute oftmals ganz auf eine Stammzelltransplantation verzichtet werden. Sie ist jedoch eine sinnvolle Option, wenn die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls oder Rezidivs hoch ist. Dies lässt sich heute schon vor Beginn einer Chemotherapie abschätzen: „Wir können durch eine Genanalyse vorhersagen, wie groß das Risiko ist, dass eine konventionelle Chemotherapie versagt“, berichtet Bornhäuser, „und den Patienten dann eine Hochdosis-Chemotherapie empfehlen.“

Ist das Knochenmark vom Krebs nicht betroffen, können Blutkrebspatienten auch ihre eigenen Stammzellen einsetzen. Diese werden dann für die Dauer von Chemo- und Strahlentherapie tiefgefroren. Diese Form der Transplantation wird als autologe, also patienteneigene Transplantation bezeichnet. Sie kommt bei Lymphomen in Betracht, einer weiteren Blutkrebsart, bei der reifere weiße Blutzellen im Lymphsystem entartet sind. Allerdings birgt eine autologe Transplantation immer die Gefahr, dass das Transplantat nicht ausschließlich aus gesunden Stammzellen besteht. „Bei einer autologen Stammzelltransplantation besteht immer das Restrisiko, dass auch Krebszellen zurück übertragen werden“, erläutert Bornhäuser.

Eine alternative Quelle von Stammzellen haben Forscher in den vergangenen Jahren entdeckt: das Blut aus der abgenabelten Nabelschnur eines Neugeborenen. Darin sind Stammzellen, aber kaum reifere Immunzellen enthalten. So ist die Gefahr geringer, dass das Transplantat den Körper des Empfängers angreift und sich eine GvHD entwickelt. Weltweit stehen bereits rund 500.000 Nabelschnurtransplantate in öffentlichen Nabelschnurbanken zur Verfügung. Der Nachteil: Die Menge an Nabelschnurblut reicht meist nur für eine Transplantation bei einem Kind aus. Derzeit werden Methoden entwickelt, mit denen sich mehrere Transplantate gemeinsam verwenden oder die Stammzellen aus einem Nabelschnurtransplantat in Zellkultur vermehren lassen.



Stammzellen aus Nabelschnurblut können in flüssigem Stickstoff tiefgefroren werden. In der Deutschen Nabelschnurblutbank stehen bereits etwa 5.000 Nabelschnurblutspenden zur Verfügung.

Erschöpft, müde und ausgelaugt – die Fatigue

Nebenwirkungen sind bei einer effektiven Krebstherapie oftmals unvermeidbar. Körperliche Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen werden meist erkannt und behandelt. Doch häufig leiden die Patienten nicht nur körperlich, sondern auch seelisch, und eine tiefsitzende Erschöpfung, die Fatigue, wird selbst zur Krankheit.

Eine Krebstherapie bringt die Betroffenen nicht selten an ihre körperlichen Grenzen. Sie zielt zwar darauf ab, die Tumorzellen zu vernichten, immer gehen aber auch gesunde Körperzellen zu Grunde, was massive Nebenwirkungen nach sich ziehen kann. Bei einer Chemotherapie greifen die Zytostatika meist alle Zellen an, die sich häufig teilen. Das sind aber nicht nur die Tumorzellen, sondern auch Zellen aller Gewebe, die sich im Körper schnell erneuern müssen, also zum Beispiel blutbildende Zellen im Knochenmark, Schleimhautzellen in Mund, Magen und Darm und die Zellen der Haarwurzel. Zu den akuten Beschwerden während einer Chemotherapie gehören etwa Übelkeit, Erbrechen, Fieber und eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen. Diese Nebenwirkungen sind für den Arzt und Patienten offensichtlich, und können gezielt und effektiv mit Medikamenten behandelt werden.

Anders dagegen ist es bei der Fatigue: Müdigkeit, Schwere und Lustlosigkeit werden als deutsche Entsprechungen diesem französischen Begriff nicht ganz gerecht. Denn gemeint ist eine extreme und tiefsitzende Erschöpfung, wie sie von Krebspatienten während und sogar Wochen oder Monate nach einer Therapie beschrieben wird. Dabei ist nicht nur der Körper betroffen, auch die Seele leidet: Die Patienten fühlen sich auch emotional ausgelaugt.

Nicht jeder zeigt diese Symptome, aber 60 bis 80 Prozent der Tumorpatienten leiden an einer Fatigue, wie Studien mit standardisierten Fragebögen zur Lebensqualität ergeben haben. „Dennoch wird die Bedeutung der Erkrankung oft von Patienten und Ärzten verkannt“, betont Privatdozent Dr. Jens Ulrich Rüffer, Vorsitzender der Deutschen Fatigue Gesellschaft. „Es ist nicht immer leicht zu erkennen, wann eine normale Reaktion auf eine Krebserkrankung selbst zur Krankheit wird. Deshalb müssen die Betroffenen wissen, dass eine extreme Erschöpfung nicht üblich ist.“



Die Ursachen des Syndroms sind weitgehend ungeklärt, zweifellos aber spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Der Schock der Diagnose, aber auch die Geschwulst selbst können eine Fatigue bewirken. So kann zum Beispiel – besonders bei Magen-Darm-Tumoren – eine Fatigue durch starken Gewichtsverlust, aber auch durch eine von Appetitlosigkeit, Übelkeit und Durchfall bedingte Mangelernährung oder Stoffwechselstörung entstehen. Werden die Krebspatienten mit einer Chemotherapie, Bestrahlung oder Operation behandelt, verstärkt sich die negative Entwicklung zusätzlich. Eine häufige Folge einer Tumorbehandlung und die wichtigste Ursache der akuten Fatigue ist eine Blutarmut, die Anämie. Ihr kann zum Beispiel durch Bluttransfusionen entgegengewirkt werden.

Oft wird aus einer akuten Fatigue eine chronische Erkrankung. Einige Tumorpatienten müssen dauerhaft mit den massiven Auswirkungen einer Fatigue leben, sie bleiben selbst nach einer Heilung arbeitsunfähig und finden nicht mehr in ihr normales Leben zurück. Bis heute ist unbekannt, welche Patienten hierfür besonders gefährdet sind. „Dabei kann Fatigue therapiert werden, auch wenn eine vollständige Besserung nicht immer möglich ist und viele Ärzte nicht gut Bescheid wissen“, berichtet Rüffer. „Zwei Komponenten der Behandlung wirken sich akut und langfristig positiv aus: der Sport, also körperliche Aktivität, und eine psychoonkologische Betreuung“ (siehe S. 24: *Sport auf Rezept* und S. 55: *Stärkung für die Seele*).

Wehrhafte Tumoren

Nicht immer schlägt eine Chemotherapie an – denn zuweilen sind Tumoren resistent gegen die Zellgifte. Forscher erkunden die molekularen Ursachen für die Resistenz von Krebszellen und finden so neue Ansatzpunkte für Therapien.

Die Zellgifte einer Chemotherapie sind hochwirksam – bei einigen Krebspatienten zeigen sie dennoch keinen Effekt. In besonders dichten Tumoren beispielsweise können die Zytostatika nicht immer bis zu allen Krebszellen vordringen. Doch auch wenn die Medikamente ihr Ziel erreichen, treffen sie zum Teil auf Gegenwehr: Immer wieder kommt es vor, dass Krebszellen nicht mehr auf ein Chemotherapeutikum ansprechen und resistent werden – bei Hodenkrebs ist beispielsweise jeder fünfte Patient betroffen.

Wissenschaftler versuchen daher aufzuklären, mit welchen molekularen Tricks die Krebszellen den Zellgiften entgehen. Forscher der Ludwig-Maximilians-Universität München konnten zum Beispiel eine Abwehrmaßnahme von Krebszellen gegen den Wirkstoff Cisplatin nachweisen, der unter anderem bei der Behandlung von Hoden-, Lungen-, Eierstock- und Harnblasenkrebs eingesetzt wird. Cisplatin reagiert mit der DNA in der Tumorzelle. Es entstehen Verknüpfungen innerhalb eines DNA-Stranges und zwischen benachbarten DNA-Strängen. Als Folge werden spezielle Enzyme, die DNA-Polymerasen, die das genetische Material während der Zellteilung verdoppeln, an ihrer Arbeit gehindert. Die Tumorzelle kann sich nicht mehr teilen und stirbt – wenn sie keine Resistenz gegen Cisplatin entwickelt.

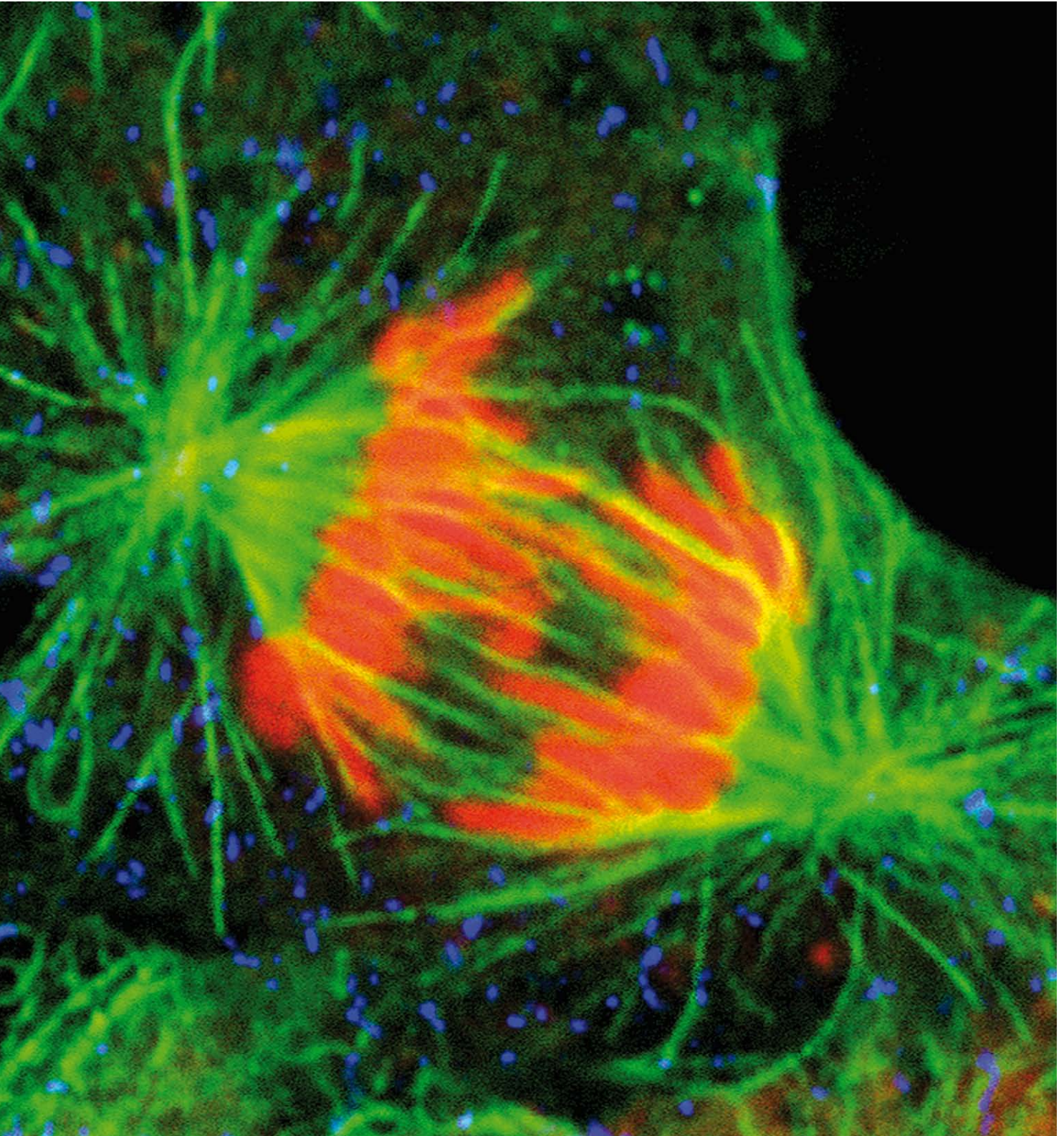
„Wir konnten aufklären, dass Tumorzellen eine spezielle DNA-Polymerase nutzen, die in gesunden Zellen recht selten aktiv ist“, berichtet Professor Karl-Peter Hopfner, einer der Leiter des Münchener Forschungsprojekts. Gesunde Zellen bilden dieses spezielle Enzym, genannt Eta, erst, wenn sie besonderen Stressfaktoren, wie zum Beispiel einer intensiven Sonneneinstrahlung, ausgesetzt sind. Denn auch UV-Licht führt zur Verknüpfung von DNA-Bausteinen. In Krebszellen wie auch in UV-geschädigten Zellen geht die DNA-Polymerase Eta über diese DNA-Komplexe hinweg: Die DNA-Verdopplung und die Zellteilung gelingen. Deshalb

sind diese Krebszellen resistent gegen Cisplatin. „Unsere Daten könnten bei der Entwicklung wirksamerer Chemotherapeutika helfen“, sagt Hopfner. „Möglicherweise genügen schon leichte Veränderungen am Cisplatin-Molekül und an ähnlich wirkenden Medikamenten, um alle DNA-Polymerasen zu blockieren.“

Andere Chemotherapeutika wirken zu einem späteren Zeitpunkt der Zellteilung. Dann ordnen sich die bereits verdoppelten DNA-Moleküle in der Mitte der Zelle an, bevor feine Fäden, die so genannte Spindel, je einen Satz der DNA-Moleküle an die Enden der Zelle ziehen. Chemotherapeutische Gifte wie Paclitaxel zerstören diese Spindel. Sie verhindern so die richtige Verteilung der DNA-Moleküle und bewirken, dass die Zelle eine Art Notausschalter betätigt und ihr Selbstzerstörungsprogramm, die Apoptose, startet.

Mit diesem Notausschalter, dem Spindel-Checkpoint, haben sich Forscherinnen und Forscher intensiv beschäftigt: „Tumorzellen sind oft resistent gegen Chemotherapeutika, weil ihr Spindel-Checkpoint nur noch eingeschränkt funktioniert“, erklärt Professor Dr. Holger Bastians von der Georg-August Universität Göttingen. Denn ein fehlerhafter Spindel-Checkpoint kann das Notaussignal, das die Apoptose auslöst, nicht mehr korrekt übermitteln. Daher können Spindelgifte wie Paclitaxel ihre Wirkung nicht entfalten und die Tumorzellen überleben.

Die Lösung zur Bekämpfung dieser resistenten Tumorzellen liegt im kompletten Ausschalten des Spindel-Checkpoints. Das nämlich führt immer zur Aktivierung des Selbstzerstörungsprogramms. Genau dies bewirkt eine Substanz, die Bastian's Arbeitsgruppe entdeckt hat. Der Stoff hat somit das Potenzial, die Resistenz von Tumoren gegen Spindelgifte zu brechen. „Das könnte ein Ansatzpunkt für ein ganz neues Therapiekonzept sein“, so Bastians.



Zellteilung (Mitose) unter dem Fluoreszenzmikroskop. Die verdoppelten DNA-Moleküle (rot) werden während der Zellteilung von den Spindelfäden (grün) getrennt. Einige Chemotherapeutika zerstören die Spindel und verhindern so die Vermehrung von Krebszellen.

Der lange Weg vom Wirkstoff zum Medikament

Von viel versprechenden neuen Substanzen für die Krebstherapie ist in den Medien oft die Rede. Aber nur wenige dieser Hoffnungsträger schaffen es tatsächlich vom Labor bis in den klinischen Alltag. Es ist ein langer Weg mit zahlreichen Prüfungen, bis ein Wirkstoff als Medikament zugelassen wird.

Der Wirkstoff Bevacizumab gehört zu denen, die es geschafft haben. Dieser Antikörper ist der erste Vertreter einer neuen Gruppe von Medikamenten, die auf einen biologischen Schwachpunkt von Tumoren zielen: ihre Versorgung durch Blutgefäße. Werden Geschwulste nämlich größer als zwei Zentimeter, so vermutete bereits 1971 der amerikanische Mediziner Judah Folkman, senden Tumoren einen Lockstoff zur Bildung neuer Blutgefäße aus. So sichern die Tumoren ihre Versorgung mit Nährstoffen (siehe S. 57: *Vormarsch der Spezialisten*).

Erst 17 Jahre später bestätigte der Molekularbiologe Napoleone Ferrara diese Theorie und isolierte aus Mausgewebe einen Wachstumsfaktor, der neue Adern sprießen lässt: den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Blockierte Ferrara in krebserkrankten Mäusen dieses Molekül mit einem Gemisch aus Antikörpern, schrumpften die Tumoren.

Anfang der 90er Jahre forschte Ferrara in den Laboratorien eines US-amerikanischen Biotechnologie-Unternehmens. Dort begann ein letztlich 16 Jahre langer Countdown vieler Entwicklungsschritte. Doch ob die ersten Erfolge im Reagenzglas je zu einem zugelassenen Medikament führen würden, war lange ungewiss.

1993, Entwicklung des Medikaments:

Zunächst musste das von Ferrara bei den Mäusen eingesetzte Antikörper-Gemisch durch einen einzelnen Antikörper ersetzt werden, der in gleichbleibender Qualität und in beliebigen Mengen hergestellt werden kann. Ferrara nutzte dazu ein Verfahren, das neun Jahre zuvor mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden war: die Herstellung monoklonaler Antikörper. Der Wissenschaftler spritzte einer Maus menschliches VEGF. Deren Immunzellen bildeten daraufhin Antikörper gegen VEGF. Ferrara isolierte die Immunzellen der Maus und ließ sie mit bestimmten krebsähnlichen, sich unaufhörlich teilenden Zellen fusionieren.



Die Fusionszellen werden Hybridome genannt, das Wort Hybrid stammt aus dem Griechischen und bedeutet Gemisch. Hybridome haben die Fähigkeit, unbegrenzt zu wachsen und somit dauerhaft Antikörper herzustellen. Diese Antikörper heißen monoklonal, weil sie von einer einzigen Immunzelle abstammen und daher alle identisch sind. Aus mehr als 100 solcher Hybridomzellen suchte Ferrara nun diejenige heraus, deren Antikörper am besten das VEGF-Molekül erkennt und blockiert. Drei Jahre später war Ferraras Testsieger ermittelt, der Antikörper erhielt den Namen A4.6.1.

1996, präklinische Forschung:

In Tierversuchen bewährte sich A4.6.1: Wurde der Antikörper Mäusen gespritzt, denen zuvor ein menschlicher Tumor implantiert worden war, stoppte oder verlangsamte sich das Krebswachstum. Außerdem zogen sich die Blutgefäße aus dem Tumor zurück.

Noch war A4.6.1 aber für den Einsatz bei Patienten ungeeignet, schließlich handelte es sich um einen von einer Mauszelle hergestellten Antikörper. Die Immunabwehr des menschlichen Körpers würde den Antikörper als fremd erkennen und angreifen. Deshalb verwandelten Gentechniker den Antikörper in eine Art trojanisches Pferd. Sie tauschten in den Hybridomzellen große Teile des Maus-Gens, das für die Produktion des Anti-

körpers verantwortlich ist, gegen die menschliche Variante aus. Diese neuen Hybridomzellen stellen jetzt einen „humanisierten“ Antikörper her. Er erhielt den Namen Bevacizumab. Dabei steht die Silbe „-zu-“ für humanized, also humanisiert oder vermenschlicht, und die Endung „-mab“ für monoclonal antibody, also monoklonaler Antikörper.

Anschließend wurden verschiedene Dosierungen des neuen Antikörpers in Mäusen getestet: Wie hoch muss Bevacizumab dosiert werden, um wirksam zu sein? Welche Mengen tolerieren die Tiere? Schließlich war alles bereit für die erste Gabe von Bevacizumab an einen Krebspatienten.

1997, klinische Forschung, Phase I:

Wenn ein neuer Wirkstoff erstmals von einem Menschen eingenommen wird, stehen vor allem die Sicherheit und Verträglichkeit im Vordergrund. Bei verschiedenen Dosierungen wird vor allem auf mögliche Nebenwirkungen geachtet und untersucht, in welcher Zeit der Körper die Substanz wieder abbaut.

Bevacizumab wurde in zwei Phase-I-Studien mit insgesamt 37 Patienten getestet, die unter verschiedenen fortgeschrittenen, metastasierten Tumoren litten. An der ersten Studie konnten Patienten teilnehmen, für deren Krebserkrankung es keine Standardtherapie gab; in der zweiten Studie erhielten Patienten Bevacizumab zusätzlich zu ihrer Chemotherapie. Das Ergebnis: Die häufigsten Nebenwirkungen von Bevacizumab, Blutdrucker-

höhung, Fieber und Kopfschmerzen, waren akzeptabel – gleichzeitig wurde bei einigen Patienten das Tumorwachstum aufgehalten.

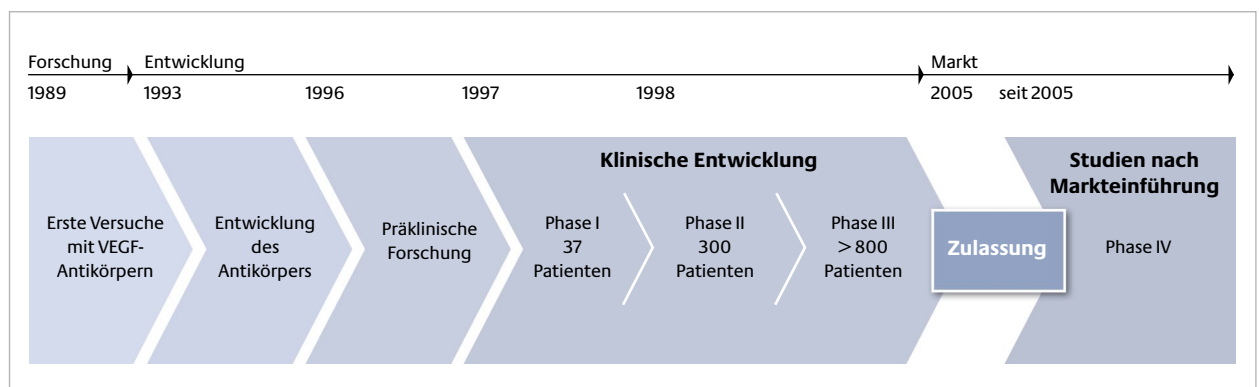
1998, klinische Forschung, Phasen II und III:

Wenn geklärt ist, dass ein Medikament in der verabreichten Dosis beim Menschen keine schweren Nebenwirkungen verursacht, beginnen die beiden aufwändigsten Teststufen der klinischen Forschung: die Phase-II- und Phase-III-Studien. An größeren Gruppen von Patienten muss die Substanz dabei ihre Wirksamkeit im Kampf gegen den Krebs unter Beweis stellen.

Für Bevacizumab wurden zwei Phase-II-Studien in den USA gestartet, in denen 100 beziehungsweise 200 Patienten der Antikörper verabreicht wurde. Im Gegensatz zu den Studien der Phase I wurden hier nur Patienten mit metastasiertem Darmkrebs aufgenommen. Sie wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt, also randomisiert: Die eine Patientengruppe erhielt – zusätzlich zu ihrer Chemotherapie – Bevacizumab, die zweite Gruppe stattdessen ein Scheinmedikament, also ein Placebo-Präparat.

Parallel startete eine ebenfalls randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. An dieser Studie nahmen schließlich mehr als 800 Patienten mit metastasiertem Darmkrebs in 164 Krankenhäusern in den USA, Australien und Neuseeland teil.

Phasen der Entwicklung des Krebsmedikaments Bevacizumab



Zahlreiche Entwicklungsschritte über mehr als 16 Jahre waren notwendig, bis das Medikament Bevacizumab zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Darmkrebs zugelassen wurde.

In vier Schritten vom Wirkstoff zum Krebsmedikament

Vor seiner Zulassung als Krebsmedikament muss eine Substanz in vier Phasen ihre hohe Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis stellen.

Präklinik

In biochemischen Tests, an Zellkulturen und Tumoren in Tieren, muss eine Substanz eine Wirkung zeigen. Dosisgrenzen und Verstoffwechselung der Substanz werden im Tiermodell untersucht.

Phase I

Verträglichkeit und Dosisgrenzen werden an freiwilligen Patienten untersucht, die an verschiedenen, fortgeschrittenen Krebsarten leiden.

Phase II

Die medizinische Wirksamkeit und Verträglichkeit werden in verschiedenen Dosierungen bei Patienten mit nur einer Krebsart im gleichen Krankheitsstadium überprüft.

Phase III

Vor der Zulassung muss die Wirksamkeit des Medikaments bei einer großen Patientengruppe nachgewiesen werden. Wenn möglich, wird der neue Wirkstoff im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie getestet.

Die Ergebnisse der drei Studien waren eindeutig: Der Antikörper wirkt. Bevacizumab verlängerte in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie die Überlebenszeit der Patienten. Der Zeitpunkt, zu dem die Hälfte der Patienten noch lebte, lag für Patienten, die Bevacizumab einnahmen, bei 20 Monaten, für Patienten ohne Bevacizumab bei 15 Monaten. Außerdem verlängerte Bevacizumab den Zeitraum, bis der Tumor nach Abschluss der Therapie erneut begann zu wachsen, von sechs auf zehn Monate.

Auf Basis dieser Ergebnisse ließen die Arzneimittelbehörden den Wirkstoff Ende 2004 in den USA und im Jahr 2005 in Deutschland und Europa zur Behandlung des metastasierten Darmkrebs zu – Bevacizumab erhielt den Handelsnamen Avastin.

Seit 2005, klinische Forschung, Phase IV:

Aber auch nach der Zulassung geht die Forschung weiter. Die klinische Phase-IV-Forschung umfasst sämtliche Studien nach der Markteinführung eines Medikamentes. Dazu gehören oft aufwändige Untersuchungen mit großen Patientengruppen. Mit derart großen Studien können seltene, aber relevante Nebenwirkungen erfasst werden. Zudem muss ein Medikament nach seiner Zulassung beweisen, dass es auch außerhalb von Studien unter alltäglichen Behandlungsbedingungen gleich sicher und wirksam ist.

Mehrere große Phase-IV-Studien wurden mittlerweile auch für Bevacizumab durchgeführt. Hinweise auf seltene, aber gefährliche Nebenwirkungen ergeben sich aber nicht nur aus diesen Studien. Ärztinnen und Ärzte sind weltweit dazu verpflichtet, mögliche Nebenwirkungen eines Medikaments an die zuständigen Behörden weiterzuleiten. Für Bevacizumab zeigte sich dabei, dass bei wenigen Patienten Herzerkrankungen und Durchbrüche der Magen- oder Darmwand auftreten können, die zum Abbruch der Therapie führten.

Nach der Zulassung von Bevacizumab für die Behandlung von metastasiertem Darmkrebs wurde und wird der Antikörper jetzt in Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit weiteren Krebsarten, zum Beispiel mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und in Kombination mit anderen Chemotherapien untersucht. Neben der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Dickdarm beziehungsweise Enddarmkrebs ist Bevacizumab inzwischen auch für fortgeschrittene Stadien von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und Nierenkrebs zugelassen. Aber diese Zulassungen können sich – je nach Datenlage – ändern: So hat Ende 2011 die amerikanische Arzneibehörde FDA die Zulassung von Bevacizumab zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zurückgezogen.

Kommt der Fortschritt im Alltag an?

Die beste neue Therapie nützt nichts, wenn sie nicht bei den Patientinnen und Patienten ankommt. Deutschland braucht dringend mehr Versorgungsforschung, fordern deshalb Experten.

Es gibt eine detaillierte, 300 Seiten starke Anleitung, die Ärzten Schritt für Schritt darlegt, wie Patientinnen mit Brustkrebs richtig behandelt werden: Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“. Doch ob die Empfehlungen der Leitlinie wirklich umgesetzt werden, das weiß Professor Rolf Kreienberg, unter dessen Federführung die Leitlinie entstanden ist, nicht. Die Leitlinie beschreibt zum Beispiel, wann ein Tumor klein genug ist, damit „brusterhaltend“ operiert werden kann, in welchen Fällen eine Chemotherapie und wann eine Strahlentherapie sinnvoll ist.

Die Leitlinie der höchsten Qualitätsstufe „S3“ wurde 2004 publiziert und im Jahr 2008 aktualisiert. Sie fasst den neusten Stand der medizinischen Forschung zusammen und gibt eine Behandlungsempfehlung für Ärzte. Zwei Dutzend Expertengruppen waren an der Erstellung der Leitlinie beteiligt, sie wird regelmäßig aktualisiert, einzelne Module bekommen sogar laufend ein Update. „Doch wie viele Ärzte die Leitlinie nun wirklich nutzen, das wissen wir nicht“, bedauert Kreienberg, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Ulm. „Wir haben dazu keine Daten.“

An dieser Stelle kommt die Versorgungsforschung ins Spiel. Diese erst wenige Jahre alte Disziplin prüft – vereinfacht gesagt –, ob der medizinische Fortschritt auch wirklich im klinischen Alltag umgesetzt wird und bei den Patientinnen und Patienten ankommt. Beim Thema Brustkrebs wird zum Beispiel den Fragen nachgegangen, wie viele Patientinnen nach genau welcher Behandlung die Krankheit fünf oder zehn Jahre überleben und ob es Unterschiede in ihrer Versorgung je nach Ort des Behandlungszentrums gibt.

Kreienberg ist Leiter eines Forschungsverbundes, der sich zum Ziel gesetzt hat, die Behandlungsergebnisse von rund 7.000 Patientinnen mit Brustkrebs in einer Langzeiterhebung auszuwerten. Dabei protokollierten die Forscher penibel, wo Ärzte exakt nach der Leitlinie gearbeitet hatten



und wo nicht. „Ein Grund für eine nicht leitlinienkonforme Therapie kann sein, dass Ärzte Fehler machen, aber auch, dass eine Patientin die vorgegebene Behandlung nicht möchte“, erläutert der Gynäkologe. Das Fazit der Studie mit dem Namen „Die Qualität der Brustkrebversorgung unter evidenz-basierten Leitlinien“ ist eindeutig: Wird bei der Behandlung von Brustkrebspatientinnen von den Leitlinien abgewichen, verschlechtern sich die Überlebensaussichten der erkrankten Frauen.

Nur in einer Erhebung wie dieser gelingt es, auch die Daten der nachbehandelnden Arztpraxen zu erfassen. Meist endet hierzulande jenseits der Pforte des Krankenhauses jede genaue Statistik. Viele Krebsregister, deren Aufgabe es ist, Informationen zu Krebserkrankungen zu erfassen, zu speichern und zu interpretieren, erfahren bestenfalls etwas über den Ausbruch einer Krankheit und die Sterbefälle, nichts aber über die Behandlungswege. Kreienberg: „Damit fehlt uns in Deutschland ein entscheidender Datenpool, um die Qualität der Behandlung zu verbessern. Im internationalen Vergleich sind wir in dieser Hinsicht leider Schlusslicht.“

So wichtig wie neue Medikamente

Um die Lebenserwartung von Krebspatienten zu verbessern, sei die Versorgungsforschung derzeit vermutlich ebenso wichtig wie die Erarbeitung neuer Therapieverfahren, sagt Kreienberg. „Es nützt nichts, wenn wir einerseits in der Forschung

mit viel Geld neue Medikamente und Verfahren entwickeln – und wir andererseits das Gros der Ergebnisse womöglich gar nicht in der Praxis umsetzen.“

Auf der Suche nach der optimalen Therapie von bestimmten Krebserkrankungen sind auch drei der insgesamt 17 bundesdeutschen Kompetenznetze in der Medizin. Diese vom Bundesforschungsministerium seit 1999 geförderten Forschungsverbünde führen eigene Therapie-Optimierungsstudien durch, ihre Themen sind „Akute und Chronische Leukämien“, „Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ sowie „Maligne Lymphome“. Allein über das Kompetenznetz Maligne Lymphome laufen derzeit bundesweit 60 Therapie-Optimierungsstudien mit über 10.000 Patienten in mehr als 650 Behandlungszentren. Der international renommierte Verbund hat durch mehrere Generationen solcher Studien entscheidend dazu beigetragen, dass die Heilungsaussichten bei vielen Lymphomerkrankungen heute bei bis zu 90 Prozent liegen. In diesen Studien werden vor allem Kombinationen von Medikamenten erprobt, die oftmals von verschiedenen Herstellern stammen.

Hierbei sind die Kompetenznetze in der Wahl der Präparate freier als pharmazeutische Unternehmen. Denn diese führen normalerweise nur Zulassungsstudien durch, die zunächst darauf ausgelegt sind, die Wirkung einer neuen Substanz zu zeigen. Bei Kombinationsstudien mit mehreren Medikamenten greifen die Unternehmen aus ökonomischen Gründen überwiegend auf Medikamente aus der eigenen Produktion zurück.

Therapien vergleichen spart Geld

Der ehemalige Leiter des Kölner Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und Dozent am Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität Köln, Professor Peter Sawicki, sieht in den Therapie-Optimierungsstudien der Kompetenznetze ein Modell für die gesamte Therapielandschaft. „Wenn wir nur einen Bruchteil des Geldes im Gesundheitswesen in Studien stecken, die stärker den konkreten Stellenwert von Therapieverfahren und Medikamenten vergleichen und prüfen, könnte das Gesundheitswesen Milliarden sparen.“

Wenn es nach der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) geht, werden Patienten in Zukunft für die Behandlung mitunter etwas weiter anreisen müssen – zum Vorteil der Behandlungsqualität, so hoffen Experten. Große Zentren, die auf die Therapie einer bestimmten Krebsform spezialisiert sind, sollten die Basis der Versorgungslandschaft in der Krebstherapie sein, wünscht sich die DKG. Denn diese Zentren sollen Behandlungen gemäß der Leitlinien garantieren. Ende 2011 waren beispielsweise bereits mehr als 260 Brustkrebszentren, 230 Darmkrebszentren und mehr als 70 Prostatazentren vom DKG-Dienstleister OncoScout nach einem Forderungskatalog der DKG und der Deutschen Senologischen Gesellschaft zertifiziert. Als Onkologische Zentren (Cancer Center) dürfen sich in Zukunft nur Kliniken bezeichnen, die Krebs in gleich mehreren Organen behandeln und eine komplette Infrastruktur von Radiologie und Pathologie bis hin zum Studienmanagement unterhalten. Comprehensive Cancer Center sind in der Regel Universitätskliniken, die zusätzlich die Krebserkrankungen molekularbiologisch erforschen. Alle neuen Erkenntnisse sollen Experten dabei laufend in die Aktualisierung von Leitlinien einspeisen. „Eine Therapie strikt nach Leitlinien ist auf jeden Fall in allen Zentren Voraussetzung, sonst riskieren sie ihr Zertifikat“, erklärt Kreienberg. Durch die Rückkopplung soll zugleich ein lernendes Versorgungssystem entstehen, eins, das sich aufgrund von Fehleranalysen laufend verbessert.



Mit dem Krebs leben





Zurück in den Alltag



Für viele Krebspatienten ist die Angst ein ständiger Begleiter. Auch wer als krebsfrei entlassen wird, ist oftmals noch für Jahre oder sogar ein Leben lang Patient. Denn es besteht die Gefahr, dass sich – auch nach einer abgeschlossenen Therapie – erneut ein Tumor bildet oder die Behandlung nicht alle Tochtergeschwulste vollständig vernichtet hat.

Die Forschungsergebnisse der vergangenen Jahre haben unser Verständnis über die Entstehung, Diagnostik, Prävention und Therapie von Krebserkrankungen stetig erweitert. Auch wenn Medizinerinnen und Mediziner bei Krebspatienten ungern von einer „Heilung“ sprechen, lassen sich heutzutage viele Krebserkrankungen durch moderne Therapien in Schach halten. So können Krebserkrankungen in ihrem Verlauf einer chronischen Erkrankung ähneln. Diese Tatsache konfrontiert die Ärzte und Patienten mit neuen Problemen: Denn auch wenn eine Krebserkrankung als therapiert



angesehen wird, geht die Arbeit weiter. Der Krebs begleitet die Betroffenen oftmals ein Leben lang und bedarf gezielter Nachsorge und psychischer Begleitung. Viele Krebspatienten leiden nach einer Therapie an Erschöpfung oder Angststörungen.

Wenn sie in den Alltag zurückkehren, müssen Krebspatienten lernen, mit den Folgen ihrer Krankheit zu leben. Abhängig von der Lage des Tumors und von der Krebsart können alleine schon die körperlichen Auswirkungen gravierend sein, wenn etwa der Kehlkopf mit den Stimmbändern oder die Insulin- und Verdauungsenzyme-produzierende Bauchspeicheldrüse entfernt werden mussten. Als Folge von Prostata-, Hoden- oder Gebärmutterhalskrebs ist häufig die Sexualität eingeschränkt.

Eine aggressive und hoch dosierte Krebstherapie kann zusätzlich zur Vernichtung des Tumors noch weitere Folgen haben: Ein eventueller Kinderwunsch muss zumindest auf Jahre zurückgestellt oder ganz aufgegeben werden, da starke

Chemotherapien die Fertilität beeinträchtigen und die Keimzellen schädigen können. Denn oftmals können neben den Tumorzellen auch gesunde Zellen durch die Behandlungsmethoden verändert werden. Schließlich eliminieren sowohl eine Chemotherapie als auch eine Bestrahlung die Tumorzellen durch massive Schädigungen des Erbguts. Je effektiver die Tumorzellen abgetötet werden, desto höher ist deshalb das Risiko, während der Therapie auch gesunde Zellen zu schädigen. So können vormals gesunde Zellen nach einer Krebstherapie genetische Defekte davontragen und – unter Umständen erst Jahre später – Sekundärtumoren verursachen. „Das Risiko von Sekundärtumoren nach einer Krebsbehandlung ist gegeben, und die Patienten müssen davon wissen – auch wenn wir ihnen deshalb nicht zu einer anderen Therapie raten würden“, berichtet Professor Thomas Herrmann, ehemaliger Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Technischen Universität Dresden.

Zur Vermeidung von derartigen Sekundärtumoren versuchen Forscherinnen und Forscher in Zukunft einen Beitrag zu leisten, zum Beispiel durch die Weiterentwicklung von individualisierten Krebstherapien. Diese Therapien sind genau auf die molekulare Beschaffenheit von Tumorzellen zugeschnitten, die sich von Patient zu Patient unterscheiden. Mit solchen individualisierten Therapien könnten Tumorzellen ganz gezielt vernichtet und unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden.

Spuren in der Seele

„Gerade als ich dachte, nun geht das Leben ganz normal weiter, bin ich in ein Loch gefallen“, erzählt die Brustkrebspatientin Debbie Enbrecht einem Fernsehteam, als sie auf die Zeit nach ihrer Therapie zurückblickt. „Während der Behandlung konzentriert man sich stark auf seinen Körper. Die psychische Seite meldet sich oft erst danach.“ Denn Krebspatienten müssen nicht nur ihre körperlichen Traumata verarbeiten. Die Konfrontation mit dem drohenden Verlust von Familie und Freunden, von Selbstkontrolle und Selbstbestimmtheit, die Erfahrung von Schmerzen und Todesangst hinterlassen oftmals auch tiefe Spuren in ihrer Seele. „In früheren Gesellschaften konnte der Tod jeden jederzeit treffen“, hält der Soziologe Professor Klaus Feldmann von der Universität Hannover fest. „In

modernen Gesellschaften dagegen besteht für die meisten Menschen eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie erst nach einem relativ langen Leben eines ‚natürlichen‘ Todes sterben.“ Eine Krebserkrankung entzieht den Menschen diese vermeidliche „Kontrollierbarkeit des Todes“ und wird als schockartige und existenzielle Bedrohung erlebt – besonders in der modernen Gesellschaft, die Gefahren durch Schwangerschaft und Geburt, durch hohe Säuglingssterblichkeit und Infektionskrankheiten weitgehend überwunden hat.

Ob eine Krebstherapie wirklich erfolgreich war, kann immer erst die Zeit zeigen. Für die Patienten bedeutet dies: Die Angst vor einem Rückfall wird für viele zum ständigen Begleiter. „Vertrauen wie früher werde ich in meinen Körper wahrscheinlich nie wieder haben“, sagt Debbie Enbrecht. „Immer wenn ich etwas in mir bemerke, denke ich reflexartig: Sind das Metastasen?“

Wie es zu einem Rückfall oder Rezidiv kommt, obwohl eine vorherige Therapie anscheinend gut angeschlagen hat, wird intensiv erforscht. Ausgangspunkt für ein Rezidiv können einzelne Krebszellen sein, die sich vom Tumor ablösen, über den Körper verteilen und den Ursprung neuer Tumoren bilden. Professor Christoph Klein von der Abteilung für Onkogenomik am Klinikum der Universität Regensburg hat beobachtet: „Diese Zellen streuen sehr früh in der Entwicklung des Tumors und stehen für ein hohes Risiko der betroffenen Patienten, Metastasen und Rezidive zu entwickeln.“ Klein vermutet, es könne sich um eine erst in jüngster Zeit entdeckte Gruppe von Zellen eines Tumors handeln: die Tumor-Stammzellen. Diese Zellen teilen sich verhältnismäßig langsam und besitzen offenbar effektive Mechanismen der Entgiftung, so dass sie von den Zellgiften der Chemotherapien nur schwer vernichtet werden können (*siehe S. 57: Vormarsch der Spezialisten*).

Gemeinsam gegen die Angst

Krebs bleibt für die meisten Patientinnen und Patienten lebenslang ein Thema, auch wenn die Behandlung abgeschossen ist. Eine Selbsthilfegruppe kann über die größten Schwierigkeiten hinweghelfen – nicht nur während der Behandlung, auch in der Zeit danach.

Eigentlich ist alles überstanden. Für die Familie und die Freunde tritt der Alltag wieder ein. Die Betroffenen aber beschäftigt der Krebs noch lange. „Als ich für alle wieder gesund war, bin ich in ein großes Loch gefallen“, erzählt Renate Pech. Vor fünf Jahren stand die heute 58-jährige völlig fassungslos vor der Diagnose Brustkrebs: „Ich habe Rotz und Wasser geheult“, erinnert sich die ehemalige Postangestellte. Dann folgten Operation, Rehabilitation, Chemo- und am Ende noch eine gegen den Tumor gerichtete Hormontherapie. „Kein Arzt sagt dir danach, dass du geheilt bist. Solange ich aber etwas tun konnte, mich informiert habe und bei der Behandlung aktiv mitmachen konnte, kam ich gegen die Angst an und fühlte mich sicher“, erzählt Renate Pech.

Ruth Feller nickt: „Manchmal kommt die Angst wieder hoch, obwohl man das Gefühl hat, alles getan zu haben.“ Vor drei Jahren wurde bei ihr ein Tumor entdeckt. Nach der Operation bestand sie auf einer Chemotherapie – „um ganz sicher zu sein.“ „Heute mache ich genauso weiter wie davor und bin im alten Fahrwasser: Mit einem vierjährigen Kind ist es schwierig, sich weiter Auszeiten mit Entspannungsübungen zu gönnen“, bedauert die Innenarchitektin. „Doch ich habe gelernt, ‚Nein‘ zu sagen und meinen stressigen Job gekündigt. Jetzt bin ich selbstständig und einen riesigen Schritt weiter.“

Auch für Helga Grünwidl hat sich seit ihrer Diagnose vor fünf Jahren viel geändert: „Die Krankheit begleitet einen lebenslang“, fasst die 51-Jährige die Situation nach ihrer Operation mit Brustamputation und -aufbau und einer Hormontherapie zusammen: „Auch Jahre danach geht man jeden Schritt immer wieder durch. Man überlegt, ob man



Gemeinsame Aktivitäten können Betroffenen helfen, besser mit ihrer Erkrankung umzugehen.

alles richtig gemacht hat, um einen Rückfall zu vermeiden.“ Neben ihrer Arbeit als Versicherungsmaklerin engagiert sich die Mutter von zwei Kindern inzwischen in der Aufklärung über den Brustkrebs und hat damit auch ihrer Angst vor einem Rückfall den Kampf angesagt.

Die drei Frauen haben sich in der Selbsthilfegruppe des Vereins Brustkrebs Deutschland e.V. kennen gelernt, zu der sie im Verlauf ihrer Behandlung stießen. Helga Grünwidl hatte die Adresse in der Beratungsstelle ihres Krankenhauses erhalten, die beiden anderen wurden von ihren Familien darauf aufmerksam gemacht.

Regelmäßig treffen sich die Frauen und tauschen sich über ihre körperlichen und psychischen Probleme aus. Zwei Gruppen haben sich mit der Zeit entwickelt – neben der Gruppe für alle Brustkrebspatientinnen gibt es eine eigene Gruppe für junge Mütter. Es komme schon vor, dass das Schicksal einer Frau aus dem Kreis die eigenen Ängste verstärke. Dennoch überwiege aber die Hilfe und die Hoffnung, die man aus den Krankheits- und Heilungswegen der anderen schöpfen kann, darin sind sich die drei Frauen einig. „Das Schöne an den Treffen ist, dass alle da durch sind und man nicht immer bei Adam und Eva anfangen muss“, erzählt Ruth Feller. Die Pati-



Raum für Gefühle: In Selbsthilfegruppen tauschen sich Betroffene über ihre körperlichen und psychischen Probleme aus.

entinnen erhalten Hilfe, um die große Menge an Informationen und das unverständliche Fachjargon zu bewältigen. Am wichtigsten sei es, sich mit den anderen Patientinnen darüber auszutauschen und die vielen Behandlungsoptionen besprechen zu können. Denn am meisten werden die Patientinnen von abweichenden Befunden und sich widersprechenden Therapieempfehlungen der Ärzte verunsichert.

In der Rückschau macht vielen die Zeit der Diagnose noch lange zu schaffen: „Jede steht nach der Diagnose Krebs vor einem Abgrund“, berichtet Renate Pech von den mehr als 30 Frauen ihrer Selbsthilfegruppe. Die meisten hätten sich gefragt, warum es gerade sie erwischt habe und was sie denn falsch gemacht hätten. „Am schlimmsten waren das Warten und die Ungewissheit. Ich bin zum ersten Mal auf meine eigene Endlichkeit gestoßen“, berichtet Helga Grünwidl, und die Tränen schießen ihr dabei in die Augen. Sie war zum Zeitpunkt der Diagnose 46, ihre beiden Töchter 14 und 18 Jahre alt. „Ich habe dadurch aber gelernt, nichts mehr aufzuschieben. Ein Jahr nach der Diagnose habe ich mir einen Lebenstraum erfüllt und bin in die Südsee gefahren.“

Die Einsamkeit und Angst besiegen

Auch die 39-jährige Ruth Feller traf die Diagnose hart: „Ich hatte immer geglaubt, dass Brustkrebs nur Frauen über 60 betrifft. Und da dachte ich: Du bist todgeweiht, was machst du nur mit deinem Kind – es war ja damals erst ein Jahr alt.“ Sehr häufig haben Angehörige und Freunde große Schwierigkeiten, mit der Krankheit umzugehen. Einige ziehen sich sogar zurück. „Man versucht, die Starke zu spielen, obwohl man sich wünscht, in den Arm genommen zu werden“, erzählt sie. Gegen die Einsamkeit und Angst helfen die gemeinsamen Aktivitäten der Gruppe – wie der Chor der Selbsthilfegruppe, in dem Renate Pech noch heute begeistert mitsingt. „Die Krankheit und Therapie hat auch Folgen für die Partnerschaft und die Sexualität. Die Selbsthilfegruppe ist hier ein gutes Forum, um über die etwas heiklen Themen wie Haarverlust, Narben, Berührungsempfindlichkeit und trockene Schleimhäute zu reden.“ Doch auch die Familienplanung ist betroffen: „Keiner kann mir sagen, ob ich nach der Chemotherapie noch Kinder bekommen kann, da sich bei mir der Zyklus bis jetzt immer noch nicht normalisiert hat. Ich befinde mich in so einer Art Schwebestadium kurz vor den Wechseljahren – und bin noch nicht einmal vierzig!“ berichtet Ruth Feller. „Dabei gibt es vor allem für die jüngeren Frauen, die keine Hormonbehandlung machen müssen, die Möglichkeit, Eizellen zu entnehmen, um sie vor der Chemo zu schützen ... das sagt einem aber keiner!“

Helga Grünwidl verfolgt auch heute noch ganz genau alle medizinischen Entwicklungen und Neuerungen: „Man will alles machen, um sich weiter ganz sicher zu fühlen, und ist sehr begierig auf neue Forschungserkenntnisse.“ Gut informiert zu sein, sei das A und O, denn davon hänge von Anfang an der Verlauf der Krankheit ab. Bei der Vorsorge und Behandlung gebe es zwar inzwischen viele Hilfen für Patientinnen, was aber noch fehle, seien genügend Angebote und Hilfen bei der Nachsorge – etwa Listen mit Empfehlungen, welche Maßnahmen es für die Nachsorge überhaupt gibt, oder Tipps für die weitere Lebensführung. Nach der Behandlung gilt noch mehr als davor: „Man muss es in die eigenen Hände nehmen“, sagt Helga Grünwidl. Sie hat sich inzwischen zur „Diplom-Patientin“ weitergebildet und hilft anderen Frauen an der Telefon-Hotline des Vereins Brustkrebs Deutschland.

Forschung am Ende des Lebens

In der Palliativmedizin lebt heute das auf, was bis vor 200 Jahren eines der Hauptziele der Medizin war, als die apparativen Mittel zur Verlängerung des Lebens noch beschränkt waren. Ärzte und Pflegende sollen dem Menschen am Ende seines Lebens einen guten, schmerzarmen und umsorgten Tod in Würde ermöglichen. Dabei ist Forschung kein Tabu, sondern trägt dazu bei, dass auch Patienten, für die keine Aussicht auf Heilung ihrer Krankheit besteht, von den Fortschritten der modernen Medizin profitieren können.

Dr. Claudia Bausewein ist froh über die Akzeptanz der Palliativmedizin: „Wir sind heute gesellschaftlich anerkannt“, weiß die ehemalige Vizepräsidentin der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), die nun am King's College in London arbeitet. Das schlägt sich auch in konkreten Zahlen nieder: In den vergangenen Jahren hat sich die Zahl der professionellen Palliativdienste, Palliativstationen und stationären Hospize von zwei auf knapp 350 vervielfacht. Hinzu kommen heute gut 1.450 ehrenamtliche ambulante Hospizdienste.

Konkurrenz machen sich Hospize und Palliativstationen nicht. Palliativstationen sind Abteilungen in Kliniken und stehen unter ärztlicher Leitung. Sie sind nicht primär als Orte des Sterbens gedacht, vielmehr „geht es darum, schwer kranke Patienten optimal zu versorgen, die in rund der Hälfte der Fälle auch wieder nach Hause können“, erklärt Bausewein. Hospize hingegen sind Orte für ein Sterben in Würde. Sie werden von Pflegepersonal geführt, die ärztliche Versorgung übernehmen oft Hausärzte. Immer ist es das Ziel, mit allen Möglichkeiten der heutigen Medizin die Lebensqualität schwer kranker und sterbender Patienten zu sichern. Nicht immer müssen dabei Apparate zum Einsatz kommen „Der Mensch gehört in den Mittelpunkt“, stellt Bausewein klar.

Mittlerweile ist die Palliativmedizin als Pflicht-, Lehr- und Prüfungsfach im Medizinstudium anerkannt und die Ärztekammern bieten eine Weiterbildung zum Palliativmediziner an. Auch wissenschaftlich ist die Fachdisziplin im Aufwind: Derzeit gibt es sieben Lehrstühle für Palliativmedizin in Deutschland, in Bonn, Aachen, Köln, München, Göttingen,

Erlangen und seit April 2012 auch in Freiburg. Den weltweit ersten Lehrstuhl für Kinder-Palliativmedizin richtete die Universität Witten/Herdecke im Jahr 2008 ein.

Im verhältnismäßig jungen Fach der Palliativmedizin (Pallium ist das lateinische Wort für Mantel) ist der Forschungsbedarf noch groß – und einen Einwand korrigiert Bausewein gleich: Palliativpatienten beteiligten sich sehr wohl an Studien, etwa wenn es gilt, mit einem Fragebogen Auskunft über ihre Lebensqualität zu geben. „Für manchen ist das auch Ausdruck zu helfen, vielleicht etwas weiter zu geben.“ Bei behutsamer Führung ist es durchaus möglich, neue Techniken und Interventionen zu erproben und auszuwerten.



Hausärzte werden gezielt geschult

Viele offene Fragen gibt es beispielsweise noch beim Einsatz einer differenzierteren Schmerztherapie. Opioide, zu denen auch das Morphin gehört, sind wichtige Therapeutika bei vielen Tumorschmerzen. Richtig angewandt bergen Opioide kein Suchtpotenzial und senken bei normaler Dosierung die Lebenserwartung nicht. Aber es gibt starke Schmerzen, bei denen sie nicht wirksam sind. Bei Nervenschmerzen – Experten sprechen von neuropathischen Schmerzen – sind Substanzen aus anderen Medikamentengruppen gefragt, zum Beispiel Antidepressiva oder auch Antiepi-

leptika. Trotz einfacher und guter Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation für die Schmerztherapie von Tumorpatienten leiden immer noch viele Patienten in Deutschland an Tumorschmerzen. Das zeigen Forschungsarbeiten der Palliativmedizinischen Initiative Nordbaden PAMINO, die auf Initiative der Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung der Universität Heidelberg entstanden ist. Als Reaktion auf diese Ergebnisse wird in einem vom Bundesforschungsministerium geförderten Projekt überprüft, ob die spezifische und regelmäßige palliativmedizinische Schulung von Hausärzten die Schmerzbehandlung und Versorgung von schwerstkranken Tumorpatienten verbessern kann. Dies ist umso wichtiger, weil die meisten unheilbar Erkrankten, gerade in ländlichen Regionen, primär von ihrem Hausarzt betreut werden und 70 bis 75 Prozent aller Patienten mit einer Krebserkrankung im Endstadium auch zu Hause sterben wollen.

Ein weiteres Problem am Lebensende ist die Flüssigkeitsgabe. Richtlinien der Bundesärztekammer schreiben vor, dass Ärzte Hunger und Durst stillen müssen. „Aber das ist nicht gleich zu setzen mit: unbedingt Flüssigkeit zuführen“, betont Bausewein. Denn neue Forschungsarbeiten zeigen, dass zu viel Flüssigkeit am Lebensende sogar zu mehr Leiden führen kann. „Der Körper braucht nicht mehr die vorher gewohnte Menge an Flüssigkeit. Wer jetzt zuviel infundiert, erhöht das Risiko auf Ödeme und Atemnot.“

„An die 70 Prozent der Tumorpatienten haben in den letzten sechs Wochen ihres Lebens Atemnot“, erklärt Bausewein. Doch manche physiologische Ursache dahinter ist noch unverstanden. „Da brauchen wir mehr Studien für bessere Behandlungen.“ Eine der wichtigsten Therapiemöglichkeiten sind bislang auch hier die Opioide. Seit kurzem wissen Forscher aber, dass Physiotherapie und psychosoziale Unterstützung bei Atemnot ebenso entscheidend sein können wie Medikamente. Bausewein: „Wichtig ist eine Kombination aus Atem-, Entspannungsübungen und psychologischer Hilfe, mit der Angst vor Atemnot umzugehen. Denn auch die Angst kann die Atemnot noch verschlimmern.“ Wenn nur noch Medikamente helfen, kann gegen Lebensende manchmal die Behandlung mit einem Beruhigungsmittel besser sein als nur die mit einem Opioid. Denn bei extrem hohen Dosierungen können Opioide auch das Atemzentrum beeinträch-

tigen. Für weitere Verbesserungen ist es aber notwendig, die physiologischen Ursachen hinter dieser Atemnot genauer zu verstehen. „Solche Zusammenhänge lassen sich nur mit solider Grundlagenforschung aufklären.“

Wissenschaftler der Universität Freiburg haben sich der Frage nach den Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten von Juckreiz angenommen, an dem viele Palliativpatienten leiden. Dazu stellen die Forscher zunächst sämtliche Veröffentlichungen und Studien zusammen, die bisher weltweit zu diesem Thema getätigt wurden, und werten diese systematisch aus. In einem nächsten Schritt werden internationale Experten kontaktiert, um gemeinsam offene Fragen und weiteren Forschungsbedarf zu identifizieren.



Die Palliativmedizin versteht sich als ein sehr interdisziplinäres Forschungsfeld, bei dem viele Wissenschaftsdisziplinen von der Klinischen Pharmakologie über die Innere Medizin bis hin zur Versorgungsforschung und Pflegewissenschaft zusammenarbeiten. Dabei ergeben sich auch Fragestellungen, die die Medizinethik und die Rechtswissenschaften berühren, etwa bei dem Ruf nach der hierzulande verbotenen aktiven Sterbehilfe. Die Palliativmedizinerin Bausewein steuert zu der Diskussion sehr praktische Erfahrungen bei: „Bei fast allen Patienten, die mit solchen Wünschen zu uns kommen“, berichtet die Ärztin, „stecken unbehandelte Symptome und meist das Gefühl von Verlassenheit und Einsamkeit dahinter.“ Nach einer Woche Behandlung auf einer Palliativstation hätten nur noch extrem wenige Betroffene weiterhin den Wunsch nach einer aktiven Beendigung ihres Lebens. „Die meisten wollen schon nach wenigen Tagen die Restzeit, die ihnen bleibt, unbedingt erleben.“

Statistik – die Zahlen hinter den Menschen



Risiken, Ursachen, Therapien, Erfolge: Ein Großteil des Wissens über Krebserkrankungen beruht auf Statistiken. Gleichzeitig sind Statistiken der Ausgangspunkt für weitere wissenschaftliche Studien und können zum Beispiel den Erfolg von Vorsorgeprogrammen überprüfen.

„Prostatakrebs auf dem Vormarsch!“ – „Steiler Anstieg beim Prostatakarzinom in den letzten 20 Jahren“ – „60.000 neue Prostatakrebsfälle pro Jahr, Tendenz steigend“ – so oder ähnlich lauten die Schlagzeilen, wenn von der häufigsten Krebserkrankung des Mannes in Deutschland die Rede ist. Doch heißt dies tatsächlich, dass die Bedrohung durch Prostatakrebs seit Ende der 80er Jahre dramatisch zugenommen hat? „Nein“, sagt Professor Alexander Katalinic, Direktor des Instituts für Krebs Epidemiologie in Lübeck. „Absolut gesehen erkranken zwar

tatsächlich mehr Männer als zuvor an dieser Krankheit“, erklärt er. „Dennoch heißt dies nicht automatisch, dass Prostatakrebs bezogen auf ein bestimmtes Lebensalter wirklich häufiger auftritt. Schon allein durch den demographischen Wandel, hin zu mehr alten Menschen, muss es durch die größere Anfälligkeit für Krebs mit zunehmendem Alter insgesamt höhere Erkrankungszahlen geben.“ Hinzu komme beim Prostatakrebs, dass die Krankheit heute durch bessere Früherkennungsmaßnahmen deutlich häufiger, weil früher und daher in einem günstigeren Krankheitsstadium diagnostiziert wird. Erfreulich sei zudem die Entwicklung der Mortalität, also der Sterblichkeitsrate: „Denn die Mortalität ist altersbereinigt in den letzten zehn Jahren deutlich gesunken“, ergänzt Katalinic. So wird aus der schlechten eine bessere Nachricht: Die Zahlen zeigen, dass Früherkennungsmaßnahmen und Therapien greifen. Heute sterben im Durchschnitt nicht mehr Männer an Prostatakrebs als vor 25 Jahren – und dies obwohl die stark angestiegenen Erkrankungszahlen anderes vermuten ließen.

Solche Aussagen, die sich auf die gesamte Bevölkerung einer definierten Region beziehen, sind der epidemiologischen Krebsregistrierung zu verdanken. Hier werden Daten über das Auftreten und den Verlauf von Krebserkrankungen erfasst und mit Hilfe statistischer Verfahren analysiert. Auf Basis der Krebsregistrierung können viele Fragen beantwortet werden: Treten bestimmte Krebsarten häufiger bei Frauen oder bei Männern auf? Welche Rolle spielt das Alter? Wie sind die Krebsneuerkrankungen in Deutschland geographisch verteilt? Oder: Wie lange leben die Patienten – abhängig von Diagnose und Therapie – mit der Krankheit?

In Deutschland ist die Krebsregistrierung primär Aufgabe der Bundesländer. Die Zusammenführung der einzelnen Landesregister und deren übergreifende Auswertung übernimmt das am Robert-Koch-Institut (RKI) in Berlin angesiedelte Zentrum für Krebsregisterdaten. Um eine umfassende und wissenschaftlich nutzbare Krebsregistrierung zu gewährleisten, arbeiten seit 2004 Vertreter der Landeskrebsregister, des RKI und andere Krebs Epidemiologen in der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (GEKID) zusammen. „Diesem Ziel sind wir seit der Jahrtausendwende immer näher gekommen“, sagt der GEKID-Vorsitzende Katalinic. Denn die Aussagekraft bevöl-

kerungsbezogener Daten hängt unmittelbar von einer möglichst vollzähligen Erfassung ab. „Erst wenn 90 Prozent aller auftretenden Krebsfälle in die Statistik eingehen, gewinnen die Zahlen Aussagekraft“, verdeutlicht Katalinic. Dies trifft mittlerweile auf immer mehr Krebsregister zu.

Ergebnisse für die ganze Bevölkerung

Damit bieten die Krebsregister inzwischen eine Datenbasis für die Wissenschaft, die weit mehr Informationen liefert als reine Aussagen über die Inzidenz und Mortalität. „Die Daten sind eine hervorragende Basis für eine Vielzahl weiterer



wissenschaftlicher Studien bei der Suche nach den Ursachen der Krebsentstehung und zur bevölkerungsbezogenen Versorgung von Tumorpatienten“, erläutert Katalinic. Denn anders als bei klinischen Studien können Forschungsprojekte auf Basis der epidemiologischen Krebsregister weitgehend sicherstellen, dass ihre Ergebnisse nicht nur für die untersuchte Gruppe, sondern für die gesamte Bevölkerung gelten.

„Das gilt zum Beispiel für die Beurteilung der Programme zur Früherkennung von Brust-, Haut- und Darmkrebs“, nennt Katalinic einen Forschungsschwerpunkt der kommenden Jahre (siehe S. 39: *Rasterfahndung nach Tumoren*). Hinsichtlich des neuen Mammografie-Screenings liegen bereits erste Erkenntnisse aus Regionen vor, in denen solche Programme versuchsweise eingeführt wurden. „In den Modellregionen wurde Brustkrebs häufiger in früheren Stadien diagnostiziert als in den anderen Regionen“, berichtet der Epidemiologe.

Eine weitere aktuelle Auswertung zum Brustkrebs kommt ebenfalls zu aufschlussreichen Ergebnissen. Daten aus einigen Landeskrebsregistern deuten darauf hin, dass die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen ab dem 45. Lebensjahr seit 2002 rückläufig ist. Fast zeitgleich ist zu beobachten, dass die Anzahl der verschriebenen Hormonersatztherapien gegen Wechseljahresbeschwerden abgenommen hat. Ein ursächlicher Zusammenhang könne allein durch solche Daten zwar nie bewiesen werden, erklärt Katalinic. Da viele Brustkrebstumoren jedoch durch Hormone in ihrem Wachstum angeregt werden, sei ein Zusammenhang zwischen beiden Entwicklungen aber sehr wahrscheinlich. Darauf weisen auch große amerikanische und englische Studien hin.

Damit sind die Möglichkeiten der Statistiker jedoch nicht erschöpft. Um aktuelle Erkenntnisse aus der Krebsforschung noch besser abbilden zu können, setzen sie neben bewährten Verfahren auch auf neu entwickelte Modelle. Zum Beispiel haben Wissenschaftler um Professor Hermann Brenner am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) ein neuartiges Berechnungsverfahren entwickelt, um den Effekt neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten auf die Überlebenszeit von Krebspatienten früher als bislang beurteilen zu können. Mit traditionellen Analysemethoden konnten die Überlebensraten häufig nur erheblich verzögert erhoben werden. Die von Brenners Team entwickelte Analyse erlaubt es jedoch, auch jüngste Veränderungen zu erfassen. Mit Hilfe der Methode ist es vor kurzem gelungen, anhand aktueller Daten aus regionalen Krebsregistern, die Langzeit-Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland und den USA direkt miteinander zu vergleichen. „Damit konnten wir erstmals einen sehr aktuellen Vergleich zwischen zwei Ländern ziehen, die zwar vergleichbare Ressourcen in den Gesundheitsbereich investieren, jedoch völlig verschieden strukturierte Gesundheitssysteme haben“, so Studienleiter Brenner. Ein Ergebnis steht bereits fest: Bei einigen Krebsarten – unter anderem Brust- und Prostatakrebs – haben US-Patienten eine günstigere Prognose. „Das ist jedoch wahrscheinlich keine Folge von Behandlungsunterschieden, sondern liegt vermutlich daran, dass in den USA Früherkennungsprogramme stärker wahrgenommen werden“, interpretiert der Epidemiologe aus Heidelberg den Befund.

Weiterführende Informationen und Kontakte

Hintergründe und Forschungsnachrichten

www.krebsinformationsdienst.de

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), die größte nationale Forschungseinrichtung zu Krebs, informiert auf dieser vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützten Seite über Vorbeugung, Risikofaktoren, Untersuchung, Behandlung und Nachsorge fast aller Krebsarten. Es gibt Adressen von Kliniken, Beratungsstellen, Selbsthilfeorganisationen etc.

Informationen zum Thema Krebs gibt es auch telefonisch: täglich von 8 bis 20 Uhr unter der kostenlosen Rufnummer: 0800 / 420 30 40

www.krebshilfe.de

Die Deutsche Krebshilfe wurde 1974 als gemeinnützige und ausschließlich durch freiwillige Zuwendungen der Bevölkerung finanzierte Organisation von Dr. Mildred Scheel gegründet. Auf der Website gibt es Informationen zu Krebs in der Reihe „Blaue Ratgeber“ (unter „Wir informieren“ und „Material für Betroffene“).
Info-Dienst: 0228 / 729 90 - 95

www.krebsgesellschaft.de

Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. ist die größte wissenschaftlich-onkologische Fachgesellschaft in Deutschland. Ihre Mitglieder sind im Bereich der Erforschung und Behandlung von Krebserkrankungen tätig. Auf ihrer Website gibt die Gesellschaft Informationen zu Hintergründen und aktuellen Forschungsergebnissen. Telefonische Beratung erhalten Patienten bei den jeweiligen Landeskrebsgesellschaften (unter „Service“).

www.krebs-kompass.de

Die Seite der gemeinnützigen Volker Karl Oehrich-Gesellschaft e.V. richtet sich mit ihrem Informationsangebot besonders an Krebspatienten und ihre Angehörige.

www.medlineplus.gov

Informationsseite des US-amerikanischen National Institute of Health mit einer Online-Enzyklopädie zum Thema Krebs (in englischer Sprache unter „Health Topics“ und „Cancers“).

Nationaler Krebsplan

www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan

Das Bundesministerium für Gesundheit informiert auf dieser Seite über den Nationalen Krebsplan, ein Koordinierungs- und Kooperationsprogramm zur Weiterentwicklung und Verbesserung sowohl der Früherkennung von Krebs als auch der Versorgung von krebskranken Menschen.

Krebsforschung

www.dkfz.de

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und beschäftigt sich seit 1964 mit der Krebsentstehung und Krebsrisikofaktoren. Es wird vom BMBF institutionell gefördert.

www.dkfz.de/de/dkfk

Auf dieser Internetseite wird das vom BMBF neu gegründete Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung vorgestellt.

www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/krebs.php

Auf dieser Internetseite informiert das BMBF über das Thema Krebsforschung und stellt geförderte Projekte vor. Unter „Forschungsförderung“ und „Geförderte Zentren und Institute“ gibt es Informationen zum Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung.

www.vfa.de

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller hält unter anderem eine Liste der Unternehmen vor, die an Krebs forschen (unter „Arzneimittel & Forschung“ und „Wer woran forscht“).

www.tumorzentren.de

Die Website der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren liefert eine Liste forschender Krankenhäuser und Krankenhausverbünde in Deutschland (unter „Mitglieder der ADT“).

www.genomics.xprize.org

Der X-Preis wurde für die schnellere und günstigere Entschlüsselung menschlicher Genome ausgelobt. Aus der Erforschung der genetischen Unterschiede erhoffen sich Wissenschaftler Aufschluss auch über Ursachen und Entstehung von Krebs.

www.awmf-online.de

Die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften verlinkt unter „Fachgesellschaften“ und „Mitgliedgesellschaften“ auch zu den onkologischen Gesellschaften.

Studien**www.studien.de**

Das Deutsche Krebsstudienregister listet derzeit mehr als 400 Studien in Deutschland auf.

www.clinicaltrials.gov

Die Seite des US-amerikanischen National Institute of Health bietet eine Datenbank zu internationalen klinischen Studien, die zum Teil auch in Deutschland durchgeführt werden.

www.kinderkrebsregister.de

Das Kinderkrebsregister gibt eine Übersicht über Studien und Forschungsprojekte, die zu Tumorerkrankungen bei Kindern durchgeführt werden.

www.thecancerjourney.org

Die US-amerikanische Krankenpflege-Gesellschaft Oncology Nursing Society listet hier auf, welche Nebenwirkungen Krebstherapien haben können und wie diese behandelbar sind.

Krebsstatistik**www.iarc.fr**

Die Seite der Internationalen Krebsforschungsagentur liefert mit CancerMondial statistische Daten zur Häufigkeit von Krebserkrankungen in der ganzen Welt (in englischer Sprache).

www.rki.de

Im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung erstellt das Robert-Koch-Institut die Dachdokumentation Krebs und gibt regelmäßig die Broschüre „Krebs in Deutschland“ heraus.

www.statista.de

Ergebnisse von Krebsstudien beruhen auf Statistiken. Diese Seite erklärt Begriffe aus der Statistik und zeigt Fehler bei der Interpretation von Statistiken auf.

Selbsthilfegruppen

Die Deutsche Krebshilfe (www.krebshilfe.de, unter „Wir helfen“), der Krebsinformationsdienst (www.krebsinformationsdienst.de, unter „Wegweiser“) und das Informationsnetz Inka (www.inkanet.de, unter „Body&Soul“) listen Selbsthilfegruppen für Betroffene verschiedener Krebsarten auf. Viele Selbsthilfegruppen sind in Dachverbänden organisiert:

www.nakos.de

NAKOS - Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen.
Tel. 030 / 310 189 60

www.dag-selbsthilfegruppen.de

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V. ist der Fachverband von Selbsthilfegruppen und unterstützt Mitarbeiter und Träger von Selbsthilfekontaktstellen.

www.ecpc-online.org

Auf europäischer Ebene sind verschiedene Selbsthilfeorganisationen von Krebspatienten in der European Cancer Patient Coalition organisiert.

www.patiententelefon.de

Das Patiententelefon und die Datenbank der Theodor-Springmann-Stiftung beraten Patienten und listen Kontaktdaten unter anderem von Selbsthilfeorganisationen.
Tel. 030 / 44 02 40 79

Online-Lexika**www.inkanet.de**

Auf dieser Seite können sich Krebspatienten und ihre Angehörigen über Tumorerkrankungen informieren.

www.krebs-webweiser.de

Das Uniklinikum Freiburg hat Internetadressen zu 400 Stichwörtern rund um das Thema Krebs zusammengestellt.

www.onkologie2011.de

Dieses Online-Nachschlagewerk hält stärker fachlich orientierte Informationen zu Krebserkrankungen vor.

Glossar

Apoptose: Selbstmordprogramm einer Zelle, das als Schutzmechanismus dient. Die Apoptose wird zum Beispiel gestartet, wenn der Stoffwechsel einer Zelle entgleist oder schwerwiegende Fehler bei der Zellteilung auftreten. So kann verhindert werden, dass genetisch fehlerhafte Zellen sich vermehren. Funktioniert die Apoptose nicht richtig, werden Zellen unsterblich und können zu Krebszellen entarten.

Bestrahlung: Methode, bei der energiereiche Strahlen – meist Röntgenstrahlen – gezielt auf das Tumorgewebe ausgerichtet werden, um das Erbgut der Krebszellen zu zerstören und die Tumormasse zu reduzieren. Bei einer Bestrahlung wird immer auch gesundes Gewebe beeinträchtigt. Eine präzisere Bestrahlung ist zum Beispiel mit Ionenstrahlen möglich. Hierbei können ganz gezielt auch tiefliegende Tumoren getroffen werden, ohne das umgebende Gewebe zu schädigen.

Biochip: Ein daumennagelgroßes Plättchen aus Glas, Kunststoff oder Silizium, das eine Untersuchung der Aktivität von Hunderten oder sogar Tausenden verschiedener Gene ermöglicht. Auf einem Biochip sind DNA-Fragmente von Genen befestigt, an die sich RNA-Botenmoleküle aus einer Gewebeprobe, beispielsweise von einem Tumor, binden können. Über Fluoreszenzfarbstoffe kann die Bindung sichtbar gemacht werden und so ein molekularer Fingerabdruck des Tumors erstellt werden. Dieser kann bei der Diagnose und Prognose von Krebserkrankungen hilfreich sein.

Chemotherapie: Eine Standardform der Krebstherapie, bei der mit Hilfe von Zellgiften, den Zytostatika, versucht wird, die Vermehrung von Krebszellen zu stoppen (siehe Zytostatika). Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind oftmals Schäden in der Bildung von Blutzellen, Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen.

Fatigue: Tiefgreifende körperliche und seelische Erschöpfung unter der viele Krebspatienten während und nach einer Krebstherapie leiden.

Karzinom: Bösartiger Tumor, der von den oberen Zellschichten eines Organs, der Haut oder der Schleimhaut ausgeht.

Mammografie: Röntgenuntersuchung der weiblichen Brust zur Früherkennung von Brustkrebs. In Deutschland haben Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Mammografie.

Metastase: Tochtergeschwulst, das durch die Streuung von Tumorzellen aus dem Ursprungstumor in angrenzende oder entfernte Gewebe entsteht. Meist sind es die Metastasen, die Organe bis zum Funktionsverlust schädigen.

Molekulare Krebstherapie: Eine gegen molekulare Besonderheiten von Krebszellen gerichtete Therapie, die gesunde Zellen schont. Hierbei greifen Medikamente ganz gezielt in molekulare Prozesse ein, die in einer Krebszelle – nicht aber in gesunden Zellen – gestört sind. Zielgerichtete Krebsmedikamente töten im Gegensatz zu Zytostatika nur die Krebszellen und haben deshalb weniger Nebenwirkungen (siehe Zytostatika). Ein Beispiel für eine molekulare Krebstherapie ist Imatinib, ein Hemmstoff, der die Weiterleitung von Wachstumsignalen in Krebszellen verhindert und so zum Beispiel die unkontrollierte Vermehrung von weißen Blutkörperchen bei Patienten mit Chronisch Myeloischer Leukämie stoppt.

Mutation: Eine Veränderung des Erbmateri- als, der DNA. Hierbei können einzelne Bausteine der genetischen Sequenz oder auch ganze Abschnitte der DNA verändert oder vertauscht sein. Mutationen entstehen zum Beispiel durch UV-Strahlung, chemische Substanzen, Viren, aber auch spontan, also ganz ohne äußere Einflüsse. Mutationen sind keine Seltenheit und auch nicht zwangsläufig gefährlich oder für den Organismus von Nachteil. Denn erst durch Mutationen im Erbmaterial konnten sich Lebewesen im Laufe der Evolution weiterentwickeln und anpassen. Mutationen können aber auch schwerwiegende Defekte in den betroffenen Zellen verursachen. Die meisten Mutationen werden von zelleigenen Reparaturmechanismen erkannt und behoben. Schwerwiegende Mutationen führen oftmals zum Selbstmord der Zelle (siehe Apoptose). Funktioniert dieser zelleigene Schutz nicht, können Mutationen zum Beispiel die Anfälligkeit für eine Krebserkrankung erhöhen oder Krebs auslösen, wofür meist mehrere Mutationen notwendig sind. Oftmals sind in Tumoren ganz bestimmte DNA-Bereiche mutiert: die Protoonkogene, Tumorsuppressor-Gene oder Abschnitte der DNA, die für

Reparaturenzyme kodieren (siehe Protoonkogene, Tumorsuppressor-Gene und Reparaturenzyme).

Onkologie: Teilgebiet der Medizin, das sich mit der Diagnose und Therapie von Tumoren beschäftigt.

Protoonkogene: Gene, die an zentralen zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zellteilung und Zelldifferenzierung beteiligt sind. Wenn ein Protoonkogen mutiert, wird es zu einem Onkogen und vermittelt dann zum Beispiel der Zelle den Eindruck, sich ständig teilen zu müssen. Eine Krebserkrankung kann die Folge eines mutierten Protoonkogens sein (siehe Mutation). Das ras-Gen ist ein Protoonkogen, das in jedem vierten Tumor mutiert ist. Es übt eine wichtige Funktion in der Signalübertragung innerhalb der Zelle aus.

Reparaturenzyme: Enzyme, die durch Mutationen entstandene Schäden am Erbgut beheben können (siehe Mutation). Gene, die für Reparaturenzyme kodieren, gehören zur Klasse der Tumorsuppressor-Gene (siehe Tumorsuppressor-Gene). Eine Mutation in einem Reparatur-Gen kann zu Folge haben, dass ein Reparaturenzym nur eingeschränkt arbeitet oder ganz fehlt. DNA-Schäden können dann nicht mehr repariert werden und im Erbgut häufen sich Mutationen an.

Rezidiv: Rückfall, das heißt zum Beispiel eine zunächst erfolgreich behandelte Krebserkrankung bricht erneut aus.

Tumor: Ein Geschwulst, das aus der ungebremsten Vermehrung von Krebszellen entsteht.

Tumormarker: Stoffwechselprodukte, die Tumoren in das Blut freisetzen oder zu deren Produktion ein Tumor seine Umgebung anregt. Eine erhöhte Menge eines Tumormarkers im Blut kann ein Indiz für eine Krebserkrankung sein, die bloße Anwesenheit von Tumormarkern im Blut hingegen reicht zu Diagnose nicht aus. Denn diese Stoffwechselprodukte werden nicht nur von Krebszellen, sondern durchaus auch von gesunden Zellen produziert. Tumormarker werden zur Verlaufskontrolle oder zur Nachsorge von Krebserkrankungen eingesetzt. Ein Beispiel für einen Tumormarker ist das Prostata-spezifische Antigen (PSA). Ein erhöhter PSA-Wert im Blut kann auf ein Prostatakarzinom hindeuten.

Tumorsuppressor-Gene: Gene, die Informationen für Proteine enthalten, die den Zellzyklus kontrollieren, das Selbstmordprogramm der Zelle auslösen (siehe Apoptose) oder Schäden an der DNA beheben (siehe Reparaturenzyme). Tumorsuppressor-Gene sind häufig in Tumoren mutiert. Ein wichtiger Vertreter ist das p53-Gen. Es kodiert für ein Protein, das die Zellteilung sofort stoppt, wenn die DNA geschädigt ist. So hat die Zelle Zeit, die Schäden am Erbgut zu beheben. Gelingt das der Zelle nicht, wird das Selbstmordprogramm der Zelle gestartet. p53 senkt so die Wahrscheinlichkeit, dass aus einer veränderten Zelle eine Krebszelle wird und ist deshalb ein Krebschutzfaktor. Ist das p53-Gen mutiert, was in der Hälfte aller menschlichen Tumoren der Fall ist, können sich veränderte Zellen ungehindert vermehren.

Zytostatika: Zur Chemotherapie eingesetzte Zellgifte, die in grundlegende Vorgänge der Zellteilung oder des Zellstoffwechsels eingreifen (siehe Chemotherapie). Da sich nicht nur Krebszellen, sondern auch andere Zellen des menschlichen Körpers häufig teilen, zum Beispiel die blutbildenden Zellen im Knochenmark oder Zellen in der Darmschleimhaut, wirken Zytostatika relativ ungerichtet. Sie töten also nicht nur Krebszellen, sondern auch gesunde Zellen ab. Deshalb kommt es bei einer Chemotherapie besonders in Geweben, die sich schnell regenerieren müssen, zu Nebenwirkungen, wie zum Beispiel zu Schäden in der Bildung von Blutzellen, zu Haarverlust, Übelkeit und Erbrechen.

Impressum

Herausgeber

Bundesministerium
für Bildung und Forschung (BMBF)
Referat Gesundheitsforschung
11055 Berlin

Stand

September 2012

Gestaltung

wbpr Public Relations GmbH

Bildnachweis

fotolia.com: Titel und die Seiten 3, 16, 19, 80, 81; fotosearch.de:
Seite 57; iStockphoto: Seiten 26, 62, 82; PT DLR/BMBF: Seiten 4, 7,
12, 29/30, 38, 42, 47, 55, 63, 67, 71, 77; PT DLR/BMBF (Bildquelle:
Deutsche Krebshilfe e.V.): Seite 8; PT DLR/BMBF (Bildquelle:
Michael Hummel, Charité): Seite 36; PT DLR/BMBF (Bildquelle:
Michael Rausch-Schott Fotografie, Wien): Seite 35; PT DLR/
BMBF (Bildquelle: Technische Universität Graz): Seite 23; PT
DLR/BMBF (Bildquelle: Universitätsklinikum Heidelberg): Seite
37; sciencephoto.com: Seiten 9/10, 15, 22, 27, 28, 48, 59, 62, 66;
Thinkstock.com: Seiten 6, 13, 17, 21, 25, 32, 40, 41, 45, 49/50, 53,
56, 58, 64, 72, 73/74, 75, 78, 79; Universitätsklinikum Heidelberg:
Seiten 43, 44

Redaktion

Projektträger im DLR, Gesundheitsforschung
Dr. Caroline Steingen

Text

Science&Media, Büro für Wissenschafts- und
Technikkommunikation, München

Überarbeitung

Projektträger im DLR, Gesundheitsforschung
Dr. Caroline Steingen

Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unentgeltlich abgegeben. Sie ist nicht zum gewerblichen Vertrieb bestimmt. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlwerberinnen / Wahlwerbern oder Wahlhelferinnen / Wahlhelfern während eines Wahlkampfes zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Bundestags-, Landtags- und Kommunalwahlen sowie für Wahlen zum Europäischen Parlament. Missbräuchlich ist insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen und an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken oder Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zwecke der Wahlwerbung. Unabhängig davon, wann, auf welchem Weg und in welcher Anzahl diese Schrift der Empfängerin/dem Empfänger zugegangen ist, darf sie auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinarbeit der Bundesregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte.



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

