

## Biochemie statt Chemotherapie

Jede achte Frau, so die Statistik, wird im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken, jede zweite Betroffene daran sterben. Problematisch ist es, wenn der Tumor im Körper Krebszellen gestreut hat, die sich mit herkömmlichen Methoden noch nicht entdecken lassen. Solchen Patientinnen will das klinische Forscherteam der Frauenklinik der TUM um Prof. Manfred Schmitt, PD Dr. Nadia Harbeck und Prof. Marion Kiechle gemeinsam mit weiteren Wissenschaftlern helfen.

In mehreren Studien zeigen die Mediziner erstmals, dass die verstärkte Produktion spezieller Tumorgewebemarker mit dem Risiko von Metastasen korreliert. Bei den Biomarkern handelt es sich um so genannte Proteolysefaktoren, wie die Protease uPA (Urokinase-Typ Plasminogenaktivator) und ihren Inhibitor PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1). Mit ihrem neuen, hochempfind-

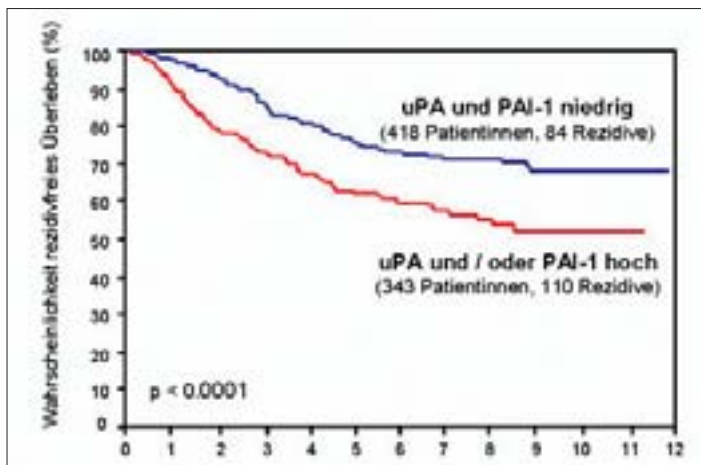
den Forschern ein wissenschaftlicher Durchbruch. Klären sie doch damit die Frage, ob Brustkrebspatientinnen nach ihrer Primäroperation noch mit Chemotherapie weiterbehandelt werden müssen. Mit der Messung von uPA und PAI-1 lassen sich zwei Gruppen von Patientinnen unterscheiden: Solche mit hohem und solche mit niedrigem Gehalt an diesen beiden Faktoren. Letz-



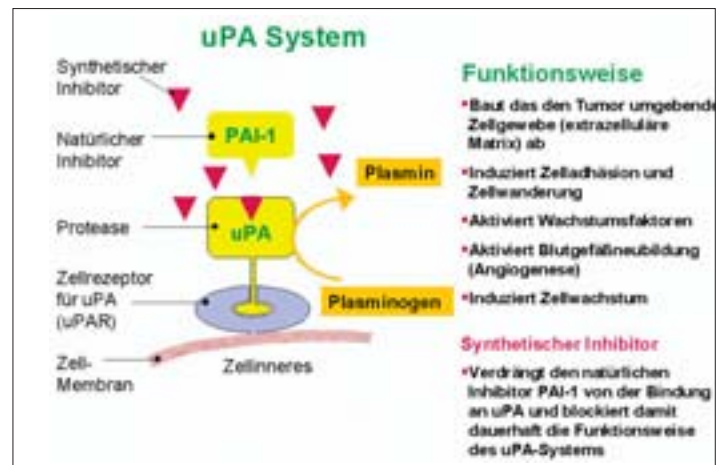
Tumorgewebe von Brustkrebspatientinnen wird in einer Tumorbank in flüssigem Stickstoff gelagert. Gemeinsam mit den klinischen Daten ermöglichen weiterführende Analysen an diesem Gewebe die Untersuchung neuer tumorbiologischer Faktoren, die über Krankheitsverlauf oder Therapieansprechen Auskunft geben. Foto: Volker Jacobs

haben bereits eine sehr hohe Chance auf Heilung. Das Tumorgewebe für die Erprobung des neuen Verfahrens stellt Prof. Heinz Höfler, Ordinarius für Pathologie der TUM, zur Verfügung, und Prof. Kurt Ulm vom Institut für Medizinische Statistik

Manfred Schmitt und seine Kollegen zeigen in ihren Studien, die in renommierten internationalen Wissenschaftsjournalen veröffentlicht wurden, dass eine Erhöhung von uPA und PAI-1 im Brustkrebsgewebe eine schlechte Prognose für den



Brustkrebspatientinnen mit niedrigem Gehalt an uPA und PAI-1 im Tumorgewebe bei der ersten Operation (obere Kurve) haben eine deutlich bessere Prognose als Patientinnen mit hohen Konzentrationen dieser Faktoren (untere Kurve).



Das uPA-System: Funktion und Angriffspunkte für neue metastasierungshemmende Medikamente.

lichen Testverfahren, das den Gehalt an uPA und PAI-1 im Brustkrebsgewebe beispielsweise direkt nach einer Operation misst, gelang

teren kann - wenn auch die Lymphknoten in der Achselhöhle tumorfrei sind - sicherlich eine Chemotherapie erspart bleiben; denn sie

und Epidemiologie der TUM arbeitet die Daten statistisch auf. Derzeit wird die Methode in nationalen und internationalen klinischen Studien geprüft.

weiteren Verlauf der Erkrankung nach der Primäroperation bedeutet; das Risiko, Metastasen zu erleiden und am Brustkrebs zu sterben,

ist deutlich erhöht. Es zeigt sich aber auch, dass Brustkrebspatientinnen, bei denen zur Zeit der Primäroperation die Achsellymphknoten nicht mit Tumorzellen befallen («nodalnegativ»), die uPA- und/oder PAI-1-Werte im Tumorgewebe aber erhöht sind, von einer vorbeugenden («adjuvanten») Chemotherapie profitieren. Damit gelingt es dem Forscherteam, 45 Prozent der nodalnegativen Brustkrebspatientinnen herauszufinden, für die eine Chemotherapie nach Primäroperation sinnvoll ist; rund 55 Prozent der operierten Frauen kann diese toxische Behandlung erspart bleiben. An der TUM-Frauenklinik werden bei der Diagnose Brustkrebs routinemäßig uPA und PAI-1 im Tumorgewebe bestimmt und die Werte bei der Wahl der Therapie herangezogen.

In Zusammenarbeit mit Prof. Horst Kessler, Ordinarius für Organische Chemie der TUM, und der aus der Klinischen Forschergruppe der Frauenklinik ausgegründeten biopharmazeutischen Start-up-Firma Wilex AG nutzen die Kliniker ihre in den Studien gewonnenen Erkenntnisse, um neue Medikamente zu entwickeln. Diese Mittel greifen in das uPA/PAI-1-System der Brustkrebszellen ein und unterdrücken deren Wanderung und Wachstum sowie die Versorgung von Tumorgewebe mit Blutgefäßen (Angiogenese). Normalerweise bindet uPA an ein Rezeptorprotein (CD87) auf der Oberfläche der Tumorzellen, und an diesen binären Komplex bindet dann der uPA-Inhibitor PAI-1. Folge ist, dass die Tumorzelle diesen nun trimeren Komplex internalisiert, was zu ihrer Stimula-

tion, Wanderung und Wachstum führt. Eines der neuen Krebsmedikamente, WX-UK1, greift in die Bildung dieses trimeren Komplexes ein. Es verhindert, dass uPA an PAI-1 bindet, und vereitelt die Internalisierung. WX-UK1 befindet sich als erstes Medikament seiner Klasse und Wirkweise bereits in der klinischen Phase II bei metastasierten, vorbehandelten Patientinnen. Ziel ist es, Tumorstadium und Tumorausbreitung signifikant zu reduzieren. Die Forscher hoffen, dass das neue Medikament den Test bestehen wird, um damit in weiteren klinischen Studien Krebspatientinnen im Kampf gegen ihre Krankheit zu helfen.

*Barbara Geisler*

Wiederaufnahme an der TUM

## Funktionelle Stereotaxie

**Nach einem Jahrzehnt Unterbrechung wird die Tradition der funktionellen Stereotaxie (FST) am TUM-Klinikum rechts der Isar jetzt fortgesetzt. Nach mehrjähriger vorbereitender Entwicklung hat die Forschungsgruppe Sensomotorische Integration unter Leitung von Prof. Albrecht Struppler, emeritierter Ordinarius für Neurologie und klinische Neurophysiologie, gemeinsam mit der Neurochirurgischen Klinik (Prof. Anna Elisabeth Trappe) innovative Technologien für die FST entwickelt.**

Die FST soll Störungen ausgleichen, die auf einer Disbalance zwischen bahnenenden und hemmenden neuronalen Regelkreisen beruhen. Während Medikamente generalisiert wirken, basiert die FST auf einer selektiven, lokalen Modifikation von Gehirnsystemen. Sie wird dann eingesetzt, wenn die jeweilige Symptomatik - etwa unkontrollierte Überschussbewegungen wie bei Parkinson und Dystonie oder chronischer Schmerz - mit Medikamenten nicht ausreichend zu behandeln ist. Zusätzlich bietet die FST tiefere Einblicke in die Funktionen neuronaler Kontrollsysteme, wodurch sich wiederum die therapeutischen Effekte der FST verbessern lassen.

Beim stereotaktischen Eingriff führt der Arzt eine Sonde durch eine kleine Öffnung in der Schädeldecke zum gewünschten Zielpunkt im Gehirn, um dort einen Neurostimulator zu implantieren oder - eng begrenzt - Gewebe auszuschalten. Voraussetzung für die FST ist die räumliche Zuordnung von Patientengehirn, Sonde, Trajekt und Bildgebung in einem gemeinsamen Bezugskoordinatensystem, das über

ein am Schädel des Patienten fixiertes Rahmensystem entsteht. Den Zielpunkt lokalisiert der Arzt über bildgebende Verfahren und bestimmt ihn während des Eingriffs durch Stimulation und Ableitung der relevanten neuronalen Systeme.

Mit der Stereotaxie wurde 1947 erstmals minimal invasiv ein Patient behandelt, der an unstillbaren Schmerzen litt. Dieses Pionierwerk löste in den folgenden Jahren eine rasante internationale Entwicklung aus. In München hat Albrecht Struppler die FST 1965 am damals neu errichteten Lehrstuhl für Neurochirurgie (Frank Marguth) der LMU etabliert und 1970 mit Gründung des Lehrstuhls für Neurologie an der TUM ins Rechts der Isar übertragen. Die dort aufgebaute Arbeitsgruppe entwickelte die FST weiter und behandelte bis zu Strupplers Emeritierung 1990 Überschussbewegungen und chronische Schmerzsyndrome. Diese Ära war geprägt von technischen Fortschritten. Insbesondere die Einführung der Computertechnologie erlaubte nicht nur, Bildgebungsverfahren zur Darstellung von Hirn-