

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
des Universitätsklinikums Freiburg
Albert Ludwigs Universität Freiburg i. Brsg.



Antiödematöse Wirkung von *Boswellia serrata* auf das Strahlentherapie - assoziierte Hirnödem

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

vorgelegt 2009

von Simon Kirste

geboren in Freiburg im Breisgau

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H.E. Blum

1.Gutachter: Prof. Dr. F. Momm

2.Gutachter: PD Dr. G. Becker

Jahr der Promotion: 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Weihrauch	2
1.1.1	Begriffsdefinition, Botanische Einordnung, Inhaltsstoffe	2
1.1.2	Boswelliasäuren	4
1.1.3	Weihrauchernte	6
1.1.4	Historie	7
1.1.5	Wirkmechanismus von Boswellia serrata	10
1.1.6	Klinische Studien mit Extrakten aus dem Harz von Boswellia serrata	12
1.2	Hirntumore	14
1.2.1	Primäre Hirntumore	14
1.2.2	Sekundäre Hirntumore (Hirnmetastasen)	14
1.2.3	Klinische Symptomatik	15
1.2.4	Bildgebung	15
1.3	Strahlentherapie	16
1.4	Hirndruckerhöhung durch globales und peritumorales Ödem	16
1.4.1	Pathogenese des peritumoralen Ödems	17
1.4.2	Therapie des Hirnödems	18
1.5	Fragestellungen	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Studiendesign	22
2.1.1	Arbeitsablauf	22
2.1.2	Randomisierung	25
2.1.3	Ethik	26
2.2	Patientenkollektiv	26
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	26
2.3	Strahlentherapie	27
2.4	Medikation	29
2.4.1	Applikation, Dosierung, Dauer der Applikation	29
2.4.2	Verumpräparat	30
2.4.3	Nebenwirkungen und Toxizität	30
2.5	Bestimmung des Kortisonbedarfs	30
2.6	Statistik	31
2.7	Bildgebung	31
2.8	Evaluation der Lebensqualität mittels Fragebogen EORTC QLQ-C30, Version 3.0	32

2.9	Kognitive Funktionen: Mini Mental State Test	32
2.10	Blutproben	33
2.10.1	Blutuntersuchungen nach Einnahme von H15	33
2.10.2	Blutuntersuchung bei einem Probanden nach Einnahme von H15	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Patientencharakteristika	35
3.1.1	Dropouts, Gründe für Studienabbruch	38
3.2	Peritumorales Hirnödem	39
3.2.1	Gruppenauswertung aller Patienten	40
3.2.2	Auswertung nach Ausschluss der Patienten ohne Hirnödem	42
3.2.3	Auswertung getrennt nach Grunderkrankung	44
3.3	Kortisonbedarf	51
3.4	Karnofsky Index, Common Toxicity Criteria für ZNS und Symptome während der Strahlentherapie	53
3.4.1	Karnofsky Index	53
3.4.2	Common Toxicity Kriterien für das Zentrale Nerven System (ZNS)	55
3.4.3	RTOG/EORTC	55
3.5	Unerwünschte Wirkungen der Prüfmedikation	56
3.6	Überleben und Lokalrezidivrate	58
3.7	Lebensqualität	59
3.7.1	Lebensqualität bei Therapiebeginn	60
3.7.2	Lebensqualität bei Therapieabschluss	61
3.7.3	Lebensqualität vier Wochen nach Therapieabschluss	62
3.8	Mini Mental State Test	65
3.9	Plasmakonzentrationen von Boswelliasäuren	69
3.9.1	Pharmakokinetik von Boswellia serrata bei einem gesunden Probanden	69
3.9.2	AKBA und KBA Konzentration in Blutserum der Patienten	70
4	Diskussion	72
4.1	Peritumorales Hirnödem	73
4.2	Unerwünschte Wirkungen	75
4.3	Kortisonbedarf	76
4.4	Lebensqualität	78
4.5	Mini Mental State Test	79
4.6	Pharmakokinetik von Boswellia serrata	80

4.7	Molekularer Wirkmechanismus	82
4.8	Klinische Studien mit <i>Boswellia serrata</i>	84
4.9	Ausblick	85
5	Zusammenfassung	88
6	Literaturverzeichnis	89
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	97
	Anhang	100
	Lebenslauf	107
	Danksagung	108

Abkürzungen

AKBA	3-Acetyl-11-keto- β -Boswelliasäure
CRF	Case Report Form
CTC	Common Toxicity Criteria
DAC	Deutscher Arzneimittelkodex
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
IC	Inhibition Concentration
IMRT	Intensity modulated Radiation Therapy
KBA	11-keto- β -Boswelliasäure (KBA)
MMST	Mini Mental State Test
MRT	Magnet- Resonanz- Tomographie
PET	Positronen Emissions Tomographie
ROTG	Radiation Therapy Oncology Group
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Indischer Weihrauch (*Boswellia serrata*) ist ein seit vielen Jahrhunderten in der Indischen Traditionellen Medizin (Ayurveda) eingesetztes Heilmittel. Es ist eines der wenigen pflanzlichen Heilmittel, dessen Inhaltsstoffe zu weiten Teilen isoliert und in ihrer Wirkungsweise untersucht sind (Ammon 2006). In neuerer Zeit konnte durch wissenschaftliche Untersuchungen eine antiinflammatorische und zytotoxische Wirkung nachgewiesen werden (Poeckel 2006). Es existieren verschiedene Weihrauchspezies, von denen *Boswellia serrata* (Indischer Weihrauch) die am besten untersuchte ist.



Abb. 1: Weihrauchpflanze

Im Jahr 2002 verlieh die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) *Boswellia serrata* einen „Orphan Drug Status“ für die Behandlung des peritumoralen Hirnödems (EU/3/02/117 Public summary of positive opinion for orphan designation). Der Begriff „Orphan Drug“ wird für Medikamente verwendet, die bei der Behandlung seltener Krankheiten zum Einsatz kommen. Diese Medikamente sind wegen eines kleinen Marktes und daher zu erwartenden geringen Umsatzes während des gesetzlichen Patentschutzes bei gleichzeitig hohen Entwicklungskosten für die pharmazeutischen Unternehmen ökonomisch nicht interessant. Zur Förderung und Entwicklung solcher Arzneimittel erließ die EU im Jahr 2000 die Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden. Als Kriterium für die Einstufung als seltene Krankheit gilt in der EU eine Inzidenz von $\leq 5/10.000$ Einwohner pro Jahr.

In der Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen spielt die Strahlentherapie eine wesentliche Rolle. Mit ihr soll der Tumor selbst verkleinert werden und gleichzeitig

die bestehende Hirndrucksymptomatik gelindert werden. Zunächst kommt es jedoch zu einer Verstärkung des Ödems und damit der Hirndrucksymptomatik. Aus diesem Grund benötigen die meisten Patienten eine Behandlung mit Steroiden, um das Hirnödeme zu reduzieren. Manche Patienten erhalten schon vor Beginn der Bestrahlung eine Therapie mit Steroiden, in den meisten Fällen ist aber spätestens mit Beginn der Bestrahlung eine Therapie mit Steroiden notwendig. Dexamethason ist das Mittel der Wahl zur Behandlung des Hirnödems, aber es besitzt auch eine nicht unerhebliche Zahl von Nebenwirkungen, die sich entscheidend auf die Lebensqualität auswirken. Aus diesem Grund wäre es ein therapeutischer Vorteil ein Präparat mit antiödematöser Wirkung zu haben, das zu weniger Nebenwirkungen führt und welches ergänzend zu einer Therapie mit Steroiden gegeben werden kann.

Mit der wachsenden Popularität der Naturheilkunde ist der Weihrauch in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt der Öffentlichkeit, von Patienten und der Wissenschaft geraten. Es sind eine Reihe unterschiedlicher Wirkungen des Weihrauchs bekannt, die seit Jahrtausenden in der Heilkunde verschiedener Kulturen genutzt werden. In den letzten Jahrzehnten wurden die Wirkungen mit molekularbiologischen Methoden und in klinischen Studien untersucht.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden präklinischen Daten zu den Wirkmechanismen von *Boswellia serrata* kann eine antiödematöse Wirkung angenommen werden. Zur Untersuchung der Wirkung auf das Hirnödeme wurden bisher allerdings nur zwei kleine klinische Studien publiziert (Streffer 2001, Böker 1997).

Das Ziel dieser neuen Studie war es, die Wirkung von *Boswellia serrata* auf ein im Verlauf der Strahlentherapie auftretendes Hirnödeme unter kontrollierten Bedingungen mit klar definierten Endpunkten zu untersuchen. Hierzu führten wir erstmals eine randomisierte, Placebo kontrollierte Studie durch.

1.1 Weihrauch

1.1.1 Begriffsdefinition, Botanische Einordnung, Inhaltsstoffe

Als Weihrauch bezeichnet man die aus dem Weihrauchbaum gewonnen Gummiharze (Olibanum) und den beim Verbrennen von Weihrauchharz entstehenden Rauch. Das Weihrauchharz kann man unterscheiden in Olibanum („arabisches Harz“), das hauptsächlich aus Somalia, Äthiopien, Oman und Jemen stammt und in das in Indien

aus *Boswellia serrata* produzierte Harz, das Salai-Guggal genannt wird. Der Weihrauchbaum gehört zur Familie der Balsambaumgewächse (Burseraceae), der Gattung *Boswellia*. Der wissenschaftliche Name lautet *Boswellia* Roxb. ex Colebr., nach dem schottischen Arzt und Botaniker William Roxburgh und dem Engländer Henry Thomas Colebrooke (Martinez 1989). Es existieren verschiedene *Boswellia* Spezies, die in Tabelle 1 dargestellt sind.

Der Weihrauchbaum ist in der Regel kleinwüchsig (bis 1,5 Meter), in manchen Gegenden kann er aber eine Größe von bis zu 8 Metern erreichen. An den Enden der Zweige bilden sich rosa bis weiße Blüten aus. Er wächst in der Gegend um das Horn von Afrika (Somalia, Äthiopien), in Arabien (Oman, Jemen) und in Indien (vor allem im Bergland von Madhya-Pradesh, Rajasthan und Zentral Andra-Pradesh). Die Blätter und Knospen sezernieren einen Saft, der zur natürlichen Abwehr von Blattfressern und Pilzbefall dient (Moore 2006).

Tab. 1: Spezies und Vorkommen der Gattung *Boswellia*

Spezies	Vorkommen
<i>B. carteri</i> Birdw.	Somalia
<i>B. sacra</i> Flueck	Saudi-Arabien
<i>B. frereana</i> Birdw.	Somalia
<i>B. bhau-dajiana</i> Birdw.	Nord Somalia
<i>B. papyfirea</i> Hochst.	Äthiopien
<i>B. neglecta</i> S.Moore	Somalia
<i>B. odorata</i> Hutch.	Tropisches Afrika
<i>B. dalzielii</i> Hutch.	Tropisches Afrika
<i>B. serrata</i> Roxb.	Indien

Die am besten untersuchte Spezies ist der indische Weihrauch (*Boswellia serrata*). Es wurden mehr als 200 verschiedene Inhaltsstoffe des Gummiharzes von *Boswellia serrata* identifiziert. Die drei wichtigsten Bestandteile sind flüchtige ätherische Öle (8-12%), Terpene (25-35%) und Polysaccharide (45-60%) (Ammon 2006, Kreck 1998).



Abb. 2: Blätter der Weihrauchpflanze

1.1.2 Boswelliasäuren

Für die medizinische Wirkung des Weihrauchharzes verantwortlich sind die Boswelliasäuren. Boswelliasäuren sind pentazyklische Triterpene, die im Terpen-Anteil des Weihrauchharzes vorkommen. Es konnten 12 verschiedene genuin vorkommende Boswelliasäuren identifiziert werden. Boswelliasäuren kommen in zwei Isomeren vor: α - und β -Boswelliasäuren. Als die wirksamkeitsbestimmenden Substanzen gelten die β -Boswelliasäuren. Abbildung 3 zeigt die Strukturformeln der beiden am besten untersuchten Boswelliasäuren, der 11-keto- β -Boswelliasäure (KBA) und der 3-Acetyl-11-keto- β -Boswelliasäure (AKBA) (Ammon 2006).

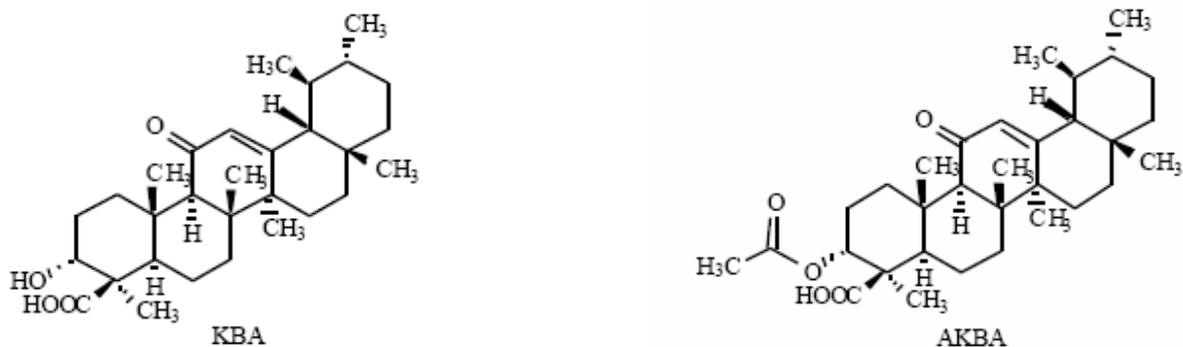


Abb. 3: Strukturformeln der beiden bedeutendsten Boswelliasäuren

2003 wurde eine bis dahin unbekannte α -Boswelliasäure (3- α -acetyl-20(29)-lupen-24-oic acid) aus *Boswellia serrata* identifiziert, die möglicherweise für die pharmakologischen Wirkungen verantwortlich sein könnte (Beisner 2003). Wirkmechanismus, Plasmakonzentration und Zielmolekül dieser Säure sind jedoch noch unklar.

Die Konzentration der Boswelliasäuren in den verschiedenen Spezies ist sehr unterschiedlich. Im Indischen Weihrauch (*Boswellia serrata*) findet man die beiden wichtigsten Boswelliasäuren AKBA und KBA in etwa gleicher Menge, wohingegen in Afrikanischem Weihrauch (*Boswellia carteri*) der Anteil an AKBA sehr viel höher liegt (Büchele 2003). Tabelle 2 stellt den Gehalt von verschiedenen Boswelliasäuren in *Boswellia serrata* dar.

Tab. 2: Zusammensetzung der Boswelliasäuren in Trockenextrakt von *Boswellia serrata* (aus Sterk 2004)

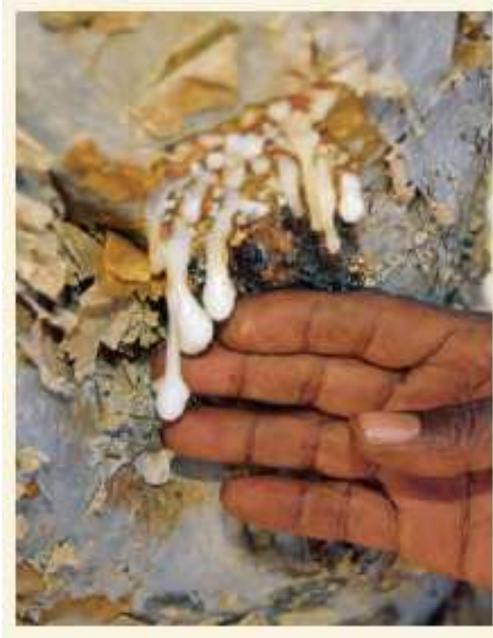
Ingredient	Content in %
AKBA	3,7
A β BA	10,5
KBA	6,1
β -BA	18,2
α -BA	13,2
A α BA	3,3

Der exakte Anteil der Boswelliasäuren ist von weiteren Faktoren wie dem Anbaugbiet und dem Jahr der Ernte abhängig. 2006 wurde die Monographie „Indischer Weihrauch“ in den Deutschen Arzneimittelkodex (DAC) und in das Europäische Arzneibuch aufgenommen. Der DAC fordert für AKBA und KBA einen Mindestgehalt von 1 % (DAC 2006).

Ennet untersuchte den Gehalt an Boswelliasäuren in 24 verschiedenen Chargen des Produktes H15™. Es fanden sich relativ einheitliche Konzentrationen von 2 - 3% KBA und 2,5 – 4% AKBA beziehungsweise 8-11 mg KBA und 10-14 mg AKBA pro 400 mg Tablette (Ennet 2000).

1.1.3 Weihrauchernte

Im Frühjahr, etwa Anfang April, beginnt in Indien die Weihrauchharzernte, die über mehrere Monate andauert. Zur Gewinnung des Harzes wird die Rinde der Bäume an Stamm und Ästen an mehreren Stellen mit einem speziellen Schabemesser eingegritzt.



Aus diesen Schnitten tropft der Milchsaft und kann aufgefangen werden. Nach ca. drei Wochen hat die Ernte eine annehmbare Qualität erreicht, die in den weiteren Wochen der Ernte immer besser und reiner wird. Die Harzausbeute pro Baum liegt zwischen 3 bis 10 kg. Nach einer Erntezeit von drei aufeinander folgenden Jahren wird eine mehrjährige Erntepause eingehalten.

Abb. 4: Austritt des Weihrauchsafts aus einem Einschnitt im Stamm (Moore, Nature 2006)

Die Weihrauchproduktion hat in vielen Gegenden eine große wirtschaftliche Bedeutung. So ist zum Beispiel in der Dhofar - Hochebene im Oman die Weihrauchernte eine wichtige Einnahmequelle. Dort gibt es circa 7000 Weihrauchbäume, von denen jeder Baum mit einer Plakette mit dem Namen der Familie, die das Harz ernten darf, markiert ist. Der zentrale Handels- und Umschlagplatz für Weihrauch in Indien ist Bombay (Martinez 1989).

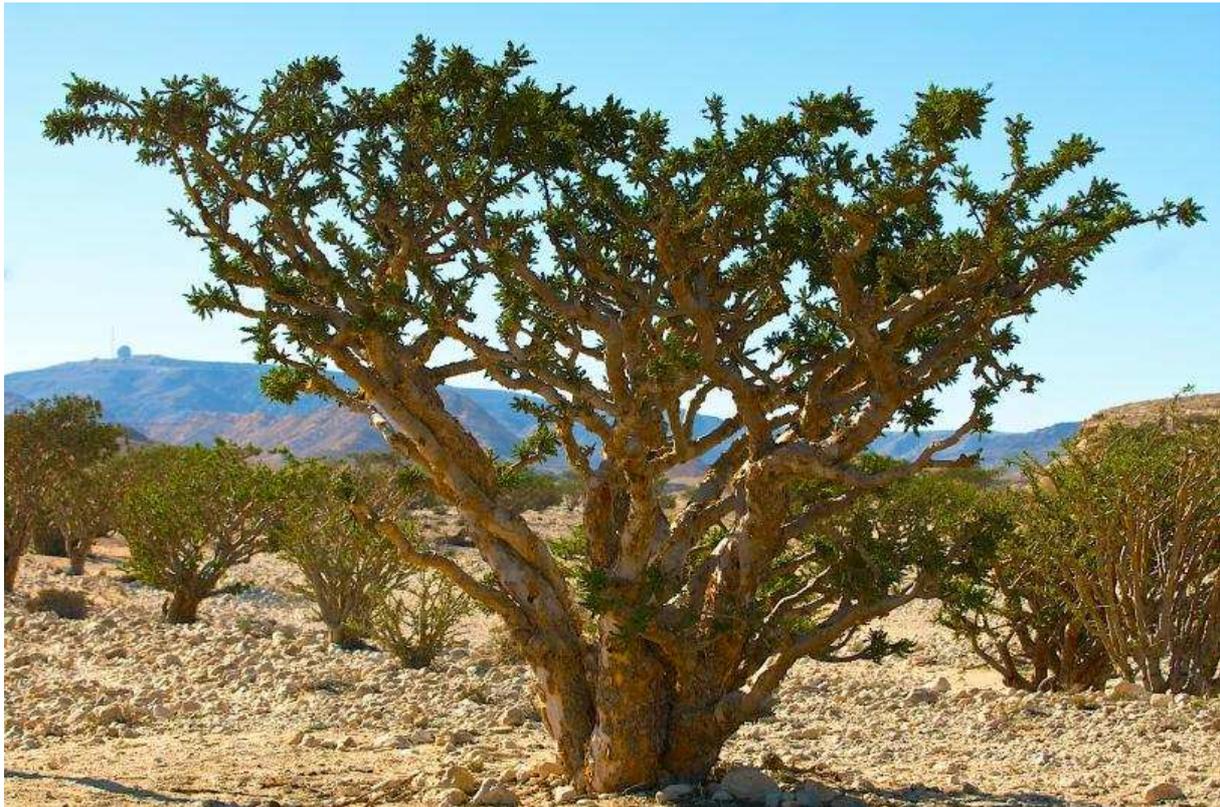


Abb. 5: *Weihrauchbaum*

1.1.4 Historie

Weihrauch wird schon seit Jahrtausenden als Duftstoff für religiöse Zeremonien und als Heilmittel eingesetzt. Der erste Hinweis auf die Verwendung von Weihrauch findet sich auf einer Hieroglyphentafel aus dem Jahr 1530 v. Chr., die im Grab eines ägyptischen Pharaos gefunden wurde. Die Ägypter und die Römer benutzten den Weihrauch für religiöse Zeremonien und Staatsakte. Als Zeichen der Huldigung und zur Verdrängung des damals in den Städten herrschenden Kloakengestankes wurde Kaisern und Statthaltern beim Einzug in eine Stadt Weihrauch vorangetragen.

Die große Bedeutung des Weihrauchs in der Antike zeigt die Tatsache, dass die neben der Seidenstrasse bedeutendste Handelsroute der Antike, die Weihrauchstrasse war. Sie führte vom Indischen Ozean durch die Euphratländer und Jemen bis nach Ägypten. Weihrauch stellte ab 1000 v. Chr. das wertvollste Handelsgut dar, das von Indien und Arabien bis ans Mittelmeer transportiert wurde (Baumann 2006).

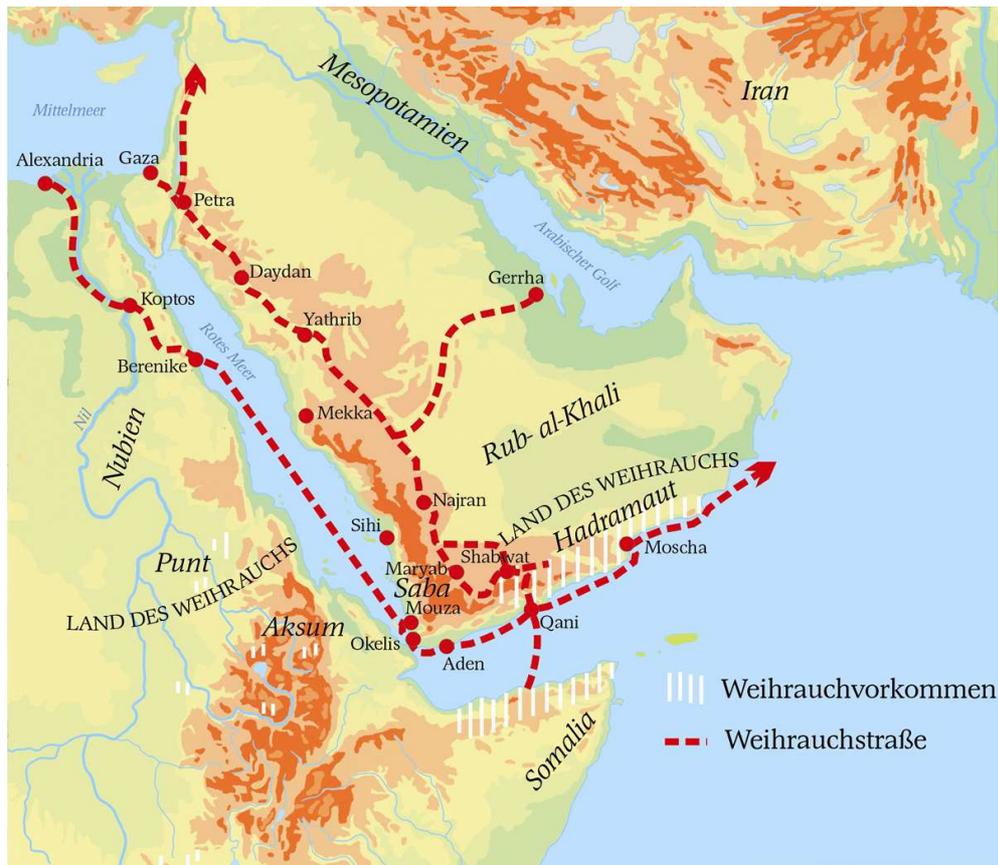


Abb. 6: Weihrauchvorkommen in Ostafrika und Arabien und arabischer Teil der Weihrauchstrasse um ca. 2 Jhd.v.Chr.

Auch in der im Matthäusevangelium überlieferten Weihnachtsgeschichte spielt Weihrauch eine Rolle. Die „drei Weisen aus dem Morgenland“ brachten als Geschenke für Jesus Gold, Weihrauch und Myrrhe mit. Dies zeigt die Bedeutung, die diese drei Stoffe zu der damaligen Zeit hatten. Gold galt als angemessen für einen König, Weihrauch wurde in religiösen Riten verbrannt und war für einen Priester bestimmt und Myrrhe war als Heilpflanze bekannt. Hinzu kam die ökonomische Bedeutung. Bethlehem lag an der Weihrauchstrasse und Weihrauch und Myrrhe waren die beiden wichtigsten Handelsgüter, die auf dieser Route transportiert wurden.



Ab dem Mittelalter erlangte der Weihrauch Bedeutung bei religiösen Zeremonien, vor allen Dingen in der Katholischen Kirche. Abbildung 7 zeigt einen Botafumeiro („botar“= ausstossen und „fume“= Rauch), eines der größten existierenden Weihrauchfässer in der Kirche von Santiago de Compostela, dem Ziel aller Pilger auf dem Jakobsweg.

Abb. 7: Weihrauchfass von Santiago de Compostela aus dem Jahr 1851, Höhe: 1,50-1,60 m, Gewicht: 54 kg

Auch die vermutete antiinflammatorische und antiseptische Wirkung war im Mittelalter bekannt. In Form von Salben und Balsamen kam der Weihrauch zum Beispiel in Kombination mit Myrrhe und Aloe zur Anwendung (Moussaieff 2005).

Als Heilmittel kam der Indische Weihrauch in der Ayurvedischen Medizin (traditionelle indische Medizin) zur vielfältigen Anwendung unter anderem in Form von Salben, Extrakten und Pulvern zur Behandlung von asthmatischen Beschwerden und zur Wundheilung (Kreck 1998).

Neben der Anwendung in medizinischen und religiösen Bereichen wird Weihrauch heute in der Parfümerie, Kosmetik, in Getränken, Backwaren und anderen Speisen verwendet (Leung 1996).

1.1.5 Wirkmechanismus von *Boswellia serrata*

Obwohl *Boswellia*-Extrakte schon seit Jahrtausenden in der Traditionellen Medizin verschiedener Kulturen verwendet wurden, war der Wirkmechanismus unklar. Erst nach der Entwicklung neuer Messinstrumente und Methoden sowie dem wiedererwachten Interesse an phytomedizinisch wirksamen Substanzen in den 1980er Jahren wurde an der Aufdeckung des Wirkmechanismus gearbeitet.

1.1.5.1 Antiinflammatorische Wirkung

Der erste experimentelle Nachweis der antiinflammatorischen Wirkung der Boswelliasäuren im Tiermodell wurde 1986 von Singh et al. erbracht. Als Ödemmodell wurde ein durch Dextran und Carrageenan (Polysaccharid aus Seealgen, das als Geliermittel benutzt wird) induziertes Ödem der Hinterbeine der Ratte benutzt. Es konnte gezeigt werden, dass es nach oraler Einnahme eines Boswelliasäure-Extraktes zu einer Ödemvolumenreduktion kam. Dieser Effekt war auch bei adrenaletomierten Ratten (Ausschaltung der Glukokortikoidfreisetzung) zu beobachten (Singh 1986).

Ammon et al. beobachteten 1991 erstmals, dass *Boswellia serrata* Extrakt die Synthese von Leukotrien B₄ in neutrophilen Granulozyten von Ratten hemmt (Ammon 1991). In weiteren Untersuchungen konnte AKBA als die Boswellia Säure mit der höchsten Hemmwirkung auf die Leukotriensynthese mit einer IC₅₀ von 1,5 µM herausgearbeitet werden (Safayhi 1992). Diese Hemmwirkung erfolgt über eine Inhibition des Schlüsselenzyms der Leukotriensynthese, der 5-Lipoxygenase. Später konnte die genaue Bindungsstelle der Boswelliasäuren an der 5-Lipoxygenase identifiziert werden (Sailer 1997).

Neben dem Wirkmechanismus auf die Leukotrienbiosynthese wurden weitere Zielenzyme, die eine Rolle bei inflammatorischen Prozessen spielen, *in vitro* identifiziert. Safayhi et al. untersuchten die Wirkung von Boswellia Säuren auf die Humane Leukozyten Elastase (HLE). Dieses Enzym ist eine von polymorphkernigen Leukozyten produzierte und während der Aktivierung von neutrophilen Leukozyten freigesetzte Serinprotease. AKBA inhibierte in dieser Studie die Aktivität von HLE mit einer IC₅₀ von ca. 15 µM (Safayhi 1997).

Ein weiterer Aspekt bei der antiinflammatorischen, immunmodulatorischen Wirksamkeit von Boswelliasäuren ist der hemmende Einfluss auf die Komplementaktivierung (Kapil 1992).

Tab. 3: Zielenzyme von *Boswellia serrata* (aus Poeckel, *Current Medicinal Chemistry*, 2006)

protein/ enzyme	source/ setting	most potent BA	(a)ctivating/ (i)nhibiting	EC ₅₀ / IC ₅₀
5-LO	rat/ human PMNL	AKBA	i	16 / 50 µM
p12-LO	human platelets	AKBA	i	15-50 µM
p12-LO	human platelets	β-BA	a	10 µM
HLE	human	AKBA	i	15 µM
CYP2C8/2C9/3A4	human, recombi- ant	β-BA > KBA >AKBA	i	5-10 µM
Topoisomerase I	human	AαBA > AβBA >AKBA	i	3-30 µM
Topoisomerase IIa	human	AαBA > AβBA >AKBA	i	1-30 µM
IKK α/β	human, recombi- ant	AαBA >AKBA	i	1-10 µM
IKK α/β	PC-3 cells	AKBA > AβBA	i	3-10 µM

HLE = human leucocyte elastase; CYP = cytochrome P450; IKK = inhibitor of NF-κB kinase

1.1.5.2 Zytotoxische Wirkung

In einigen in vitro und in vivo Studien wird über eine antitumoröse Wirkung der Boswelliasäuren im Sinne einer Wachstumsinhibition oder einer Apoptose berichtet. Hörnlein et al. zeigten, dass AKBA die Proliferation von Leukämiezellen HL-60 mit einer IC 50 von 30 µM hemmt (Hörnlein 1999, Jing 1992).

Glaser et al. zeigten, dass Boswelliasäure in vitro bei verschiedenen Gliomzelllinien eine Apoptose induzieren kann (Glaser 1999). Die Hemmkonzentrationen für verschiedene Glioblastomzelllinien lag im Bereich von 27-40 µM.

Bei in vivo Untersuchungen an Ratten stellten Winking et al. eine deutliche wachstumshemmende Wirkung an Ratten, denen Gliomazellen implantiert wurden, fest. Bei einer Dosis von 120-240 mg/kg H15™ konnte ein vermindertes Tumorstadium mit einer Zunahme von apoptotischen Zellen beobachtet werden (Winking 2000).

Takada et al. zeigten, dass AKBA zu einer Verstärkung der durch TNF vermittelten Apoptose über eine Suppression von NF-kappaB und der von NF-kappaB regulierten Genexpression führt (Takada 2006).

In einer 2009 erschienen Arbeit zeigten Pang et al., dass AKBA das Tumorstadium durch Suppression der durch VEGF-Rezeptor 2 vermittelten Angiogenese bei Prostata-Carcinom in Mäusen hemmt (Pang 2009). Die IC 50 betrug 1,68 µM. In vitro ist

eine Hemmung der Proliferation bei Leukämie- und Glioblastomzellen zu beobachten, die unabhängig von der Wirkung auf die 5-Lipoxygenase ist und erst bei hohen Konzentrationen auftritt.

1.1.5.3 Psychopharmakologische Wirkung

Bei Ratten zeigten Boswelliasäuren sedative und analgetische psychopharmakologische Effekte (Menon 1971).

Eine israelische Arbeitsgruppe veröffentlichte 2008 eine Studie zu antidepressiven und anxiolytischen Wirkung von Incensolacetat, einem diterpenischen Inhaltsstoff von Boswelliaspezies bei Mäusen. Eine Rolle spielen dabei TRPV3-Rezeptoren, die in der Dermis als Wärmesensoren dienen und sich auch im Gehirn finden. In dem Versuch an Mäusen aktivierte Weihrauch über den Rezeptor einen Ionenkanal in der Zellmembran, der wiederum zur Aktivierung von bestimmten Proteinen und Genen in für die Emotionen wichtigen Arealen führte. Im Gehirn ist die genaue Funktion dieser Rezeptoren noch unbekannt (Moussaieff 2008).

1.1.6 Klinische Studien mit Extrakten aus dem Harz von *Boswellia serrata*

Bei klinischen Untersuchungen konnte bisher eine Wirksamkeit von *Boswellia serrata* bei Patienten mit chronischer rheumatoider Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Asthma bronchiale beobachtet werden.

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden die vorliegenden Daten aus randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von *Boswellia serrata* zusammengefasst (Ernst 2008). Zwischen 1998 und 2008 wurden 5 placebokontrollierte Studien und 2 Studien mit einem Vergleich gegen Standardtherapie publiziert. Die Indikationsgebiete dieser Studien waren: Asthma, Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Osteoarthritis und kollagene Kolitis. Jede dieser Studien hatte jedoch Schwachpunkte. So waren die Patientenzahlen relativ klein und häufig fehlten Daten. Für die einzelnen Indikationsgebiete existiert außer für Osteoarthritis nur eine Studie (Tab. 4). Keine Studie zeigte ein bedenkliches Nebenwirkungsprofil von *Boswellia serrata*. In mehreren Studien wurden leichte gastro-intestinale Nebenwirkungen, wie Diarrhoe, Übelkeit und Völlegefühl berichtet.

Tab. 4: Indikationen und Studienlage

Indikation	Studien	Autor (Publikationsjahr)
Osteoarthritis	n=30 n=66 n=75	Kimmatkar (2003) Sontakke (2007) Sengupta (2008)
Rheumatoide Arthritis	n=37	Sander (1998)
Asthma	n=80	Gupta (1998)
Morbus Crohn	n=102	Gerhardt (2001)
Kollagene Kollitis	n=31	Madisch (2007)

1.1.6.1 Klinische Studien mit Weihrauch bei Patienten mit Hirntumoren

Streffer et al. haben die Wirkung von *Boswellia serrata* bei 7 Patienten mit Glioblastom und bei 5 Patienten mit strahlentherapie-assoziiertem Hirnödemen in Form einer Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe untersucht. Bei allen Patienten mit strahlentherapie-assoziiertem Ödem kam es zu einer klinischen Verbesserung und in drei Fällen zu einer deutlichen Reduktion in der MRT Bildgebung. Die Kortison dosis konnte bei allen Patienten reduziert werden. Bei den Patienten mit Glioblastom kam es in zwei Fällen zu einer im MRT bestätigten Ödemreduktion (Streffer 2001).

In einer Studie von Boeker und Winking zeigte sich eine dosisabhängige Reduktion des Ödemvolumens. 29 Patienten mit Glioblastom erhielten eine orale Medikation mit 3 x 400 mg/d, 3 x 800 mg/d oder 3 x 1200 mg/d. In der Gruppe mit der höchsten Dosierung zeigte sich die größte Ödemreduktion, in der mittleren Gruppe nur eine kleine Reduktion und in der Gruppe mit niedriger Dosierung zeigte sich keine Ödemreduktion (Boeker 1997).

1.2 Hirntumore

Hirntumore sind eine Gruppe von Tumoren, die von verschiedenen Zellen des Zentralen Nervensystems (primäre Hirntumoren) abstammen oder die Metastasen von Tumoren mit anderer Primärlokalisierung sind (sekundäre Hirntumoren).

1.2.1 Primäre Hirntumore

Zu den primären Hirntumoren gehören Glioblastome, Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome und Meningeome. In den USA beträgt die jährliche Inzidenz für primäre maligne Hirntumoren 7.3/100000 Einwohner (CBTRUS Statistical Report, Central Brain Tumor Registry of the United States 2004).

Die Mehrzahl der ZNS Tumore sind Glioblastome, die supratentoriell entstehen. Sie verursachen häufig ein vasogenes, ischämisches oder zytotoxisches Ödem in dem sie umgebenden Gewebe, das zum Teil für die klinische Symptomatik verantwortlich ist.

1.2.2 Sekundäre Hirntumore (Hirnmetastasen)

Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren. Sie treten bei etwa 20 - 30 % aller Patienten mit systemischer Metastasierung auf (Cairncross 1983, Posner 1992) und repräsentieren 30% aller Hirntumoren.

Die am häufigsten zu zerebralen Metastasen führenden Primärtumoren sind in absteigender Häufigkeit (Posner 1995):

- Bronchialkarzinom (40 - 60%)
- Mammakarzinom (20%)
- malignes Melanom (10 - 15%)
- Nierenzellkarzinom (5%)
- unbekannte Primärtumoren
(10-20% als zerebrale Erstmanifestation, 5% bleiben unbekannt)
- gastro-intestinale Karzinome (5%)

1.2.3 Klinische Symptomatik

Die durch Hirntumoren ausgelöste Symptomatik entsteht durch Invasion von normalem Hirngewebe, durch Kompression und durch eine Erhöhung des intrazerebralen Druckes. Initialsymptome können Kopfschmerzen (50%), Hirndruckzeichen, neurologische Herdsymptome oder Anfälle sein. Hirndruckzeichen äußern sich in Form von Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Als neurologische Herdsymptome zeigen sich Hemiparesen, Aphasie, Ataxie oder Hirnstammsyndrome. Epileptische Anfälle können fokal oder generalisiert in Erscheinung treten. Nicht selten findet sich ein hirnorganisches Psychosyndrom (30%). Es geht in der Regel mit einer psychomotorischen Verlangsamung einher und kann Zeichen einer beginnenden Hirndrucksymptomatik sein.

1.2.4 Bildgebung

Die neuroradiologische Bildgebung liefert bei Patienten mit Hirntumoren neben diagnostischen Informationen wichtige Informationen zur Operations- und Strahlentherapieplanung.

Die Methode der Wahl ist die Bildgebung mittels MRT (Davis 1991). Die aussagekräftigsten Sequenzen sind T1 und T2 gewichtete axiale und sagittale Bilder mit Gadolinium als Kontrastmittel (Sze 1990). Zur Erkennung eines Ödems stellen die T2 und die FLAIR Sequenz (fluid-attenuated inversion recovery) die sensitivste Methode dar. Auf T2 gewichteten Aufnahmen stellen sich ödematöse Bereiche als verstärktes Signal dar, welche den hypodensen Bereichen in der Computertomographie entspricht. In den FLAIR Aufnahmen stellt sich das Ödem als hyperintense Läsion gegenüber einem stark hypointensen Hintergrund dar. Mit MRT Bildgebung lassen sich Ödemvolumina deutlich exakter bestimmen als auf CT-Bildern (Schaefer 1996).

Als neue Methoden stehen PET und MR- Spektroskopie zur Verfügung mit denen sich metabolische Funktionen darstellen lassen, zum Beispiel die Funktion der Blut-Hirn-Schranke. Die sogenannte funktionelle Bildgebung mittels PET (Methionin-PET) hat in der Rezidivdiagnostik ihren Platz und spielt bei der Strahlentherapieplanung eine zunehmend wichtige Rolle (Grosu 2005).

1.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist bei der Behandlung von Hirntumoren neben der Operation und der Chemotherapie eine wichtige Therapiemodalität.

Wichtige Parameter einer Strahlentherapie sind Zielvolumen, Fraktionierung, Dosierung und die Bestrahlungstechnik.

Es lassen sich zwei verschiedene Zielvolumina bei der Schädelbestrahlung definieren:

1. Teilhirn/ Erweiterte Tumorregion
2. Ganzhirn

Bei primären Hirntumoren oder einer geringen Anzahl an Metastasen erfolgt die Strahlentherapie meist als lokalisierte Therapie in Form einer Teilhirnbestrahlung, bei der die erweiterte Tumorregion (Tumor mit einem entsprechenden Sicherheitssaum) nach 3-dimensionaler Strahlentherapieplanung in konformaler Technik, als IMRT Technik oder als Hochpräzisionsstrahlentherapie in Form der Radiochirurgie oder einer stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie mit einer sehr hohen Einzeldosis bestrahlt wird.

Bei einer großen Anzahl Metastasen (> 4) oder diffuser Metastasierung erfolgt nach simulatorgestützter Therapieplanung eine Ganzhirnbestrahlung mit zwei parallelen Gegenfeldern. Die Bestrahlung des Kopfes erfolgt in der Regel mit Photonen.

Neben den lokalen Nebenwirkungen an der Kopfhaut (Alopezie, Rötung) stehen als gravierende Nebenwirkungen einer Strahlentherapie am Kopf die intrakranielle Drucksteigerung im Vordergrund. Zeichen einer Hirndruckerhöhung sind Kopfschmerzen, Hirndruckgefühl, Nüchtern- Erbrechen, Sehstörungen, Bewusstseinsveränderungen und Vigilanzstörungen.

1.4 Hirndruckerhöhung durch globales und peritumorales Ödem

Um primäre Hirntumore (maligne Gliome) und sekundäre Hirntumore (Metastasen) bildet sich häufig ein deutliches peritumorales Ödem aus, welches durch seine raumfordernde Wirkung, zusätzlich zur raumfordernden Wirkung des Tumors selbst, mitverantwortlich für die klinisch-neurologische Beschwerdesymptomatik ist. Bei der Entwicklung dieses Ödems spielt die Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke und die von

umgebenden Gewebe und dem Tumor gebildeten Botenstoffe eine Rolle (Kaal 2004).

1.4.1 Pathogenese des peritumoralen Ödems

Nach den Ursachen lassen sich bei Hirntumoren drei Ödemtypen unterscheiden:

1. zytotoxisches Ödem
2. vasogenes Ödem
3. hydrostatisches Ödem

Das peritumorale Ödem bei Hirntumoren ist hauptsächlich vasogenen Ursprungs. Durch eine erhöhte Permeabilität der Kapillaren der Blut-Hirn-Schranke kommt es zum Flüssigkeitsaustritt in das Hirngewebe. Die erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke beruht auf einer Vielzahl von Mediatoren. Zum einen auf der Freisetzung von inflammatorischen Enzymen (Leukotriene, Histamine, freie Radikale) und Botenstoffen (Zytokine, Interleukine) aufgrund der durch den Tumor hervorgerufenen Entzündungsreaktion und zum anderen auf der Kompression des normalen Hirngewebes und der Kapillaren mit nachfolgendem Flüssigkeitsaustritt durch den raumfordernden Effekt des Tumors (Abbot 2009). Die cerebralen Kapillaren sind von speziellen Endothelzellen ausgekleidet, die durch tight junctions verbunden sind. Durch verminderte Expression und Funktion von für die Funktion der tight junctions wichtiger Proteine wie Occludin, Claudin und JAM (junctional adhesion molecule) kommt es zur Lockerung der tight junctions und zur Ödementstehung bei Hirntumoren. Glioblastome zum Beispiel exprimieren nur geringe Level von Claudin und Occludin (Liebner 2000). Weitere wichtige Mediatoren bei der Entstehung des vasogenen Ödems sind der Vascular endothelial growth factor (VEGF) und die Aquaporine. VEGF ist über mehrere Mechanismen, die zur Erhöhung der Membranpermeabilität führen, an der Ödembildung beteiligt. Es ist tausendfach stärker wirksam als zum Beispiel Histamin (Criscuolo 1993). Desweiteren führt VEGF zur Ausschüttung von Stickstoffoxid und zur Phosphorylierung von Occludin mit folgender Öffnung der tight junctions. Das zytotoxische Ödem ist ein intrazellulär entstehendes Ödem. Es entsteht durch eine Verletzung der Zellmembran mit folgender Dysfunktion der ATP-abhängigen Natrium-Kanäle durch ein Trauma oder Ischämie. Die Folge ist eine erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration, die zum Einwärtsstrom von Flüssigkeit nach intrazellulär und zur Zellschwellung führt. Bei Hirntumoren kommt es durch die Störung der Mik-

rozirkulation zur Ischämie und nachfolgender Ödementstehung im Sinne eines zytotoxischen Ödems (Kaal 2004).

Eine Rolle spielt auch das hydrostatische Ödem. Bei diesem Ödemtyp kommt es durch eine Verlegung der Liquorabflusswege zu einem hydrostatischen Druckgradienten zwischen Ventrikeln und dem Hirnparenchym, mit folgendem Flüssigkeitsaustritt.

Zu den Mechanismen des durch Strahlentherapie ausgelösten Ödems existieren nicht viele Untersuchungen. Es ist aber anzunehmen, dass es durch die ionisierenden Strahlen über die oben dargestellten Mechanismen zu einer Entzündungsreaktion und folgender Störung der Blut-Hirn-Schranke kommt (Phillips 1987). Moore et al. wiesen im Mausversuch eine Erhöhung der Cyclooxygenase-2 Aktivität bei der Entstehung des Strahlentherapie-induzierten Ödems nach (Moore 2004).

Die Leukotriene spielen eine entscheidende Rolle in der Entzündungskaskade und bei der Entstehung der Entzündungsreaktion. In Glioblastomzellen und dem umgebenden ödematösen Hirngewebe wurde in mehreren Untersuchungen eine erhöhte Konzentration von Leukotrienen gefunden (Simmet 1989). Dabei korrelierte die Konzentration der Leukotriene mit der Größe des Hirnödems (Black 1986; Nathoo 2004; Golubic 2003). Die erhöhte Konzentration der Leukotriene beruht auf dem Fehlen von bestimmten Enzymen zur Inaktivierung der Leukotriene in den Endothelzellen der Kapillaren, wie γ -Glutamyltranspeptidase (Y-GTP) und Aminodipeptidase (DeBault 1981, Keppler 1989, Black 1994). Es konnte gezeigt werden, dass bei malignen Gliomen die Y-GTP fehlt, wodurch die enzymatische Inaktivierung der Leukotriene reduziert ist (Black 1990, Baba 1991). Die inhibitorische Wirkung von *Boswellia serrata* auf die 5-Lipoxygenase könnte eine Erklärung für die antiödematöse Wirkung auf das Hirnödem sein.

1.4.2 Therapie des Hirnödems

Für die Therapie des Hirnödems spielen Glukokortikoide eine entscheidende Rolle. In der Strahlentherapie kommt sehr häufig Dexamethason (FortecortinTM) zur Ödemreduktion bei einer Strahlentherapie des Kopfes zum Einsatz (Evans 1987). Einige Zentren geben bereits zu Beginn der Strahlentherapie auch wenn keine Zeichen eines erhöhten Hirndruckes vorliegen eine niedrig Dosis Dexamethason (z.B. 3 x 1 mg/d), in den meisten Fällen wird jedoch gewartet ob sich eine Hirndrucksymptomatik einstellt und dann nach klinischem Zustandsbild die Ödemreduzierende Therapie

begonnen (Weissman 1991). Zur Akuttherapie des Hirndruckes erfolgt die Therapie mit bis zu 32 mg Fortecortin™ (2 x 16 mg/d) (Weller 2003).

Nach Rückbildung der Hirndrucksymptomatik wird ein rasches Ausschleichen der Kortisondosis angestrebt, um die Nebenwirkungen einer langen Anwendung von Kortison zu vermeiden. Die angegebenen Dosierungen sind Empfehlungen. Es existieren nur wenige klinische Studien hierzu.

1.4.2.1 Glukokortikoide

Die im menschlichen Körper physiologisch vorkommenden Glukokortikoide werden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet und in einer zirkadianen Rhythmik in den Blutkreislauf abgegeben. Mit den synthetisch hergestellten Kortikosteroiden haben sie das Cholesterin Grundgerüst gemeinsam. Zu den natürlichen Glukokortikoiden gehören Kortison und Kortisol. Synthetische Kortikoide sind z.B. Prednison und Prednisolon, sowie Dexamethason.

Zur Reduktion des cerebralen Ödems ist Dexamethason das Mittel der Wahl mit einer vielfach besseren Wirkung als die früher häufig eingesetzten Substanzen zur osmotischen Hirnödemeduktion, Mannitol oder Furosemid. Dexamethason (9-Fluor-16 α -methylprednisolon) ist ein langwirksames, synthetisches Kortisonpräparat mit einer 30fach stärker wirksamen glukokortikoiden Wirkkomponente als das körpereigene Kortisol ohne mineralokortikoide Wirkung. Es hat eine 7,5fach stärkere Wirkung als das häufig verwendete Prednison (Decortin™).

1.4.2.2 Wirkmechanismus der Glukokortikoide

Alle Zellen des Organismus besitzen den gleichen Glukokortikoidrezeptor, der in inaktiver Form an das Hitzeschockprotein HSP 90 gebunden im Cytosol vorliegt. Nach der Bindung von Cortisol an den Rezeptor kommt es zur Dissoziation von HSP 90 und zur Translation des Cortisol- Rezeptor- Komplexes in den Zellkern. Dort bindet der Komplex an die DNA, an die sogenannten Glukokortikoid- responsiven Elemente und greift somit direkt in die Transkriptionsrate verschiedener Proteine ein. Es kommt zur Abschaltung der Synthese bestimmter Proteine und zu vermehrter Expression anderer Proteine. Die antiphlogistische Wirkung beruht vor allem auf der Abschaltung bestimmter Proteine (Fort, Henschler, Rummel 2001).

Es kommt zu einer Abschaltung von Cytokinen in aktivierten Makrophagen, wie Interleukin- 1 oder TNF alpha. Die Synthese von Prostaglandinen wird neben dem ver-

minderten Stimulus durch Interleukin-1 und Interferon gamma, durch eine Hemmung der Genexpression für die Cyclooxygenase- 2, downreguliert. Zusätzlich wird die Phospholipase A2 gehemmt, wodurch es zu einer verminderten Freisetzung von Arachidonsäure, der Ausgangsubstanz von Prostaglandinen und Leukotrienen, kommt. Auch wird die Aktivität der NO- Synthase, die für das Entstehen von Stickstoffoxid verantwortlich ist, gehemmt. Ausserdem kommt es zur Hemmung der Ausschüttung von Histamin, zum beschleunigten Abbau von Bradykinin und zur Hemmung der Expression von Zellinteraktionsmolekülen, wie ICAM- 1 und Selektinen. Es konnte gezeigt werden, dass Glukokortikoide die Expression des für die Ödementstehung mitverantwortlichen VEGF (Abschnitt 1.4.1.) hemmen (Machein 1999).

1.4.2.3 Unerwünschte Wirkungen von Glukokortikoiden

Für Glukokortikoide sind eine Reihe von Unerwünschten Wirkungen beschrieben. Dabei hängt die Stärke der Unerwünschten Wirkungen hauptsächlich von der verabreichten Dosis, von der Dauer der Verabreichung und der Art der Verabreichung ab. Unerwünschte Wirkungen sind:

Cushing-Syndrom (Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Stiernacken, Striae), Steroidmyopathie, Osteoporose, Magen-, Darmulzera, Erhöhte Infektanfälligkeit (Candida), Diabetogene Stoffwechsellage, Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes (Hypertonie, Hybernatriämie, Hypokaliämie, Ödeme), Thromboseneigung, Verhaltens- und Wesensänderungen (Euphorie, Depression, Dysphorie), erhöhte Erregbarkeit des ZNS, Kataraktbildung, Glaukom, Atrophie des subkutanen Fettgewebes, Steroidakne.

Die Hälfte aller über einen längeren Zeitraum mit Glukokortikoiden behandelten Patienten entwickeln Störungen des Glucosemetabolismus und bei 50 % dieser Patienten persistiert die Störung nach Reduktion oder Absetzen der Therapie (Meyer 2003). Häufig ist bei Patienten mit cerebralen Symptomen eine Therapie mit Glukokortikoiden über einen langen Zeitraum, mit allen durch die lange Kortisoneinnahme bedingten Nebenwirkungen notwendig. Es häufen sich zudem Hinweise, dass Steroide auf verschiedenen Ebenen mit Zytostatika interferieren (Weller 1997).

Aufgrund dieser erheblichen Nebenwirkungen sollte der Einsatz der Glukokortikoide restriktiv gehandhabt werden und die Dosis möglichst gering gehalten werden.

1.5 Fragestellungen

Die vorliegende Studie sollte folgende Fragestellungen beantworten:

1. Kann durch *Boswellia serrata* ein durch Strahlentherapie bzw. Tumoren induziertes Hirnödem reduziert werden? Primärer Endpunkt: Ödemvolumen in der T2- gewichteten MRT- Sequenz.
2. Hat die Einnahme von *Boswellia serrata* einen Einfluss auf die klinische Symptomatik des Hirnödems?
3. Kann durch die Einnahme von *Boswellia serrata* die Medikation mit Dexamethason verringert werden?
4. Mit welchen Nebenwirkungen ist die Einnahme von *Boswellia serrata* verbunden?
5. Hat die Einnahme von *Boswellia serrata* einen Einfluss auf die Lebensqualität und die kognitive Funktion?
6. Lässt sich die Plasmakonzentration von *Boswellia serrata* im Blut bestimmen und lassen sich Rückschlüsse auf die Pharmakokinetik ziehen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Zur Untersuchung der Fragestellung führten wir eine monozentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie im Sinne einer Phase II Pilotstudie durch (H-WEIH). Der primäre Endpunkt der Studie war das Hirnödem im T2 gewichteten MRT Bild vor und nach Strahlentherapie. Weitere Endpunkte waren:

- Kortisonbedarf
- Unerwünschte Wirkungen der Therapie mit *Boswellia serrata*
- Nebenwirkungen der Strahlentherapie nach CTC Score (Common Toxicity Criteria)
- Kognitive Funktion (Mini Mental State Test)
- Lebensqualität nach Fragebogen EORTC QLQ-C30
- Serumspiegel von *Boswellia serrata*

Der Studienablauf ist in Abbildung 8 dargestellt.

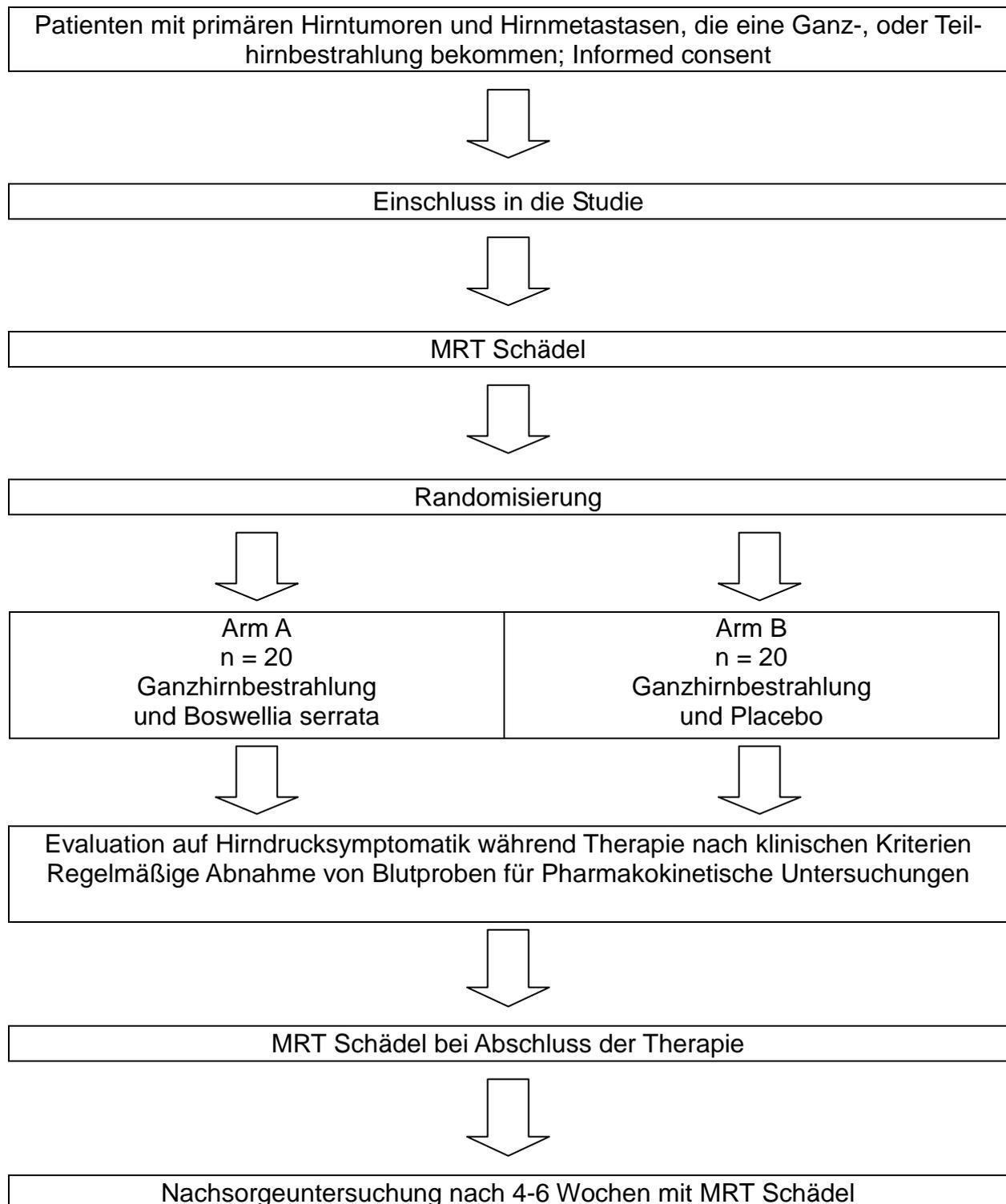
2.1.1 Arbeitsablauf

Die notwendigen Untersuchungen und Erhebungen wurden nach dem in Tabelle 5 abgebildeten Flussdiagramm durchgeführt. Bei Beginn der Studie mussten die in Abschnitt 2.2.1. beschriebenen Einschlusskriterien erfüllt sein. Die Patienten mussten im Zeitraum von bis zu 4 Wochen vor Beginn der Strahlentherapie eine MRT Untersuchung erhalten haben. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit einem Arzt und dem Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung konnten die Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Vor Beginn der Studie wurde die Anamnese mit relevanten Begleiterkrankungen, der Raucheranamnese, der Komedikation und der Kortisondosis (Dexamethason) vor Therapie, sowie das Alter, Körpergewicht, -größe, der Karnofsky Index, CTC (Common Toxicity Criteria) für das ZNS und Scores für verschiedene Symptome (Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhoe, Epiletische Anfälle, Übelkeit, Erbrechen) erhoben. Es erfolgte eine orientierend internistische und neurologische Untersuchung. Zusätzlich wurde zu Beginn der Therapie der Mini Mental State Test durchgeführt und der Fragebogen zur Lebensqualität ausgefüllt.

STUDIENSHEMA

n = 40 Patienten

**Abb. 8:** Studienablauf

Mit dem ersten Tag der Therapie erhielten die Patienten die Studienmedikation. Einmal pro Bestrahlungswoche fand eine Studiervisite mit Erhebung eines neurologi-

schen Befundes, Dokumentation der benötigten Kortisondosis und der Toxizität statt. Während der Bestrahlungsdauer fanden Blutabnahmen zur Bestimmung von *Boswellia serrata* im Serum statt. Am Ende der Bestrahlung erfolgte die zweite MRT Untersuchung, die erneute Erhebung des Mini Mental State Tests und es wurde der Fragebogen zur Lebensqualität ausgefüllt.

Nachsorgeschema:

4-5 Wochen nach Ende der Strahlentherapie erfolgte der Abschluss der Studie mit der ersten Nachsorgeuntersuchung. Es erfolgte eine neurologische Untersuchung, sowie eine erneute Kernspinuntersuchung des Schädels. Zur Evaluierung der kognitiven Leistungen und der Lebensqualität wurde bei jedem Patienten ein Mini Mental State Test durchgeführt und der Fragebogen zur Evaluierung der Lebensqualität ausgefüllt.

Tab. 5: Flussdiagramm des Studienablaufs

Intervention	Woche -1	Woche 0	Woche 1-N ²	Woche N ²	Woche N+4
Ein-/Ausschlusskriterien	X				
Einverständnis	X				
Internistischer Status		X		X	X
MRT Schädel	X			X	X
Randomisierung		X			
Strahlentherapie ⁵			X	X	
Studienmedikation ^{1,5}		X	X	X	(X) ³
EORTC QLQ30		X	X	X	X
Toxizität (CTC)		X	X	X	X
Blutentnahme ⁴		X	X	X	X
Dexamethason-Dosis ⁵	X	X	X	X	X
Hirndruck-Symptomatik ⁵	X	X	X	X	X

¹ Boswellia serrata oder Placebo 3x/d

² N = letzte Woche der Strahlentherapie, je nach Fraktionierung N2 bis N6

³ Nach Wunsch des Patienten Weiterführen der Medikation bis zur ersten Nachsorge

⁴ Zu den Routinezeitpunkten (keine zusätzliche Belastung des Patienten) Diff.-BB, Glucose, HST, Krea, Na, K, Ca, GGT; Boswellia

⁵ Während der Strahlentherapie (Woche 1 bis Woche N) täglich

2.1.1.1 Datenerhebung

Anamneseerhebung

Die Erhebung der Anamnese erfolgte zu Beginn der Studie durch den Untersucher anhand eines standardisierten Fragebogens entsprechend dem Studienprotokoll. Es wurden folgende Daten erhoben und im CRF festgehalten:

- Alter
- Begleiterkrankungen (Herz - Kreislauferkrankungen, Diabetes mellitus)
- aktuelle Medikation
- Raucher/Nichtraucher
- Art und Lokalisation des Tumors
- TNM-Klassifikation des Tumors
- Art und Zeitpunkt der vorhergegangenen Therapien (Resektion, Chemotherapien)
- Kortisondosis vor Eintritt in die Studie
- Karnofsky-Index

Studienvisiten

Bei den einzelnen Studienvisiten (einmal pro Woche) wurde die Toxizität nach dem Klassifikationssystem RTOG/EORTC akut erfasst. Nach diesem Klassifikationssystem werden akute Nebenwirkungen von Grad 0 (keine Toxizität) bis Grad 4 (schlimmste, lebensbedrohlich Toxizität) festgehalten. Die Kopfschmerzen wurden auf einer Skala von 0 - 10 (0: keine Schmerzen bis 10: stärkste vorstellbare Schmerzen) erfasst.

2.1.2 Randomisierung

Zur Vermeidung von systematischen Unterschieden in den beiden Gruppen und zur gleichmäßigen Verteilung der bekannten und unbekanntem Einflussgrößen wurden die Patienten den beiden Therapiearmen zu gleichen Teilen zufällig zugeteilt (Vermeidung eines Selection Bias). Die Randomisation wurde durch die Klinikumsapotheke des Universitätsklinikums Freiburg vorgenommen und erfolgte in einem Block mit fortlaufenden Patientennummern. Der Randomisierungscode war den Prüfarzten nicht bekannt (Vermeidung des Concealment Bias).

2.1.3 Ethik

Das Studienprotokoll erhielt am 13. März 2008 ein positives Votum der Ethikkommission der Albert-Ludwigs Universität Freiburg im Breisgau (siehe Appendix 2).

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 40 Patienten, die mit der Diagnose

- Primärer Hirntumor
- Metastase eines Primärtumors mit extrazerebraler Lokalisation

im Zeitraum von Juni 2008 bis Juli 2009 in der Abteilung für Strahlenheilkunde der Universitätsklinik Freiburg behandelt wurden. Patienten, die nach weniger als einer Woche aus der Studie ausschieden (Widerrufung der Studienteilnahme, Non-Compliance) wurden, entsprechend dem Studienprotokoll, nachrekrutiert. Das Patientenkollektiv umfasste einschließlich der nachrekrutierten Patienten bei Abschluss der Studie 44 Patienten.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten erhielten eine Ganz- oder Teilhirnbestrahlung. Die Patienten mussten über 18 Jahre alt sein mit einem Karnofsky-Index > 50 und für alle Patienten musste bei Beginn der Studie das schriftliche Einverständnis vorliegen (written informed consent, siehe Appendix 1).

Einschlusskriterien

- Ganz-, Teilhirnbestrahlung mit 5 x 3 Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 30 - 36 Gy oder 5 x 2 Gy/Woche bis Gesamtdosis 40 - 60 Gy oder 5 x 2 Gy/Woche bis 60 Gy oder 5 x 2,5 Gy/Woche bis Gesamtdosis 35 Gy.
- Patienten älter als 18 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Karnofsky Index > 50

Ausschlusskriterien

- Patienten mit hoher Dexamethasondosis vor Strahlentherapie (>24mg/d)
- Karnofsky-Index < 50

2.3 Strahlentherapie

Die in die H-WEIH Studie eingeschlossenen Patienten erhielten entweder eine Ganzhirnbestrahlung oder eine Teilhirnbestrahlung, bei der mindestens 60 % des Hirnvolumens bestrahlt wurde.

Beginn der Strahlentherapie war zwei Tage nach simulatorgeplanter oder eine Woche nach CT- gesteuerter 3D-Planung. Die Strahlentherapie erfolgte abhängig von Allgemeinzustand, Alter des Patienten und Tumorart und -größe, unabhängig von Einschluss in die Studie nach dem üblichen Standard. Es wurden die folgenden Fraktionierungsschemata angewendet:

- 5 x 2 Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von 40 Gy bis 60 Gy
- 5 x 2,5 Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von 35 Gy
- 5 x 3 Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von 30 Gy bis 36 Gy

Die Behandlungsdauer betrug je nach Fraktionierungsschema 2 bis 6 Wochen.

Alle Patienten wurden an Linearbeschleunigern (Elekta Synergy, Elekta SL 20, Varian Clinac 600, Varian Clinac 2100) mit Photonen einer Energie von 6 bzw. 18 MeV behandelt.

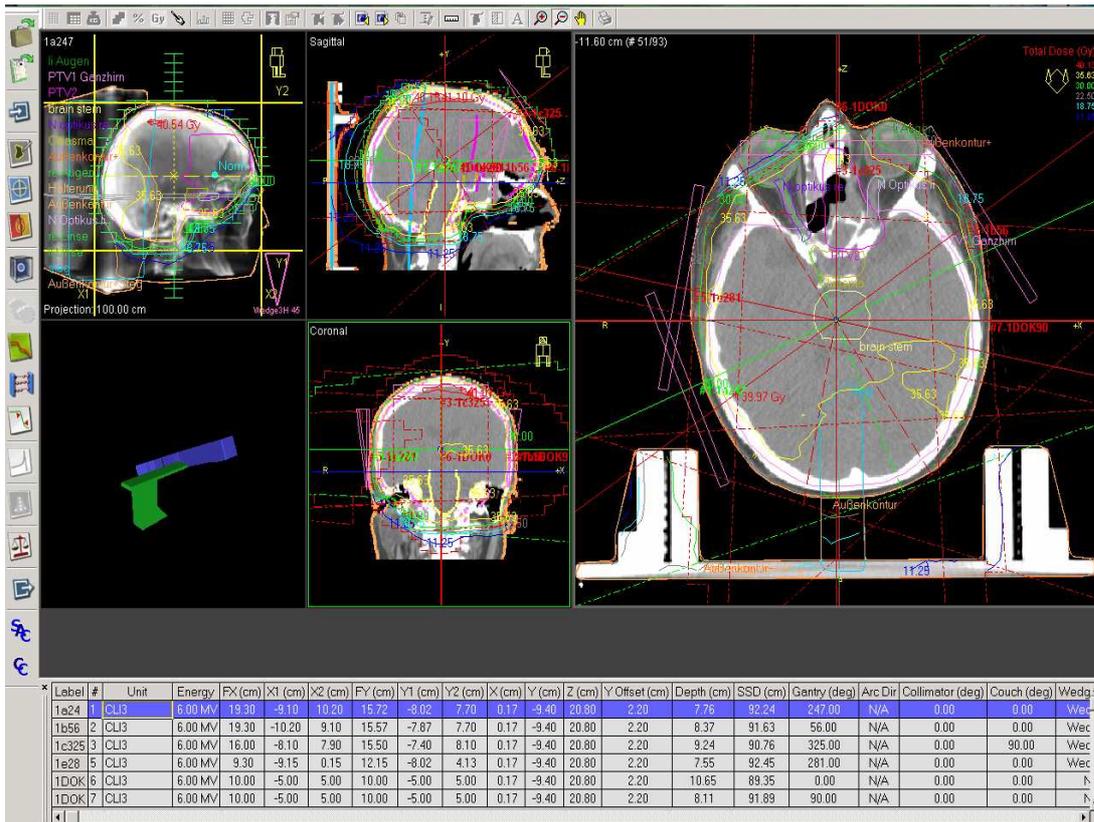


Abb. 9: 3-D geplanter CT- Plan Ganzhirn

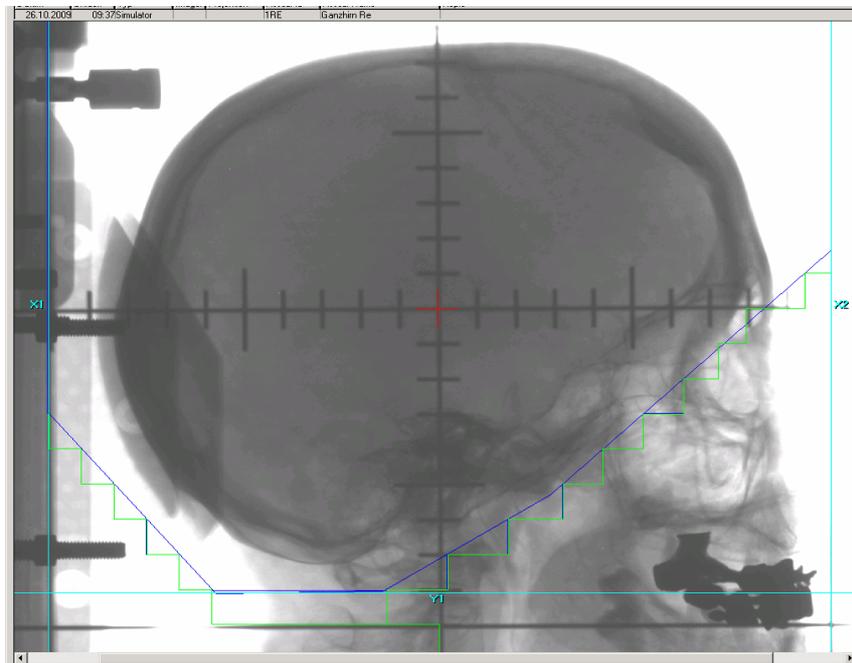


Abb. 10: Simulator- Plan Ganzhirn

2.4 Medikation

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten entsprechend dem Studienprotokoll in Arm A das Studienpräparat und in Arm B das Placebopräparat. Die Studienmedikation wurde in der Apotheke der Universitätsklinikums Freiburg hergestellt und in Dosen mit der Medikation für eine Woche (84 Kapseln) geliefert. Jede Dose war mit einer fortlaufenden Patientenummer und einer Nummer zur Identifizierung der Therapiewoche (siehe Abb. 11) beschriftet. Bei Einschluss eines neuen Patienten in die Studie wurde mit der ersten Studienmedikationslieferung ein blickdichter, verschlossener Notfallentblindungsumschlag mit der Patientenummer mitgegeben. Die Studienmedikation wurde bei Raumtemperatur licht- und feuchtigkeitsgeschützt aufbewahrt.

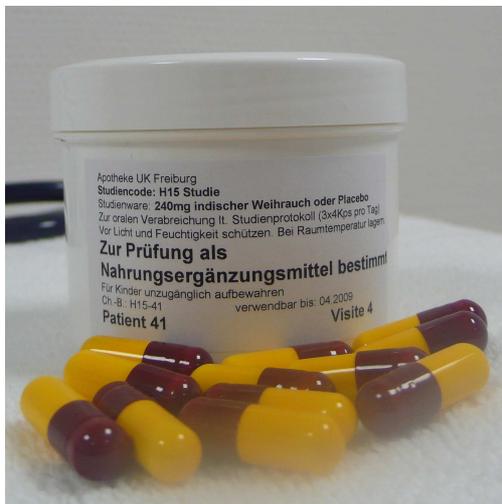


Abb. 11: Studienpräparat

2.4.1 Applikation, Dosierung, Dauer der Applikation

Da sich in pharmakokinetischen Studien (Sharma 2004) nach oraler Einnahme eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 6 Stunden gezeigt hatte, erfolgte die Einnahme der Medikation oral, in Kapselform, dreimal täglich zu oder nach den Mahlzeiten, begann mit dem ersten Tag der Strahlentherapie und wurde zwei Wochen nach Ende der Strahlentherapie beendet. Die Dosis des H15 Präparates betrug 3 x 4 Kapseln mit je 350 mg (3 x 1400 mg/d). Dies entspricht einer Tagesdosis von 4200 mg. Zur optischen und olfaktorischen Verblindung wurden die Originalkapseln mit Verum und die Placebokapseln mit einer in Farbe und Beschaffenheit identischen Hülle aus Hartgelatine der Größe 00 (Fa. Capsugel) überzogen. Dadurch war sowohl für den Patien-

ten, als auch für den Arzt eine Identifizierung nicht möglich. Als Füllsubstanz für die Placebokapseln wurde Milchzucker benutzt.

2.4.2 Verumpräparat

Als Verummedikation wurde, wie auch in anderen klinischen Studien, das von der Firma Hecht-Pharma GmbH als Nahrungsergänzungsmittel vertriebene und in Deutschland zugelassene Produkt H15™ verwendet (siehe Appendix 3). Es wird aus dem Harz von Indischem Weihrauch (*Boswellia serrata*) hergestellt. Die Rohsubstanz stammt bei allen Chargen von der gleichen Weihrauchplantage, so dass sich klimatische oder geographische Unterschiede nicht auf den Wirkstoffgehalt auswirken. Den Untersuchungen von Ennet et al. zufolge scheint die Konzentration der Boswelliasäuren in diesem Präparat über mehrere Chargen hinweg sehr konstant zu sein (Ennet 2000).

2.4.3 Nebenwirkungen und Toxizität

Toxizitätsstudien an Ratten und Affen haben keine pathologischen Veränderungen auf hämatologische, biochemische oder histologische Parameter bei einer Dosierung von bis zu 1000 mg/kg gezeigt. Die LD 50 wurde bei > 2 g/kg angesetzt (Singh 1986).

In den in Abschnitt 1.1.6 vorgestellten randomisierten klinischen Studien kam es nur zu geringen unerwünschten Wirkungen (Diarrhoe, Unwohlsein und Übelkeit).

2.5 Bestimmung des Kortisonbedarfs

Der Kortisonbedarf wurde als Bedarf einer Woche erfasst. Dazu wurde der tägliche Bedarf im wöchentlichen Patientengespräch sowie mit Hilfe von Patientenakten und Arztbriefen bestimmt. Da die meisten Patienten Dexamethason (Fortecortin™) erhielten, wird der Kortisonbedarf an Dexamethason angegeben. Prednison wurde mit dem Faktor 7,5 in Dexamethason umgerechnet.

2.6 Statistik

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden die Methoden der deskriptiven Statistik angewandt. Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe bezüglich des primären Endpunktes (Volumen des Hirnödems im T2 gewichteten MRT Bild) und des sekundären Endpunktes Lebensqualität wurden mit dem zweiseitigen Wilcoxon-Rank Test auf Signifikanz untersucht. Hierzu wurden die Prozentwerte der MRT - Volumina verwendet (z.B. MRT 2 - Volumen als Anteil an MRT 1 – Volumen). Patienten, die kein Ödem in MRT 1 und kein Ödem in MRT 2 zeigten, wurden mit 0 % bewertet. In einer zweiten Analyse wurden diese Patienten von der Auswertung ausgeschlossen. Der Dexamethasonverbrauch wurde mittels t-Test für univariable Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe getestet. Das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben wurden mittels Kaplan-Meier-Plot und Log-Rank Test dargestellt und ausgewertet.

2.7 Bildgebung

Für alle Patienten musste eine Magnetresonanztomographieuntersuchung (MRT) vor Beginn der Strahlentherapie vorliegen. Die MRT-Untersuchung konnte bis zu 4 Wochen vor Beginn der Therapie erfolgt sein. In den meisten Fällen wurde diese Untersuchung im Rahmen der Primärdiagnostik angefertigt. Weitere MRT- Untersuchungen erfolgten bei Abschluss der Strahlentherapie (ein Tag vor Ende bis zu vier Tage danach) und 4 - 5 Wochen nach Ende der Strahlentherapie. Die MRT- Untersuchung vor Therapiebeginn konnten die Patienten auch außerhalb des Universitätsklinikum Freiburg durchführen lassen. Die MRT bei Abschluss der Therapie und vier Wochen nach Therapieende wurden in den Abteilungen Neuroradiologie und Diagnostische Radiologie der Universitätsklinik Freiburg nach dem dort üblichen Standardverfahren durchgeführt. Die MRT Bilder wurden zur Vermeidung von interpersonellen Beurteilungsschwankungen von nur einem Neuroradiologen vor Entblindung der Studie befundet. Es wurde die Metastasengröße und Ödemgröße in den drei Ebenen (horizontal, sagittal und vertikal) gemessen. Durch Multiplikation der drei Werte wurde ein dreidimensionales Volumen errechnet, das der ovalen bis konkaven Form von metastatischen Veränderungen hinreichend genau entspricht. Zur Messung in den drei Ebenen wurde zu allen drei Zeitpunkten bei demselben Patienten, dieselbe Schicht und Schnittführung zur Auswertung herangezogen. Zur Orientierung wurden die knö-

cherneren Strukturen des Schädels, wie Schädelkalotte und Schädelbasis in den verschiedenen MRT Bildern verglichen.

Da bei Patienten mit hirneigenen Tumoren nicht eindeutig zwischen ödematösen und tumorösen Gewebe unterschieden werden kann, wurde zur Bestimmung des Ödems bei diesen Patienten der größte Durchmesser von verändertem Hirngewebe in allen drei Ebenen herangezogen und ebenso eine quaderförmige Näherung berechnet.

Zusätzlich wurde bei allen Patienten die Metastasenanzahl, die Lokalisation, die Mittellinienverlagerung auf Höhe der Seitenventrikel, eine Ventrikelerweiterung und ein mögliches Globales Hirnödem erfasst.

2.8 Evaluation der Lebensqualität mittels Fragebogen EORTC QLQ-C30, Version 3.0

Zur Evaluation der Lebensqualität wurde von allen Patienten bei Beginn der Strahlentherapie, am Ende der Strahlentherapie und 4 Wochen nach Therapieende ein Fragebogen zur Lebensqualität ausgefüllt. Wegen der Vergleichbarkeit der Daten wurde der gut validierte und häufig verwendete Fragebogen EORTC QLQ-C30 Version 3.0 von der European Organisation for Research and Treatment of cancer (EORTC) verwendet (siehe Appendix 4). Er besteht aus 30 Fragen, wobei 28 Fragen Antwortmöglichkeiten in vier Kategorien (überhaupt nicht - wenig - mäßig - sehr; 4-Punkt-Likert-Skalen) zulassen und 2 Fragen in Form einer linearen analogen Skala von sehr schlecht bis ausgezeichnet zu beantworten sind (Aaroonson 1993). Die gewonnenen Basiswerte können direkt zur Auswertung herangezogen werden oder in einen Score von 0 bis 100 transformiert werden, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erreichen (Fayers 1998, Hjerstad 1998, Schwarz 2001).

2.9 Kognitive Funktionen: Mini Mental State Test

Zur Erfassung und Verlaufsbeurteilung der Kognitiven Entwicklung der Patienten führten wir den Mini Mental State Test zu Beginn der Strahlentherapie, am Ende der Strahlentherapie und 4 Wochen nach Abschluss der Therapie durch. Der Mini Mental State Test (MMST) wurde 1975 von Marshal Folstein et al. als ein Instrument zur Erfassung von kognitiven Defiziten entwickelt (Folstein 1975 „Eine praktische Methode für den Kliniker zur Einteilung des kognitiven Status der Patienten“). Mit dem MMST kann eine Abschätzung der kognitiven Funktionen vorgenommen werden. Es werden

Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Rechnen und Sprache erfasst (siehe Appendix 5).

Die Auswertung des MMST erfolgt durch einfache Addition der erreichten Punktzahlen. 30-27 Punkte bedeuten keine Einschränkung, 26-18 leichte Einschränkungen, 17-10 mittelgradige Einschränkungen, < 9 schwere Einschränkungen.

2.10 Blutproben

2.10.1 Blutuntersuchungen nach Einnahme von H15

Zur Bestimmung der Konzentration von *Boswellia serrata* im Blut wurden bei den Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten Blutentnahmen durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten im Rahmen von routinemäßigen Kontrolluntersuchungen ohne bestimmten zeitlichen Zusammenhang zur Einnahme des Studienpräparates.

Nach der Venenpunktion (pro Punktion ca. 5 ml Blut) wurde das Vollblut in kliniküblichen Monovetten zentrifugiert und in Proberöhrchen aufbewahrt. Die Aufbewahrung erfolgte im Labor für Strahlenbiologie der Abteilung für Strahlenheilkunde bei einer Temperatur von -80°C. Pro Blutprobe konnten zwischen 2 ml und 6 ml Serum gewonnen werden.

In den Blutproben wurde im Zentrallabor Deutscher Apotheker in Eschborn von der Arbeitsgruppe Abdel-Tawab die Konzentration von KBA, der vermutlich wirksamsten Boswelliasäure, bestimmt. Die Arbeitsgruppe von Abdel-Tawab hat eine hoch sensitive Methode zur Bestimmung von Boswelliasäuren (KBA und AKBA) in Plasma mittels Flüssigkeitschromatographie und Massenspektroskopie entwickelt (LC/MS-Methode). Die Plasmaproben werden bei dieser Methode mittels einer Flüssig-/Flüssigextraktion mit Extrelut, einem weitporigen Kieselgur, das Wasser und störende Begleitstoffe aus dem Plasma aufnehmen kann, gereinigt. Mit einem Gemisch organischer Lösemittel werden die gewünschten Substanzen wieder von diesem Material herunter gewaschen und reichern sich in der Lösung an. Die so erhaltene Probelösung wird in ein HPLC/MS System injiziert. Hierbei erfolgt eine Auftrennung der enthaltenen Substanzen über eine chromatographische Säule (LC). Bei dem nachgeschalteten Massenspektrometer (MS) wird die ankommende Lösung in die Gasphase überführt, ionisiert und die ionisierten Teilchen werden durch ein elektrisches Feld beschleunigt. Die Auftrennung und Detektion erfolgt hierbei nach ihrem Verhältnis Masse zu Ladung. So können ionisierbare Substanzen exakt nach ihrer molaren

Masse in sehr kleinen Konzentrationen gemessen werden. Es lassen sich mit dieser nach Internationalen Kriterien für Bioanalytische Methoden validierten Methode geringste Konzentrationen von bis zu 3 ng/ml detektieren (Reising 2005, Abdel-Tawab 2008).

2.10.2 Blutuntersuchung bei einem Probanden nach Einnahme von H15

Bei einem freiwilligen Probanden aus unserer Forschungsgruppe wurden Blutuntersuchungen durchgeführt, um den Blutspiegel von *Boswellia serrata* zu verschiedenen Zeitpunkten nach oraler Einnahme des Präparates zu bestimmen und so Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Blutentnahmen bei den Patienten ziehen zu können. Von dem Probanden wurde vor Einnahme der H15 Kapseln eine Blutprobe entnommen („Leerprobe“). Nach oraler Einnahme von 5 Kapseln des Weihrauchextraktes H15 (Firma Hecht- Pharma) mit einer Gesamtdosis von 1750 mg wurde nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, Stunden jeweils ein Serumröhrchen Blut abgenommen und mit der oben beschriebenen Methodik verarbeitet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 44 Patienten in die Studie eingeschlossen, jeweils 22 Patienten in den Verumarm und 22 Patienten in den Placeboarm.

Da 4 Patienten die Studienteilnahme vor Beendigung der Strahlentherapie beendeten, wurden entsprechend dem Studienprotokoll (geplant: n=40 Patienten) die gleiche Anzahl Patienten nachrekrutiert.

Das durchschnittliche Alter für das gesamte Patientenkollektiv lag bei 59 Jahren (32 - 83 Jahre). In der Placebogruppe betrug das durchschnittliche Alter 58, in der Verumgruppe 60 Jahre. Männliche Patienten und weibliche Patienten waren in beiden Gruppen genau gleich verteilt, jeweils 10 Frauen und 12 Männer in beiden Gruppen.

Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit primären Hirntumoren (25%) und aus Patienten mit Hirnmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren (75%). In der Placebogruppe fand sich ein höherer Anteil an Patienten mit Glioblastomen im Vergleich zur Verumgruppe (7 vs. 4 Patienten).

Die größte Patientengruppe stellten Patienten mit Hirnmetastasen eines Bronchial-Karzinoms dar (43%), gefolgt von der Patientengruppe mit Glioblastom (25%) (Abb. 12 und Tab. 6).

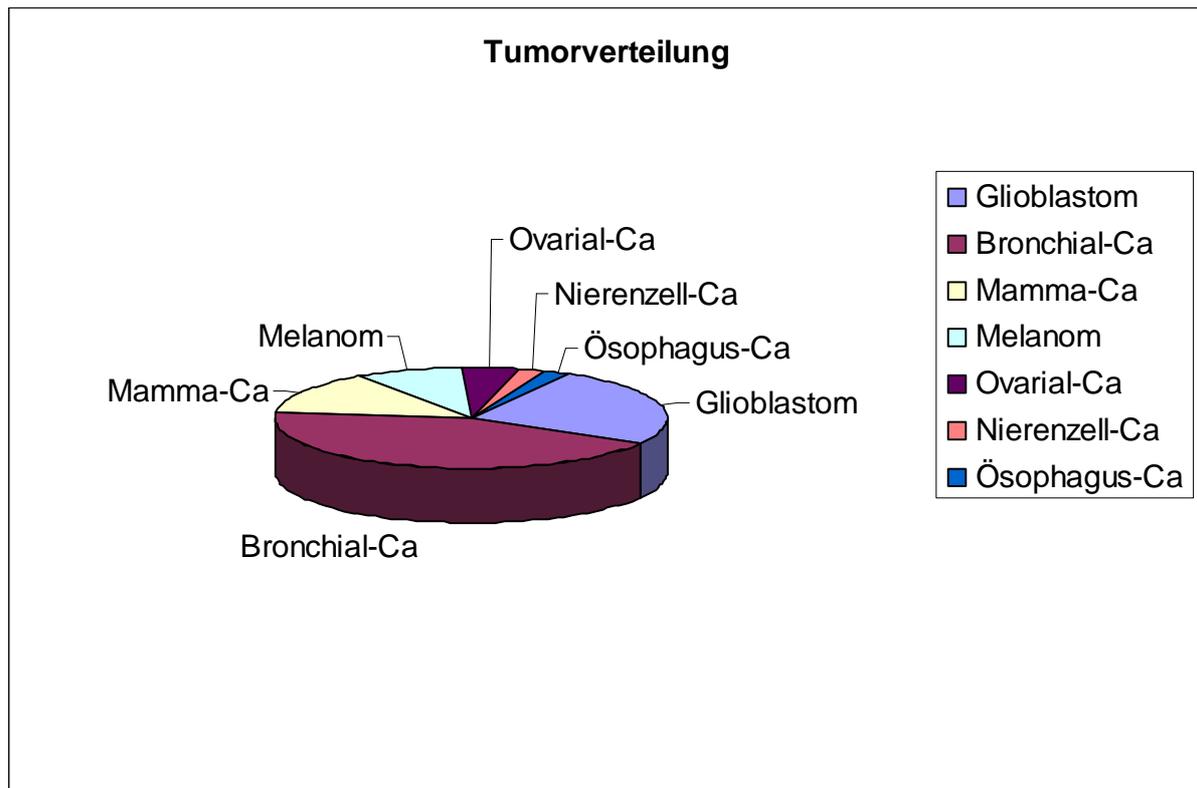


Abb. 12: Primärtumorverteilung

Die Strahlentherapie erfolgte in beiden Gruppen mit der identischen, in Kapitel 2.3 dargestellten Technik. Die Fraktionierungsschemata waren in beiden Gruppen gleich verteilt, mit einer Fraktionierung zwischen 5 x 1,8 Gy/Woche und 5 x 3 Gy/Woche. Die Gesamtdosis lag zwischen 30 und 60 Gy verteilt auf eine Bestrahlungsdauer von 10 bis 30 Tagen. Das am häufigsten angewandte Behandlungsschema war eine Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 35 Gy in einer Fraktionierung von 5 x 2,5 Gy/Woche für 14 Tage (n= 19 Patienten).

Der Kortisonbedarf vor Strahlentherapie betrug in der Placebogruppe durchschnittlich 32 mg Dexamethason/Woche und in der Verumgruppe 14 mg Dexamethason/Woche. Der Karnofsky-Index betrug in der Placebogruppe 77% und in der Verumgruppe 74%. Der Anteil der Raucher war im gesamten Kollektiv 34%, der der ehemaligen Raucher 14%, der der Nichtraucher 52%, zu gleichen Teilen auf beide Gruppen verteilt.

Tab. 6: Patientencharakteristika

		Placebo n = 22	Verum n = 22
Altersdurchschnitt (-verteilung)		58 (39-83)	60 (32-74)
Geschlecht			
Männlich		12 (55%)	12 (55%)
Weiblich		10 (45%)	10 (45%)
Raucher			
Ja		7 (32%)	8 (37%)
Nein		12 (55%)	11 (50%)
Ehemalige Raucher		3 (13%)	3 (13%)
Strahlentherapie			
Fraktionierung 5x/Woche [Gy]	1.8	2	0
	2	8	5
	2.5	7	12
	3	5	5
	Mittelwert	2,4	2,5
Gesamtdosis [Gy]	30	6	5
	35	7	12
	40	3	2
	45	1	0
	54	1	0
	60	4	3
	Mittelwert	40	38
Bestrahlungsdauer [Tage]	10	5	4
	14	6	14
	20	5	1
	25	2	0
	30	4	3
	Mittelwert	18	16
Erkrankung			
primärer Hirntumor		7 (32%)	4 (18%)
Bronchial-Ca		8 (36%)	11 (50%)
Mamma-Ca		4 (18%)	2 (9%)
Malignes Melanom		2 (9%)	2 (9%)
Ovarial-Ca		1 (5%)	1 (5%)

Nierenzell-Ca	0	1 (5%)
Ösophagus-Ca	0	1 (5%)
Karnofsky-Index [%]	77	74
Kortisonbedarf vor Studieneinschluss		
Ja	10 (45%)	5 (23%)
Nein	12 (55%)	17 (77%)
Dexamethason Bedarf vor RT [mg/Woche]	32 (0-84)	14 (0-112)
Mini Mental State Test zu Beginn RT	28 (23-30)	29 (23-30)

RT = Radiation Therapy

Aus der vorliegende Tabelle ist zu entnehmen, dass die Parameter in beiden Gruppen sehr ausgeglichen verteilt waren. Unterschiede stellen der höhere Anteil an Patienten mit Glioblastomen und der höhere Kortisonbedarf zu Beginn der Strahlentherapie in der Placebogruppe dar.

3.1.1 Dropouts, Gründe für Studienabbruch

Wie weiter oben bereits erwähnt kam es in 4 Fällen zum Studienabbruch vor Beendigung der Hälfte der Therapiezeit, so dass diese Patienten entsprechend dem Studienprotokoll nachrekrutiert werden konnten.

Zwei Patienten mussten ausgeschlossen werden, da die Strahlentherapie nicht planmäßig durchgeführt werden konnte. Bei beiden Patienten musste die Strahlentherapie aufgrund einer Allgemeinzustandsverschlechterung abgebrochen werden. Bei einem Patienten bei einer Dosis von 17,5 Gy von geplanten 35 Gy und bei dem anderen Patienten bei einer Dosis von 50 Gy von geplanten 60 Gy. In erstem Fall wurde ein Patient nachrekrutiert. Beide Patienten konnten nicht in die Auswertung des primären Endpunktes, die Hirnödementwicklung eingeschlossen werden.

Fünf Patienten wurden ausgeschlossen, da die Einnahme der Studienmedikation nicht nach Studienprotokoll erfolgt war. In der ersten Therapiewoche beendete ein Patient die Studie aufgrund von Schluckschwierigkeiten bei Ösophagus-Karzinom und ein Patient aufgrund von Schluckschwierigkeiten bei Allgemeinzustandsverschlechterung, ein weiterer Patient aufgrund einer neu aufgetretenen Diarrhoe. Es erfolgte die Nachrekrutierung von 3 Patienten. In der zweiten Therapiewoche beendeten zwei Patienten die Studie aufgrund von Erbrechen und Übelkeit nach Einnahme des Studienpräparates. Bei einem Patienten mit hirneigenem Tumor und sechs-

wöchiger Strahlentherapie musste die Einnahme in der vierten Therapiewoche aufgrund massiver Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Status epilepticus beendet werden.

3.2 Peritumorales Hirnödem

Zur Untersuchung des primären Endpunktes der Studie, der Entwicklung des peritumoralen Hirnödems während der Strahlentherapie, standen die Daten von 34 Patienten, 19/22 der Placebogruppe und 15/18 der Verumgruppe nach Abschluss der Nachrekrutierung, zur Verfügung. Bei jeweils 4 Patienten konnte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes keine Bildgebung durchgeführt werden, bei zwei Patienten ergaben sich technische Probleme bei der Auswertung.

Vier Wochen nach Therapie standen die Daten von 17/22 in der Placebogruppe und 12/18 in der Verumgruppe zur Verfügung.

Es wurden die im Folgenden dargestellten Auswertungen und Subgruppenanalysen durchgeführt. Da ein großer Unterschied der Hirnödemgröße zwischen den einzelnen Patienten zu Beginn der Strahlentherapie bestand, wurden die Volumina zu Zeitpunkt 0 (Therapiebeginn) als 100% definiert und die Relativwerte zu diesem Ausgangsvolumen dargestellt.

3.2.1 Gruppenauswertung aller Patienten

Im Rahmen der ersten Auswertung wurden die 34 Patienten in vier Gruppen eingeteilt.

- **Gruppe 1:** Patienten mit einer Zunahme des Hirnödems
- **Gruppe 2:** Patienten mit konstantem Hirnödem oder einer Abnahme bis 25% des Ausgangsvolumens
- **Gruppe 3:** Patienten mit einer Abnahme zwischen 25% und 75% des Ausgangsvolumens
- **Gruppe 4:** Patienten mit einer Abnahme > 75% des Ausgangsvolumens

Patienten, die zu Beginn der Strahlentherapie ein kaum messbares, sehr kleines Ödem oder gar kein Ödem zeigten und während der Therapie kein Ödem entwickelten, wurden der Gruppe 4, mit den Patienten mit der besten klinischen Entwicklung zugeteilt.

Von Zeitpunkt 0 (Beginn der Therapie) zu Zeitpunkt 1 (Abschluss der Therapie) kam es in der Verumgruppe zu einer deutlichen Abnahme des Hirnödems um mehr als 75% bei 9 Patienten (60%), in der Placebogruppe bei 5 Patienten (26%). Eine Ödemzunahme zeigten 2 Patienten (13%) in der Verumgruppe und 4 Patienten (21%) in der Placebogruppe. Bei einem Patienten in der Verumgruppe und bei 3 Patienten in der Placebogruppe kam es nicht zu einer Veränderung des Ödemvolumens (Tab. 7, Abb.13). Der Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ist im zweiseitigen Wilcoxon - Rank Test signifikant ($p=0,023$) (siehe Kapitel 2.6).

Tab. 7: Ödemgröße aller Patienten: Vergleich Therapiebeginn vs. Therapieabschluss

	Placebo n=19	Verum n=15
Gruppe 1: Zunahme	4 (21%)	2 (13%)
Gruppe 2: Konstant	3 (16%)	1 (7%)
Gruppe 3: Abnahme 25-75%	7 (37%)	3 (20%)
Gruppe 4: Abnahme >75%	5 (26%)	9 (60%)

Gruppe 1: Zunahme > 105% der Ausgangsödemegröße; **Gruppe 2:** konstantes Ödem 75%-105% der Ausgangsödemegröße; **Gruppe 3:** geringe Abnahme 25%-75% der Ausgangsödemegröße; **Gruppe 4:** große Abnahme > 75% (einschließlich 0)

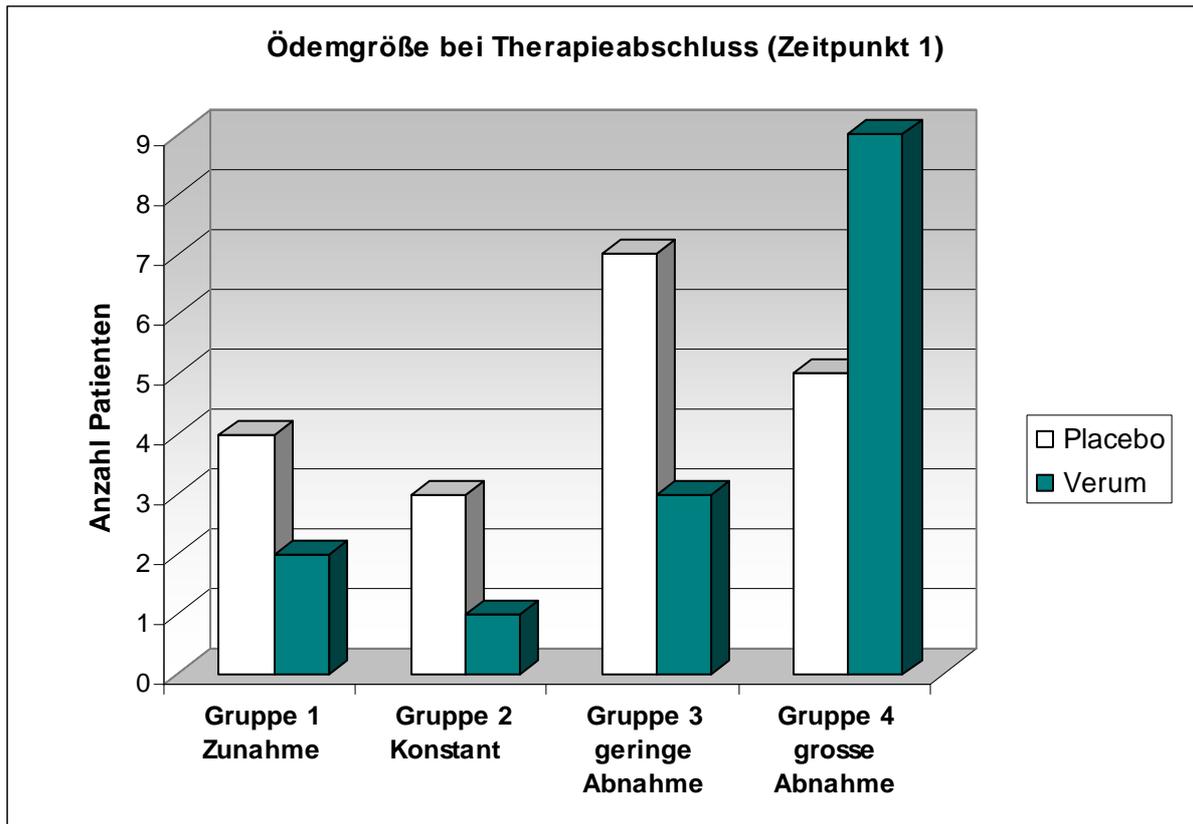


Abb. 13: Ödemgröße aller Patienten: Vergleich Therapiebeginn/Therapieabschluss

Gruppe 1: Zunahme > 105% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 2:** konstantes Ödem 75%-105% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 3:** geringe Abnahme 25%-75% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 4:** große Abnahme > 75% (einschließlich 0)

Von Zeitpunkt 1 (Abschluss der Therapie) zu Zeitpunkt 2 (vier Wochen nach Abschluss der Therapie) kam es zu einer weiteren deutlichen Ödemabnahme von mehr als 75% bei 7 Patienten in der Placebo- (41%) und der Verumgruppe (58%). Eine Zunahme zeigten 2 Patienten in der Verumgruppe (17%) und drei Patienten in der Placebogruppe (18%). Ein konstantes Ödem fand sich bei 3 Patienten in der Verumgruppe (25%) und bei 5 Patienten in der Placebogruppe (29%) (Tab. 8, Abb. 14).

Tab. 8: Ödemgröße aller Patienten: Vergleich Therapieabschluss vs. vier Wochen nach Therapieabschluss

	Placebo n= 17	Verum n= 12
Gruppe 1: Zunahme	3 (18%)	2 (17%)
Gruppe 2: Konstant	5 (29%)	3 (25%)
Gruppe 3: Abnahme 25-75%	2 (12%)	0
Gruppe 4: Abnahme >75%	7 (41%)	7 (58%)

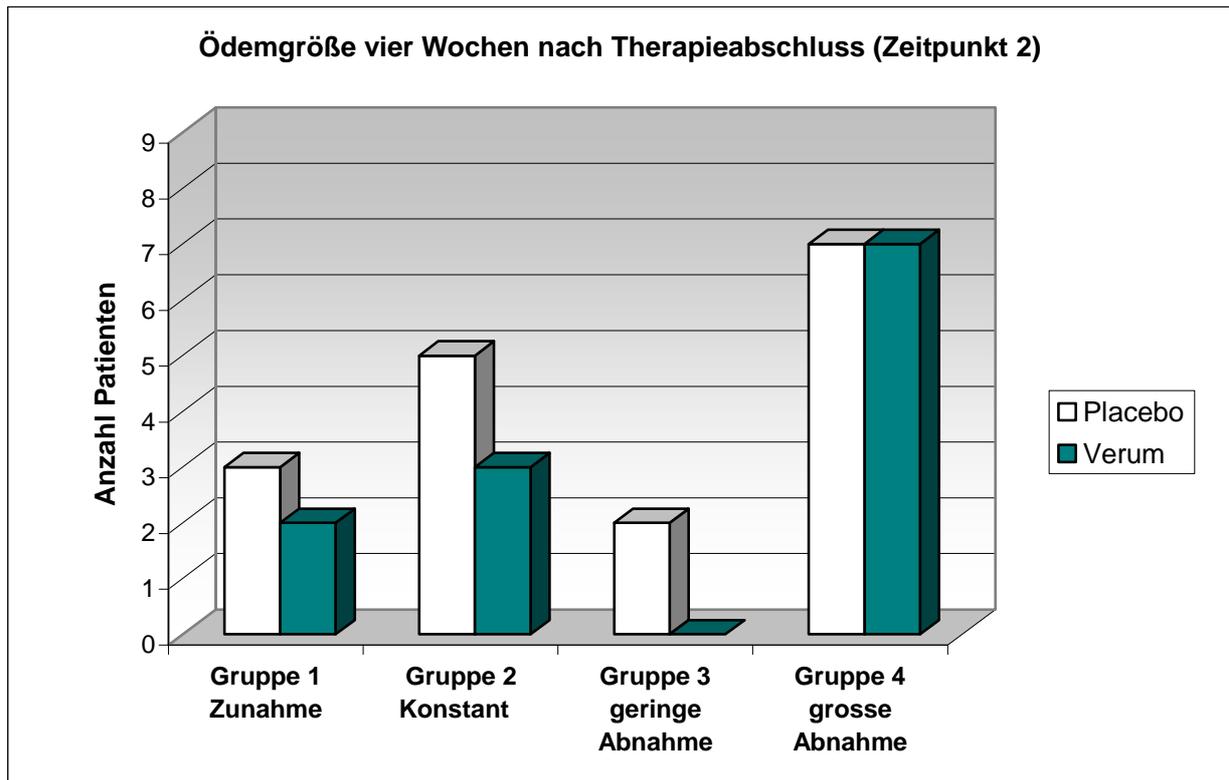


Abb. 14: Ödemgröße aller Patienten: Vergleich Therapieabschluss/Vier Wochen nach Therapieabschluss

Gruppe 1: Zunahme > 105% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 2:** konstantes Ödem 75%-105% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 3:** geringe Abnahme 25%-75% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 4:** große Abnahme > 75% (einschließlich 0)

3.2.2 Auswertung nach Ausschluss der Patienten ohne Hirnödem

In einer weiteren Analyse wurden die Patienten mit kaum messbarem oder keinem Ödem zu Beginn der Strahlentherapie ausgeschlossen. Nach Ausschluss dieser Patienten standen 29 Patienten für die Auswertung zur Verfügung (18 Patienten in der Placebogruppe; 11 Patienten in der Verumgruppe). Auch hier zeigte sich eine deutliche relative und absolute Abnahme der Ödemgröße von Zeitpunkt 0 (vor Strahlentherapie) zu Zeitpunkt 1 (bei Ende der Strahlentherapie). Wenn man das Ödemvolumen zu Zeitpunkt 0 (Beginn der Therapie) als 100% annimmt, kam es in der Verumgruppe bei Abschluss der Therapie zu einer durchschnittlichen Abnahme auf 46% des Ausgangsvolumens. In der Placebogruppe zeigte sich eine geringere durchschnittliche Abnahme auf 75 % des Ausgangsvolumens (Tab. 9, Abb. 15). Aufgrund der geringen Patientenzahlen erreichen diese Ergebnisse jedoch nur grenzwertige statistische Signifikanz ($p=0,033$ im einseitigen, $p= 0,066$ im zweiseitigen Wilcoxon - Rank Test, siehe Kapitel 2.6). Von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 2 kam es in der Verumgruppe zu ei-

ner weiteren Ödemabnahme auf 29% des Ausgangsvolumens zu Beginn der Therapie. In der Placebogruppe kam es zu einer Ödemabnahme auf 36% des Ausgangsvolumens.

Tab. 9: Ödemgröße der Patienten mit Ödem zu Beginn der Strahlentherapie in % des Ausgangsvolumens

	Placebo n= 18	Verum n= 11
Zeitpunkt 0	100 %	100 %
Zeitpunkt 1	74.54 %	45.59 %
Zeitpunkt 2	36.19 %	29.46 %

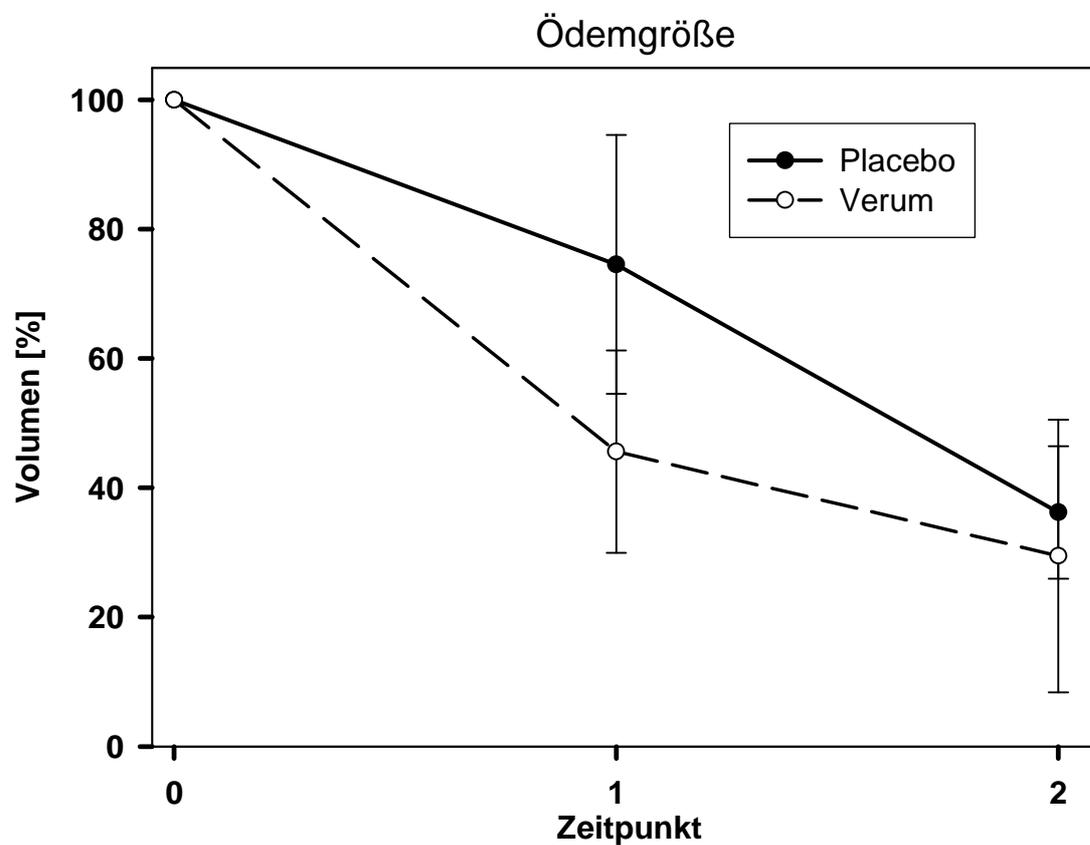


Abb. 15: Veränderung des durchschnittlichen Ödemvolumens der Patienten mit Ödem zu Beginn der Strahlentherapie (Balken: Standard Error). Zeitpunkt 0: Beginn der Therapie; Zeitpunkt 1: Abschluss der Therapie; Zeitpunkt 2: Vier Wochen nach Abschluss der Therapie

3.2.3 Auswertung getrennt nach Grunderkrankung

In einer dritten Analyse wurden die Patienten getrennt nach den unterschiedlichen Grunderkrankungen betrachtet (Patienten mit primären Hirntumoren und Patienten mit Hirnmetastasen).

3.2.3.1 Patienten mit Hirnmetastasen

In der Patientengruppe mit Hirnmetastasen (n=25) kam es von Zeitpunkt 0 (Beginn der Therapie) zu Zeitpunkt 1 (Abschluss der Therapie) zu einer deutlichen Abnahme des Hirnödems um mehr als 75% bei 8 Patienten (67%) der Verumgruppe und bei 4 Patienten (31%) der Placebogruppe. Eine Ödemzunahme zeigten 4 Patienten (31%) der Placebogruppe und ein Patient (8%) der Verumgruppe (Tab.10, Abb.16).

Tab. 10: Ödemgröße Patienten mit Hirnmetastasen: Vergleich Therapiebeginn vs. Therapieabschluss

	Placebo n= 13	Verum n= 12
Gruppe 1: Zunahme	4 (31%)	1 (8%)
Gruppe 2: Konstant	2 (15%)	1 (8%)
Gruppe 3: Abnahme 25-75%	3 (23%)	2 (17%)
Gruppe 4: Abnahme >75%	4 (31%)	8 (67%)

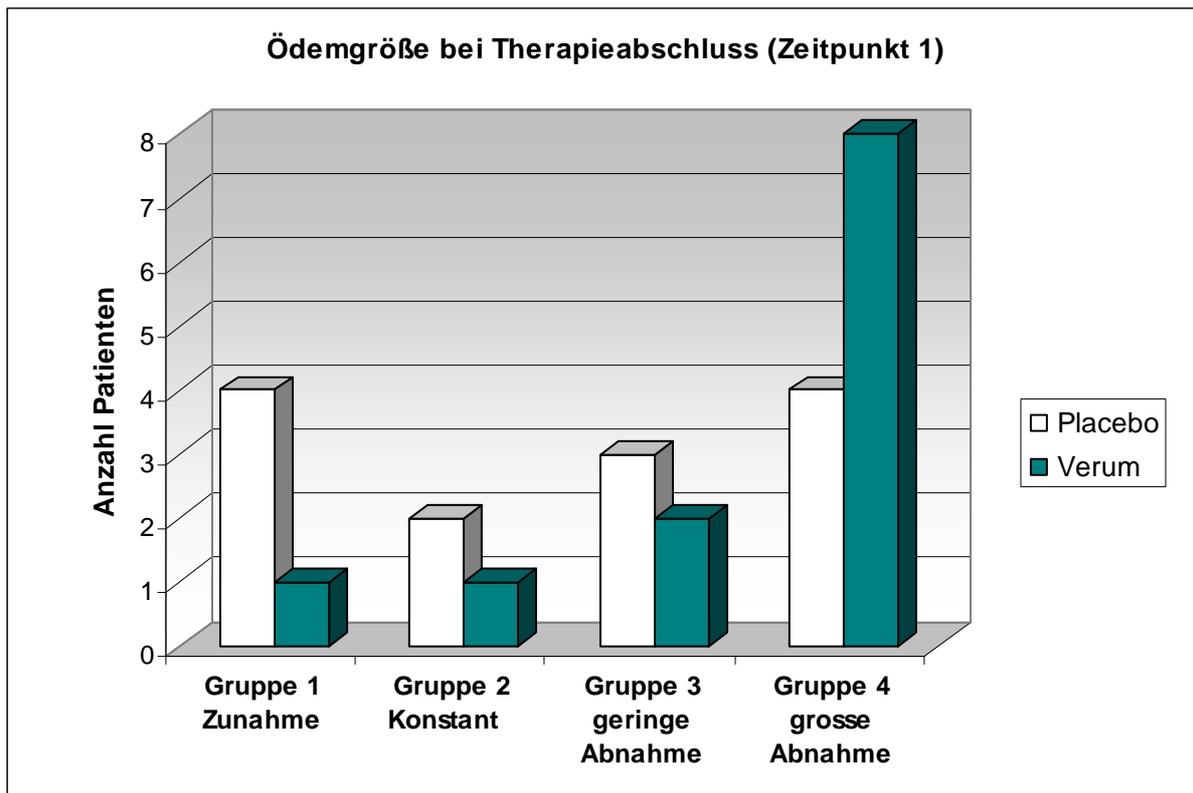


Abb. 16: Ödemgröße der Patienten mit Metastasen: Vergleich Therapiebeginn/ Therapieabschluss

Gruppe 1: Zunahme > 105% der Ausgangsödemegröße; **Gruppe 2:** konstantes Ödem 75%-105% der Ausgangsödemegröße; **Gruppe 3:** geringe Abnahme 25%-75% der Ausgangsödemegröße; **Gruppe 4:** große Abnahme > 75% (einschließlich 0)

Von Zeitpunkt 1 (Abschluss der Therapie) zu Zeitpunkt 2 (vier Wochen nach Abschluss der Therapie) kam es zu einem Angleichen des Ödemverlaufs in der Placebo- und der Verumgruppe. In keiner Gruppe war eine Ödemzunahme zu beobachten und in beiden Gruppen kam es zu einer Ödemabnahme > 75% bei 7 Patienten (Tab.11, Abb.17).

Tab. 11: Ödemgröße Patienten mit Hirnmetastasen: Vergleich Therapieabschluss vs. vier Wochen nach Therapieabschluss

	Placebo n= 11	Verum n= 9
Gruppe 1: Zunahme	0	0
Gruppe 2: Konstant	2 (18%)	2 (22%)
Gruppe 3: Abnahme 25-75%	2 (18%)	0
Gruppe 4: Abnahme >75%	7 (64%)	7 (78%)

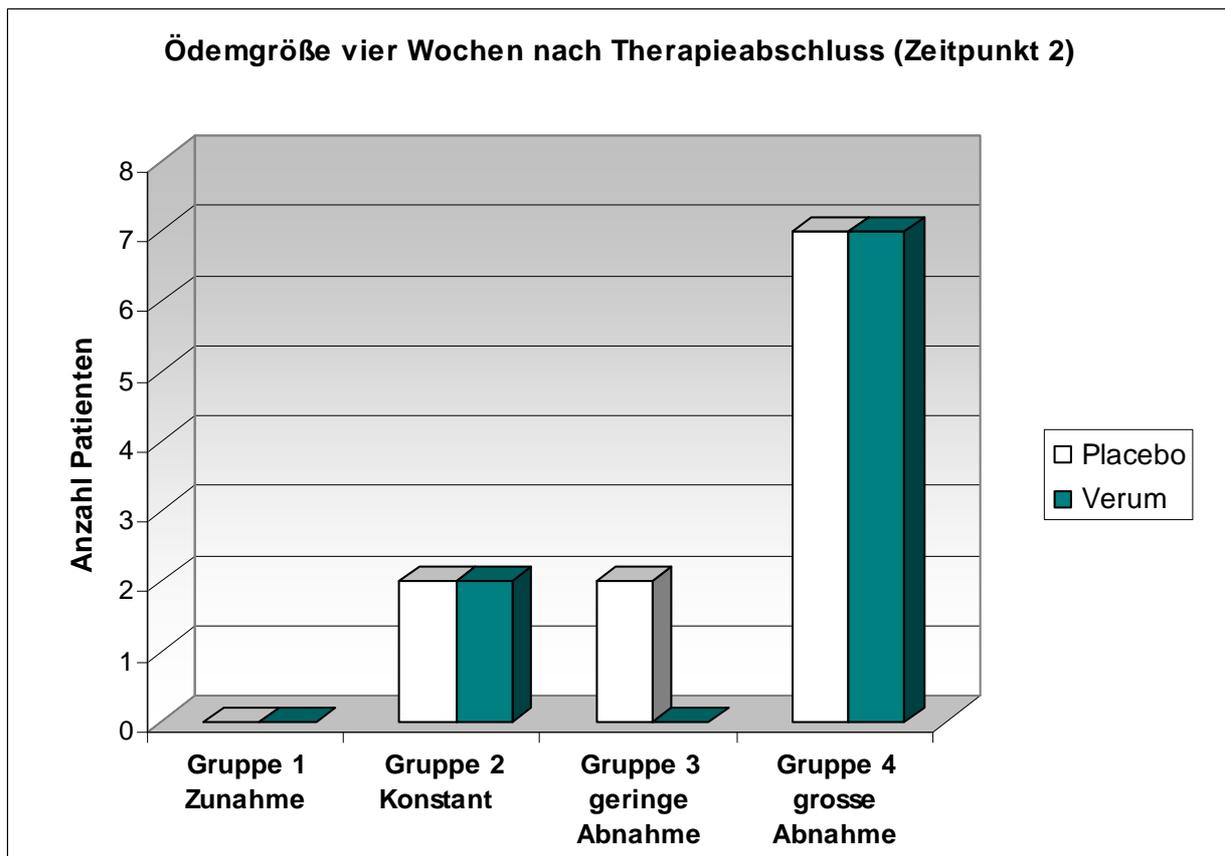


Abb. 17: Ödemgröße der Patienten mit Metastasen: Vergleich Therapieabschluss/ Vier Wochen nach Therapieabschluss

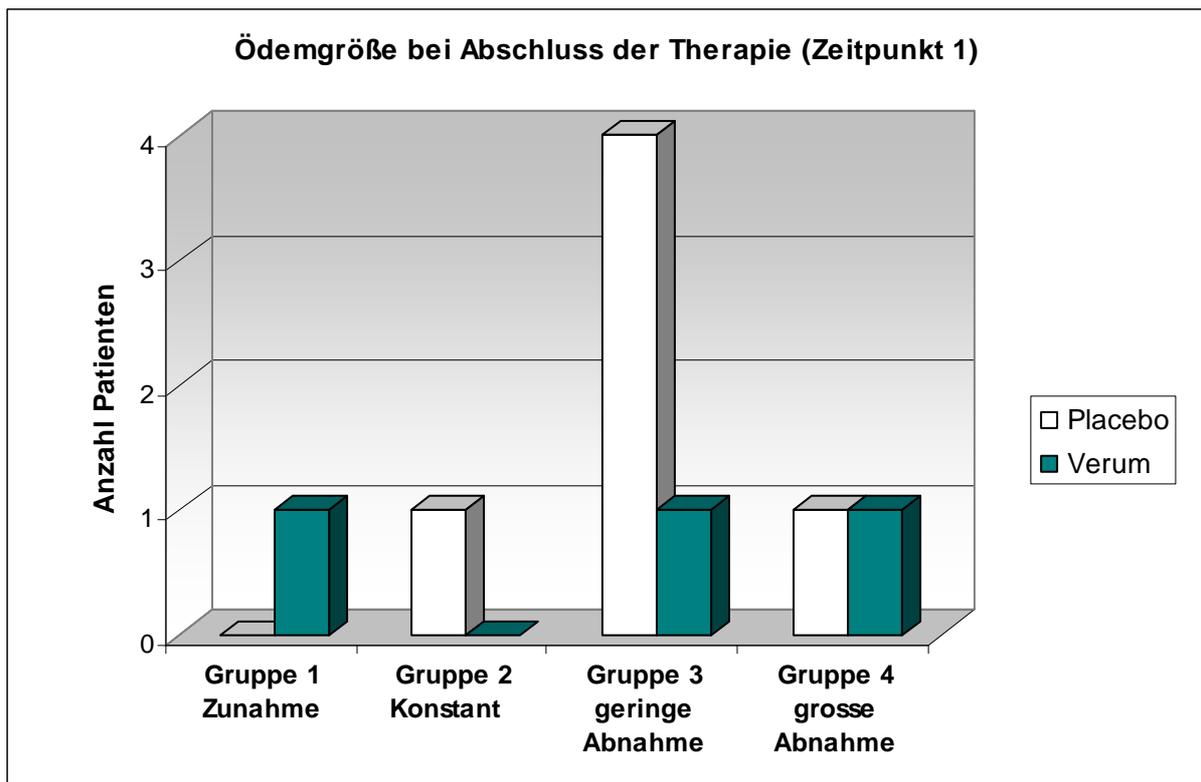
Gruppe 1: Zunahme > 105% der Ausgangsödemegröße; **Gruppe 2:** konstantes Ödem 75%-105% der Ausgangsödemegröße; **Gruppe 3:** geringe Abnahme 25%-75% der Ausgangsödemegröße; **Gruppe 4:** große Abnahme > 75% (einschließlich 0)

3.2.3.2 Patienten mit primären Hirntumoren

In der Patientengruppe mit Glioblastom (n=9) kam es von Zeitpunkt 0 (Beginn der Therapie) zu Zeitpunkt 1 (Abschluss der Therapie) zu einer deutlichen Abnahme des Hirnödems um mehr als 75% bei jeweils einem Patienten der Verumgruppe und der Placebogruppe. Eine Ödemzunahme zeigte ein Patient der Verumgruppe (Tab.12, Abb. 18).

Tab. 12: Ödemgröße Patienten mit Glioblastom: Vergleich Therapiebeginn vs. Therapieabschluss

	Placebo n= 6	Verum n= 3
Gruppe 1: Zunahme	0	1
Gruppe 2: Konstant	1	0
Gruppe 3: Abnahme 25-75%	4	1
Gruppe 4: Abnahme >75%	1	1

**Abb. 18:** Ödemgröße Patienten mit Glioblastom: Vergleich Therapiebeginn/ Therapieabschluss

Gruppe 1: Zunahme > 105% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 2:** konstantes Ödem 75%-105% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 3:** geringe Abnahme 25%-75% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 4:** große Abnahme > 75% (einschließlich 0)

Von Zeitpunkt 1 (Abschluss der Therapie) zu Zeitpunkt 2 (vier Wochen nach Abschluss der Therapie) kam es zu einem Angleichen des Ödemverlaufs in der Placebo- und der Verumgruppe. Bei 3 Patienten der Placebogruppe und bei zwei Patienten der Verumgruppe kam es zu einer Ödemzunahme. Bei keinem Patienten in beiden Gruppen war eine Abnahme zu beobachten (Tab.13, Abb.19).

Tab. 13: Ödemgröße Patienten mit Glioblastom: Vergleich Therapieabschluss vs. vier Wochen nach Abschluss der Therapie

	Placebo n= 6	Verum n= 3
Gruppe 1: Zunahme	3	2
Gruppe 2: Konstant	3	1
Gruppe 3: Abnahme 25-75%	0	0
Gruppe 4: Abnahme >75%	0	0

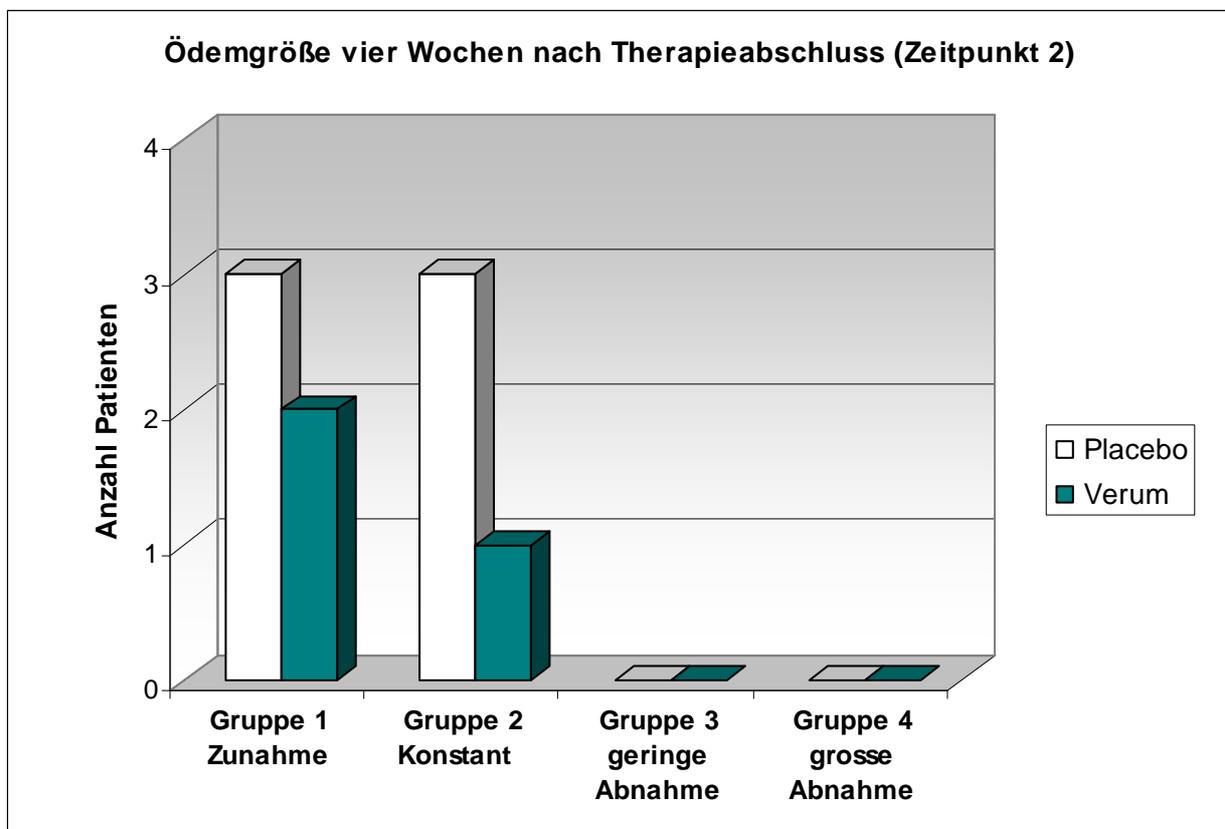


Abb. 19: Ödemgröße Patienten mit Glioblastom: Vergleich Therapieabschluss/ Vier Wochen nach Therapieabschluss

Gruppe 1: Zunahme > 105% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 2:** konstantes Ödem 75%-105% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 3:** geringe Abnahme 25%-75% der Ausgangsödemgröße; **Gruppe 4:** große Abnahme > 75% (einschließlich 0)

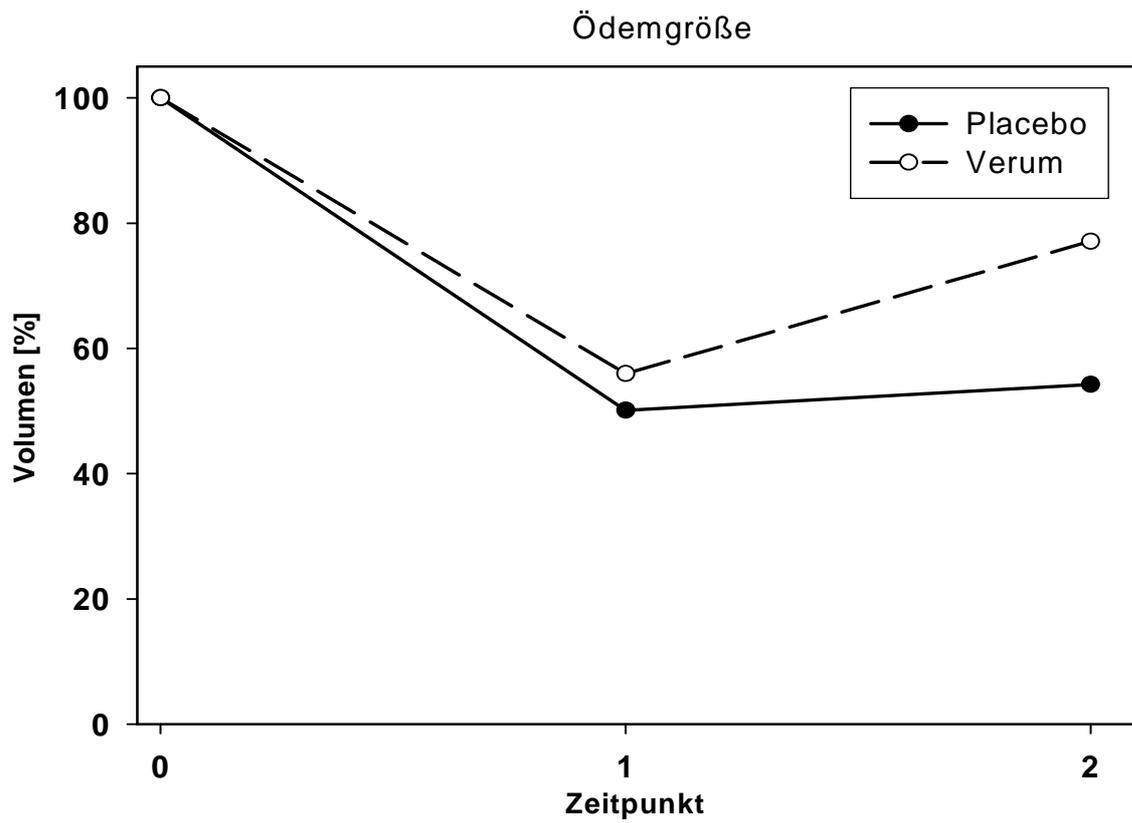
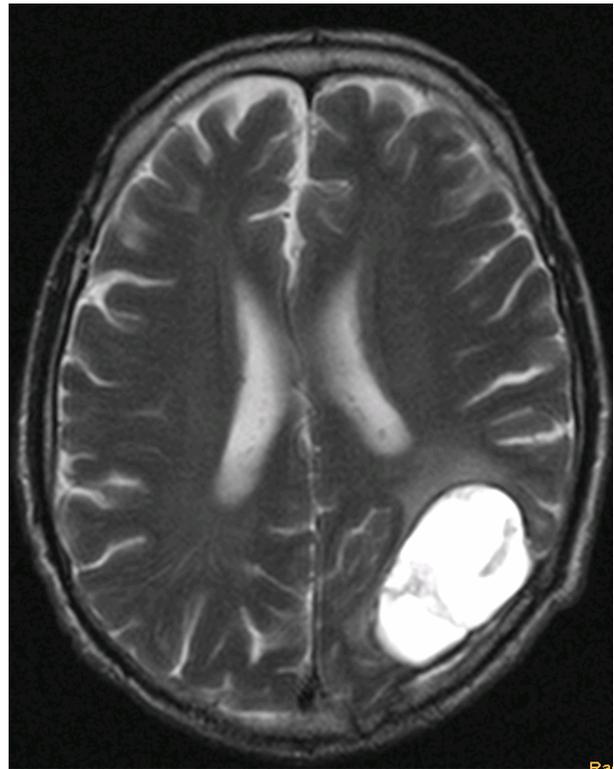


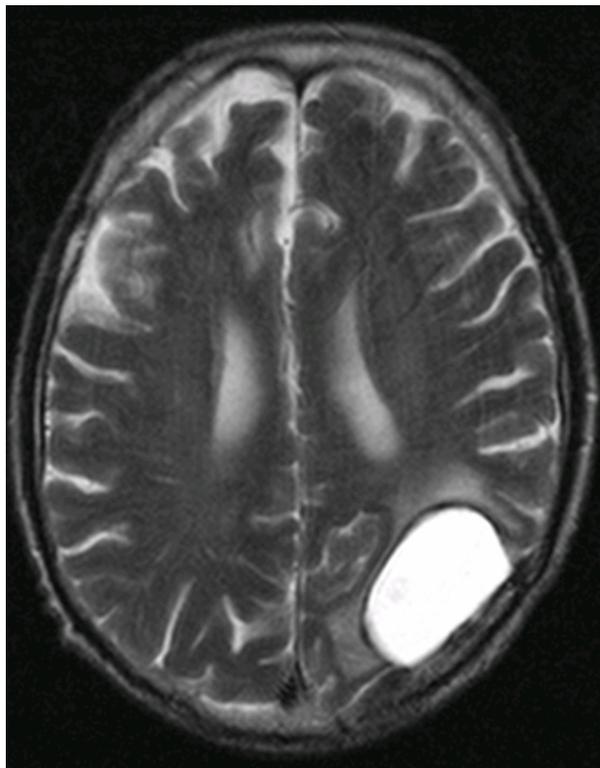
Abb. 20: Veränderung des durchschnittlichen Ödemvolumens (Ödemgröße in Prozent der Ausgangsgröße) der Patienten mit Glioblastom. Zeitpunkt 0: Beginn der Therapie; Zeitpunkt 1: Abschluss der Therapie; Zeitpunkt 2: Vier Wochen nach Abschluss der Therapie



Vor Therapiebeginn



Bei Therapieabschluss



Vier Wochen nach Therapieabschluss

Abb. 21: Verlauf des Ödems bei einem Patienten aus der Verumgruppe mit Hirnmetastase bei Bronchialcarcinom. Dieser Patient hat während der Therapie kein Kortison benötigt.

3.3 Kortisonbedarf

Für jeden Patienten wurde der wöchentliche, zusätzlich zur Strahlentherapie und Studienmedikation benötigte Kortisonbedarf erfasst. Da alle Patienten Kortison in Form von Dexamethason bekamen, wird im folgenden von Dexamethason gesprochen werden.

Zu Beginn der Therapie benötigten die Patienten der Placebogruppe, sowohl was die Anzahl der Patienten, als auch die durchschnittliche Dosis des Kortisonverbrauchs betrifft, mehr Kortison als die Patienten der Verumgruppe.

Anzahl der Patienten mit Dexamethasonbedarf *zu Beginn* der Strahlentherapie:

- Insgesamt 15/44 Patienten (34%)
- Placebogruppe 10/22 Patienten (45%)
- Verumgruppe 5/22 Patienten (23%)

Der durchschnittliche Dexamethasonbedarf zu Beginn der Therapie betrug in der Placebogruppe 31,8 mg/Woche und in der Verumgruppe 14 mg/Woche.

Anzahl der Patienten mit Dexamethasonbedarf *bei Abschluss* der Strahlentherapie:

- Insgesamt 22/43 Patienten (51%)
- Placebogruppe 12/22 Patienten (55%)
- Verumgruppe 10/21 Patienten (48%).

Der durchschnittliche Dexamethasonbedarf bei Abschluss der Therapie betrug in der Placebogruppe 23,2 mg/Woche und in der Verumgruppe 19,6 mg/Woche.

Die Auswertung des Kortisonbedarfs während der Therapie ergab einen durchschnittlichen Dexamethasonbedarf von 24,6 mg/Therapiewoche in der Placebogruppe und von 18,6 mg/Therapiewoche in der Verumgruppe. Diese Werte sind im t-Test nicht statistisch signifikant ($p = 0,52$).

Tab. 14: Basisdaten zum Kortisonverbrauch in Placebo- und Verumgruppe

Dexamethasonbedarf	Placebo	Verum
Zu Beginn der Therapie [mg/Woche]	31.8	14
Verbrauch während Therapie [mg/Woche]	24.6	18.6
Bei Abschluss der Therapie [mg/Woche]	23.1	19.6

Im Verlauf der Therapie waren folgende Veränderungen des Kortisonbedarfs zu beobachten:

Placebogruppe:

- Kein Kortison während der Therapie: 8
- Reduktion der Kortisondosis: 5
- Erhöhung der Kortisondosis: 6
- Konstante Kortisondosis: 3

Verumgruppe:

- Kein Kortison während der Therapie: 10
- Reduktion: 1
- Erhöhung: 8
- Konstante Kortisondosis: 2

Der mediane wöchentliche Kortisonbedarf während der Strahlentherapie, unabhängig von der Bestrahlungsdauer, betrug in der Placebogruppe 75mg/Woche, in der Verumgruppe 52 mg/Woche.

Von den Patienten, die zu Beginn der Therapie kein Kortison benötigten (29 Patienten), war bei 18 Patienten (8 in der Placebogruppe und 10 in der Verumgruppe) auch bei Abschluss der Strahlentherapie kein Kortisonbedarf zu verzeichnen. Somit wurde bei 11 Patienten während der Strahlentherapie eine medikamentöse Therapie mit Kortison neu begonnen, davon 4 in der Placebogruppe und 7 in der Verumgruppe.

Da in der Verumgruppe durch die Randomisierung zufälligerweise viele Patienten waren, die kein Kortison benötigten, wurden in einer weiteren Auswertung nur die Patienten analysiert, die während der Therapie auch wirklich Kortison benötigten. Es

ergab sich ein medianer Kortisonbedarf von 118 mg/Woche in der Placebogruppe und von 100 mg/Woche in der Verumgruppe.

Wenn man das Patientenkollektiv erneut getrennt nach der Grunderkrankung (Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten mit Glioblastom) betrachtet, ergibt sich das in Tabelle 15 und 16 dargestellte Ergebnis:

Tab. 15: Kortisonbedarf der Patienten mit Hirnmetastasen

Dexamethasonbedarf	Placebo	Verum
Zu Beginn der Therapie [mg/Woche]	39,2	17,2
Während der Therapie [mg/Woche]	29,3	21,8
Bei Abschluss der Therapie [mg/Woche]	27,5	23,2

Tab. 16: Kortisonbedarf der Patienten mit Glioblastom

Dexamethasonbedarf	Placebo	Verum
Zu Beginn der Therapie [mg/Woche]	16	0
Während der Therapie [mg/Woche]	14,6	5,2
Bei Abschluss der Therapie [mg/Woche]	14	4,5

Bei der Subgruppenanalyse nur der Patienten mit Metastasen beträgt der durchschnittliche wöchentliche Kortisonbedarf in der Placebogruppe 29,3 mg/Woche und in der Verumgruppe 21,8 mg/Woche. Damit liegt der durchschnittliche Kortisonbedarf der Patienten mit Hirnmetastasen höher als der durchschnittliche Kortisonbedarf der Patienten mit Glioblastom (Placebogruppe 14,6 mg/Woche; Verumgruppe 5,2 mg/Woche).

3.4 Karnofsky Index, Common Toxicity Criteria für ZNS und Symptome während der Strahlentherapie

3.4.1 Karnofsky Index

Zu keinem Zeitpunkt der Therapie bestand ein signifikanter Unterschied des Karnofsky Index zwischen Placebo- und Verumgruppe. In keiner der beiden Gruppen kam es im Verlauf der Therapie zu einer signifikanten Änderung des Karnofsky Index. Es war lediglich ein Trend zu einer Verschlechterung gegen Ende der Therapie

in beiden Gruppen zu sehen. Vier Wochen nach Ende der Therapie war der Karnofsky-Index in beiden Gruppen über das Ausgangsniveau zu Beginn der Therapie gestiegen (Tab. 17, Abb. 21).

Tab. 17: Karnofsky Index (Durchschnittswerte) nach Therapiegruppen

Zeitpunkt	Placebo	Anzahl Patienten	Verum	Anzahl Patienten
Woche 0	77	22	74	22
Woche 1	79	22	74	22
Woche 2	77	22	74	21
Woche 3	81	9	68	6
Woche 4	80	6	78	4
Abschluss der Therapie	75	22	72	22
4 Wochen nach Therapie	81	16	79	16

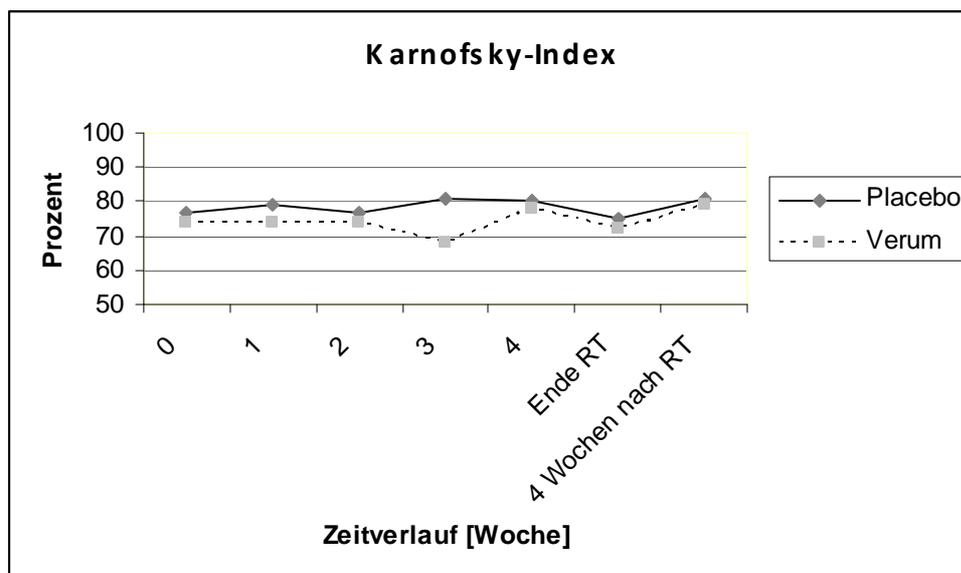


Abb. 22: Verlauf des Karnofsky-Index nach Therapiegruppen (Durchschnittswerte)

Das Auseinanderdriften der Kurven in Woche 3 lässt sich durch die geringe Patientenzahl ab der 3. Woche erklären, da die Strahlentherapie bei den meisten Patienten nur 2 Wochen dauerte.

3.4.2 Common Toxicity Kriterien für das Zentrale Nerven System (ZNS)

Zu Beginn und bei Abschluss der Therapie wurde die ZNS-Toxizität nach den Common Toxicity Kriterien (CTC) bestimmt. Die Strahlentherapie wurde im Hinblick auf das ZNS gut vertragen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der ZNS Toxizität vor Therapie zu nach der Therapie. Es gab 15 Patienten (34%) mit CTC ZNS > Grad 1 zu Beginn und bei Abschluss der Therapie. Es waren keine wesentlichen Unterschiede in beiden Gruppen zu beobachten. In der Verumgruppe gab es einen Patienten mit Grad 4 Toxizität (komatöser Zustand bei Meningeosis carcinomatosa).

Tab. 18: CTC ZNS

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Beginn RT	10 (23%) 6 PG 4 VG	19 (43%) 8 PG 11 VG	10 (23%) 5 PG 5 VG	5 (11%) 3 PG 2 VG	0
Abschluss RT	12 (27%) 7 PG 5 VG	16 (37%) 6 PG 10 VG	12 (27%) 7 PG 5 VG	2 (5%) 2 PG 0 VG	1 (2%) 0 PG 1 VG

PG: Placebogruppe, VG: Verumgruppe

3.4.3 RTOG/EORTC

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den Nebenwirkungen und Akuttoxizitäten in den beiden Gruppen. Eine Toxizität größer als Grad 2 trat bei 2 Patienten aus der Placebogruppe auf. Bei einem Patienten kam es zu einem Status epilepticus (Grad 4) und bei einem Patienten kam es zu starker Übelkeit (Grad 3). Da beide Fälle in der Placebogruppe auftraten, sind sie am ehesten auf die Grunderkrankung zurückzuführen.

Tab. 19: Hirndrucksymptome nach RTOG Klassifizierung

Übelkeit	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Woche 1	36 20 PG 16 VG	5 2 PG 3 VG	3 3 VG	0	0
Woche 2	34 18 PG 16 VG	8 3 PG 5 VG	1 1 VG	1 1 PG	0
Erbrechen	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Woche 1	40 21 PG 19 VG	2 1 PG 1 VG	2 2 VG	0	0
Woche 2	41 21 PG 20 VG	1 1 PG	2 2 VG	0	0
Schwindel	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Woche 1	36 20 PG 16 VG	6 2 PG 4 VG	2 2 VG	0	0
Woche 2	34 19 PG 15 VG	6 2 PG 4 VG	3 1 PG 2 VG	0	0
Epileptische Anfälle	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Woche 1	44 22 PG 22 VG	0	0	0	0
Woche 2	43 21 PG 22 VG	0	0	0	1 1 PG

PG: Placebogruppe, VG: Verumgruppe

Tab. 20: Kopfschmerzen während der Strahlentherapie (VAS 0 bis 10)

Kopfschmerzen	0	1-2	3-4	5-6	7-10
Woche 1	26 15 PG 11 VG	4 3 PG 1 VG	7 2 PG 5 VG	5 2 PG 3 VG	0
Woche 2	27 16 PG 11 VG	6 2 PG 4 VG	4 0 PG 4 VG	6 4 PG 2 VG	0

PG: Placebogruppe, VG: Verumgruppe

3.5 Unerwünschte Wirkungen der Prüfmedikation

Die Studienmedikation wurde mit Ausnahme der im Folgenden beschriebenen Fälle regelmäßig eingenommen. Eine Verifizierung erfolgte in den wöchentlichen Studienvisits, bei denen die Patienten die leeren Aufbewahrungsdosen der Studienmedikation zurückgaben.

Es kam nicht zu schweren unerwünschten Wirkungen aufgrund der Studienmedikation. Mehrere Patienten berichteten über leichte gastrointestinale Beschwerden nach

Einnahme der Studienmedikation, wie zum Beispiel Aufstoßen, Völlegefühl oder Blähungen. Zu diesem Beschwerdebild kam es jedoch sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe.

Ein erhebliches Problem stellte jedoch die Einnahme der verhältnismäßig großen Menge an Kapseln (12 Kapseln täglich) dar, die zum Erreichen der angestrebten Dosierung notwendig war. Hierdurch kam es in einigen Fällen zu Complianceproblemen, die in den meisten Fällen ausgeräumt werden konnten, in einem Fall jedoch zum Abbruch der Studie führten.

Im Studienverlauf kam es bei zwei Patienten, jeweils in der zweiten Therapiewoche zum Auftreten einer Diarrhoe Grad 2. Nach Absetzen des Studienpräparates durch die Patienten sistierte die Diarrhoe nach zwei Tagen.

Bei Auswertung der Fragen zur Lebensqualität zeigte sich, dass es in der Verumgruppe zu einer geringfügigen Zunahme der Patienten mit Diarrhoe von 20 % bei Beginn der Therapie auf 38 % bei Abschluss der Therapie kam. In der Placebogruppe kam es zu einer Abnahme der Patienten mit Diarrhoe von 18 % auf 0 % bei Abschluss der Therapie. Umgekehrt verhielt es sich mit Obstipation. In der Placebogruppe hatten geringfügig mehr Patienten eine Obstipationsproblematik.

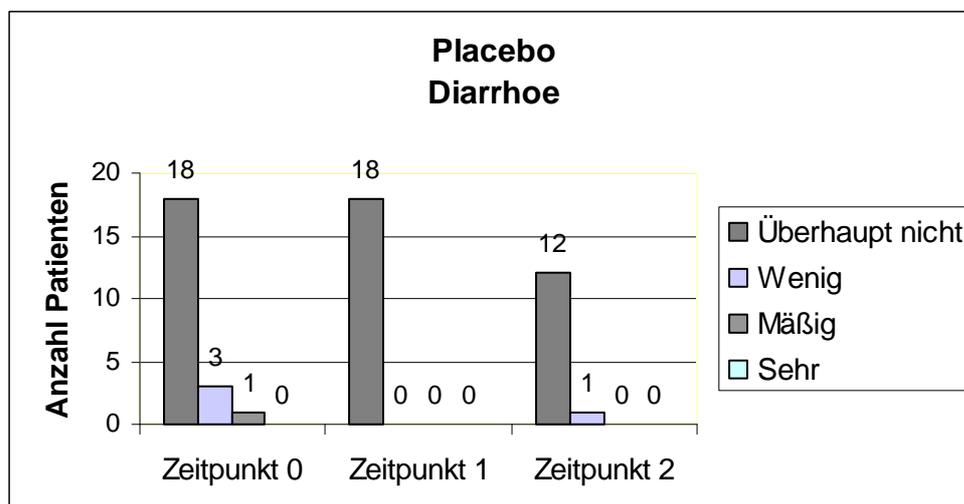


Abb. 23: Diarrhoe in Placebogruppe

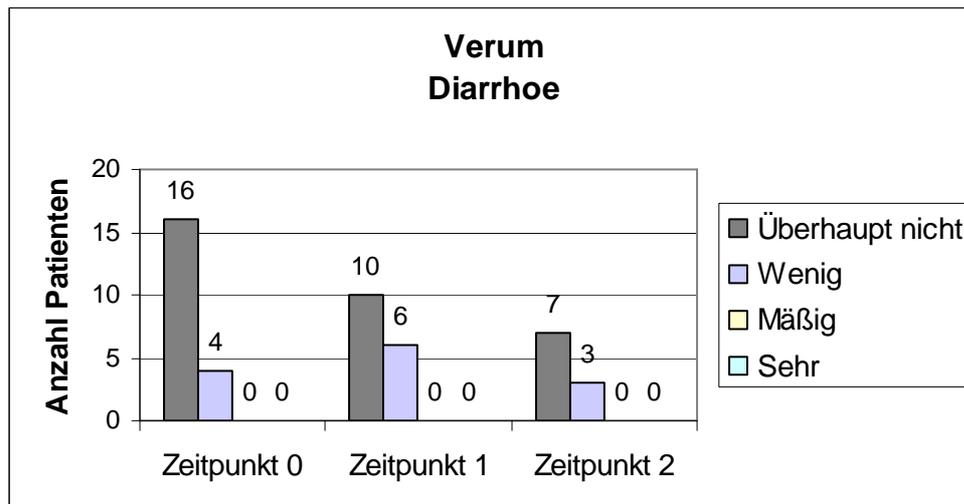


Abb. 24: Diarrhoe in Verumgruppe

Bei einem Patienten kam es vier Wochen nach Beginn der Therapie zum Auftreten eines ausgeprägten Gesichtssödemes- und exanthem. Eine Ursache konnte nicht festgestellt werden. Die Einnahme des Studienpräparates musste nicht unterbrochen werden. Nach der Entblindung der Studie stellte sich heraus, dass dieser Patient nicht im Verumarm der Studie war.

In der zweiten Therapiewoche beendeten zwei Patienten die Einnahme des Studienpräparates aufgrund von Erbrechen und Übelkeit nach Einnahme des Studienpräparates, ein Patient beendete die Einnahme aufgrund von Schluckschwierigkeiten bei Ösophagus-Carcinom und ein Patient beendete die Einnahme aufgrund neu aufgetretener Diarrhoe (siehe Kapitel 3.1.1 und 3.4.2). Bei einem Patienten mit hirneigenem Tumor und sechswöchiger Strahlentherapie musste die Einnahme in der vierten Therapiewoche aufgrund einer massiven Verschlechterung des Allgemeinzustandes beendet werden.

3.6 Überleben und Lokalrezidivrate

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 25 Patienten am Leben und 19 verstorben. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde als „Intention to treat“, d. h. mit der Gesamtzahl von n=44 Patienten durchgeführt. Das mediane Nachbeobachtungsintervall betrug 195 Tage, das mittlere Nachbeobachtungsintervall 210,3 (10-446) Tage. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe. Wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit wurde auf die Angabe des medianen Ü-

berlebens verzichtet. Ebenso wurde aus diesem Grunde auf die Analyse des rezidivfreien Überlebens verzichtet (siehe Abb. 25).

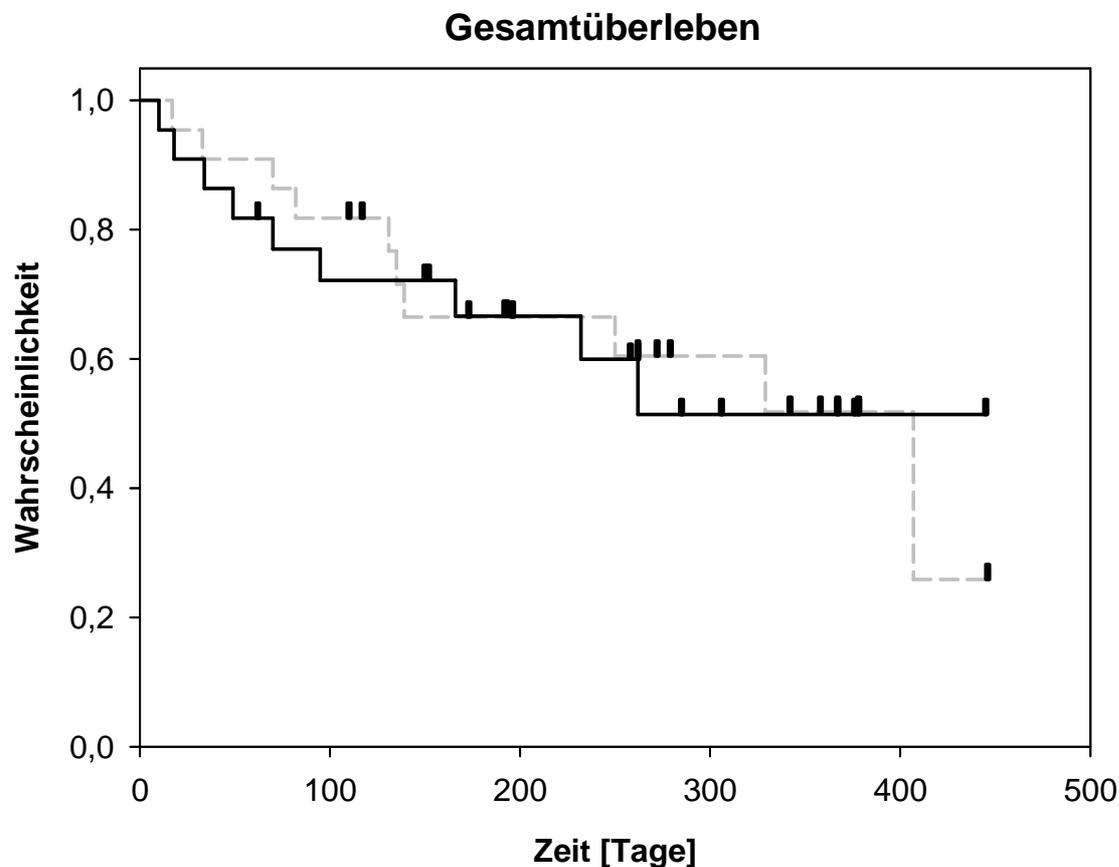


Abb. 25: Gesamtüberleben, „Intention to treat“-Analyse; Schwarz, durchgezogen: Verum. Grau, durchbrochen: Placebo. Lebende Patienten beim letzten Kontakt zensiert $p=0,96$ (Log-Rank-Test)

3.7 Lebensqualität

Die Scores der einzelnen Bereiche der Lebensqualität wurden mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu den Zeitpunkten 0, 1 und 2 erhoben. Die Fragebögen wurden entweder von den Patienten selbst ausgefüllt oder in Form eines Interviews mit dem Untersucher durchgeführt. Der Untersucher übte keinen Einfluss auf die Antwort des Patienten aus, durfte aber die Antworten des Befragten strukturieren. Zur Erhebung der Lebensqualität in Form des Interviews wurden pro Fragebogen und Zeitpunkt 10 bis 15 Minuten benötigt.

Bei Studieneintritt (Zeitpunkt 0) standen die Fragebögen von 42 Patienten zur Analyse zur Verfügung. Die Zahl der für die Auswertung zur Verfügung stehenden Frage-

bögen nahm hauptsächlich aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patientenkollektivs im Studienverlauf ab. So waren bei Abschluss der Strahlentherapie (Zeitpunkt 1) 81 % (34/42) der Fragebögen auswertbar. Vier Fragebögen standen wegen einer Verschlechterung des Allgemeinzustands der Patienten nicht zur Verfügung, ein Fragebogen wegen Studienabbruch, zwei Patienten haben den Fragebogen nicht abgegeben (Non-Compliance) und ein Patient konnte den Fragebogen aufgrund einer frühkindlichen Sprachstörung nicht ausfüllen.

Vier Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie (Zeitpunkt 2) lagen 55 % (23/42) der Fragebögen zur Auswertung vor. Vierzehn Fragebögen konnten aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustands oder Tod nicht ausgewertet werden und fünf Patienten haben den Fragebogen nicht zurückgegeben (ein Fragebogen wegen Studienabbruch, ein Patient mit frühkindlicher Sprachstörung, drei Patienten haben den Fragebogen nicht zurückgegeben, Non-Compliance).

Tab. 21: Auswertbare Fragebögen in Placebo- und Verumgruppe

	Placebo	Verum
Zeitpunkt 0	100% (22/22)	100% (20/20)
Zeitpunkt 1	82% (18/22)	80% (16/20)
Zeitpunkt 2	59% (13/22)	50% (10/20)

3.7.1 Lebensqualität bei Therapiebeginn

Die Abbildungen 25 und 26 zeigen die Mittelwerte der einzelnen Lebensqualitätsbereiche bei Studieneintritt. Die Scores für beide Gruppen zeigten zu Therapiebeginn in keinem Bereich signifikante Unterschiede. Lediglich im Bereich Sozialverhalten war die Verumgruppe etwas schlechter und in der Verumgruppe bestand öfters Übelkeit/Erbrechen und Appetitlosigkeit.

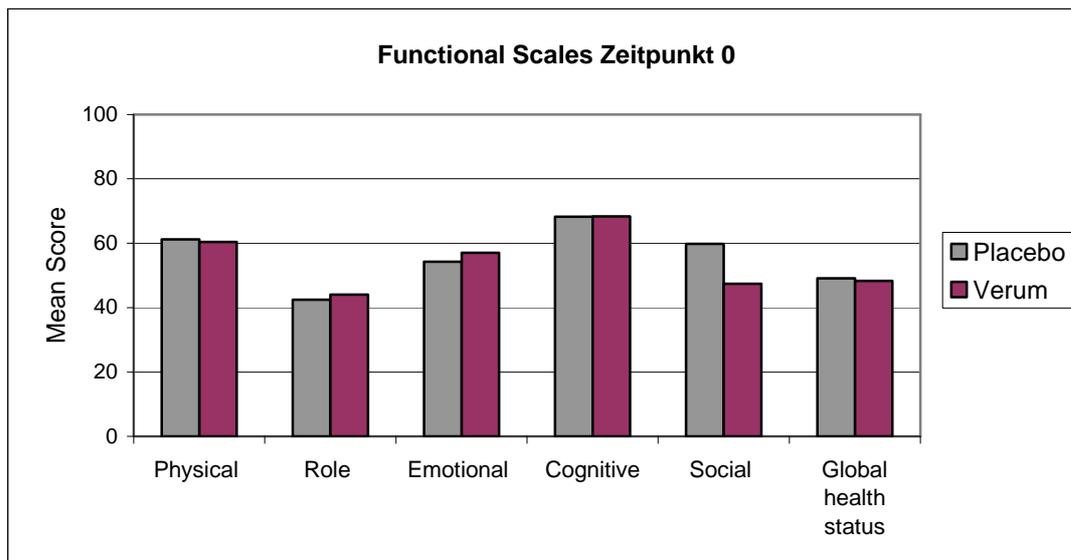


Abb. 26: Durchschnittlicher Score (Functioning Scales) bei Studieneintritt nach Studienarm

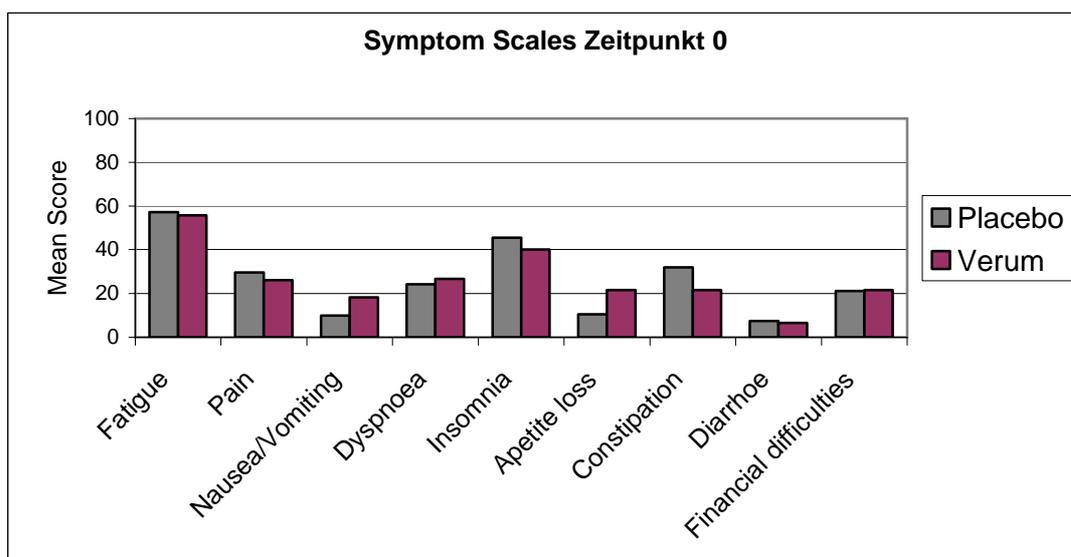


Abb. 27: Durchschnittlicher Score (Symptom Scales) bei Studieneintritt nach Studienarm

3.7.2 Lebensqualität bei Therapieabschluss

In Abbildung 27 und 28 sind die Mittelwerte der einzelnen Lebensqualitätsbereiche bei Therapieabschluss dargestellt. Es sind keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen zu beobachten. Die Patienten in der Verumgruppe zeigen in dem Bereich „Allgemeiner Gesundheitszustand“ und „Sozial- und Rollenverhalten“ einen besseren Wert. In der Placebogruppe zeigt sich im Bereich „Körperlicher Gesundheitszustand“ ein etwas besserer Wert. Bei den Symptomskalen findet sich in der

Verumgruppe ein höherer Wert bei „Übelkeit/Erbrechen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Durchfall“. In der Placebogruppe in dem Bereich „Obstipation“.

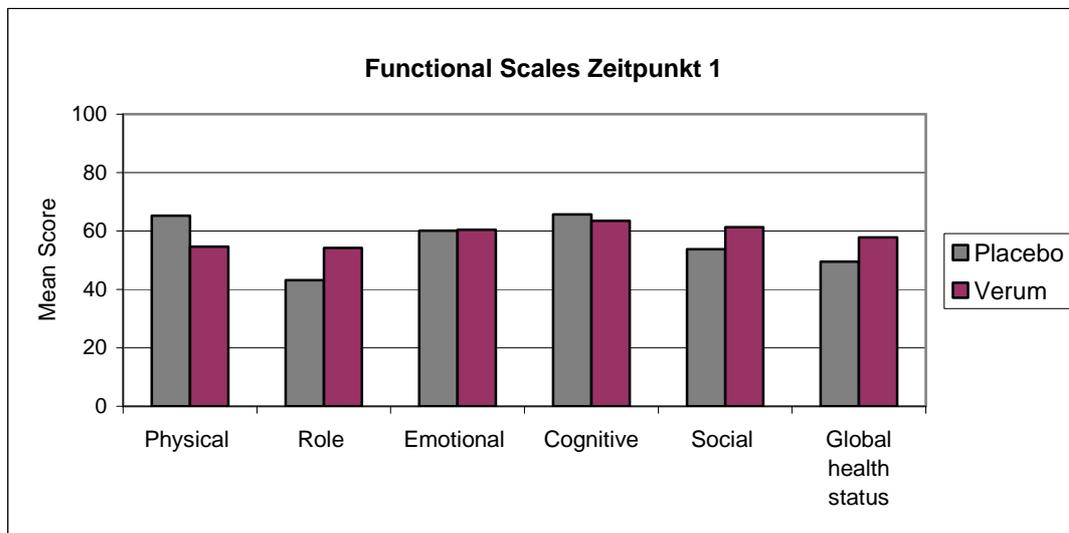


Abb. 28: Durchschnittlicher Score (Functioning Scales) bei Therapieabschluss nach Studienarm

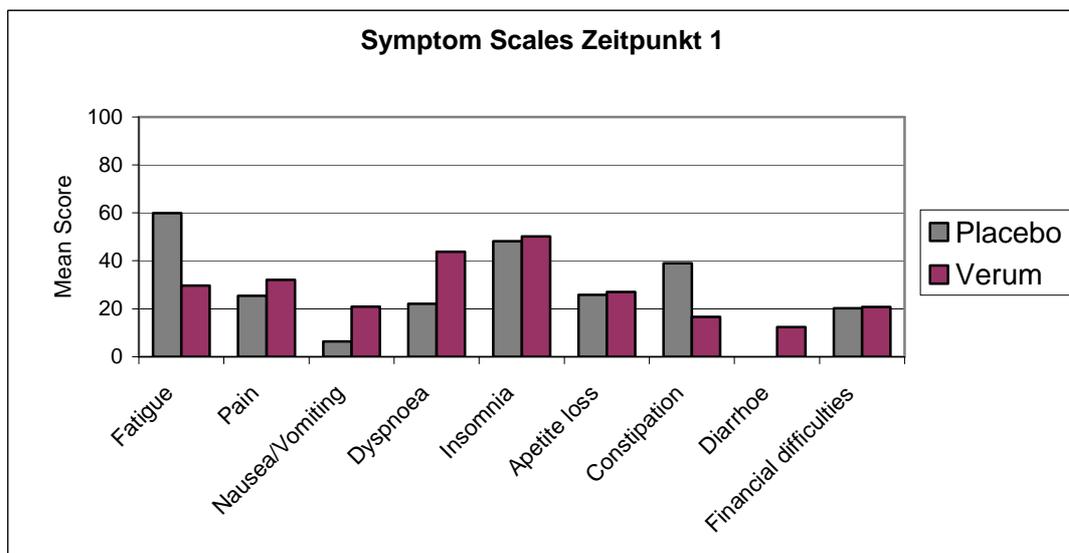


Abb. 29: Durchschnittlicher Score (Symptom Scales) bei Therapieabschluss nach Studienarm

3.7.3 Lebensqualität vier Wochen nach Therapieabschluss

Vier Wochen nach Abschluss der Therapie zeigt sich in der Verumgruppe ein besserer Wert in den Bereichen „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ und „Sozialverhalten“. Bei den Symptomskalen findet sich in der Verumgruppe ein höherer Wert

bei „Übelkeit/Erbrechen“, „Dyspnoe“, und „Appetitlosigkeit“. In der Placebogruppe in dem Bereich „Obstipation“.

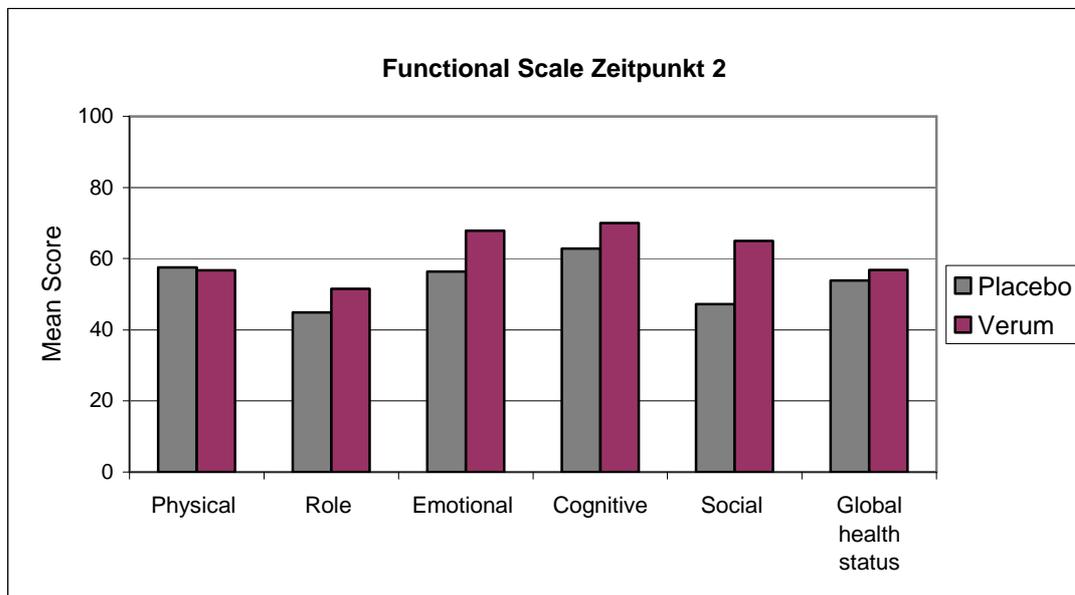


Abb. 30: Durchschnittlicher Score (Functioning Scales) vier Wochen nach Therapieabschluss nach Studienarm

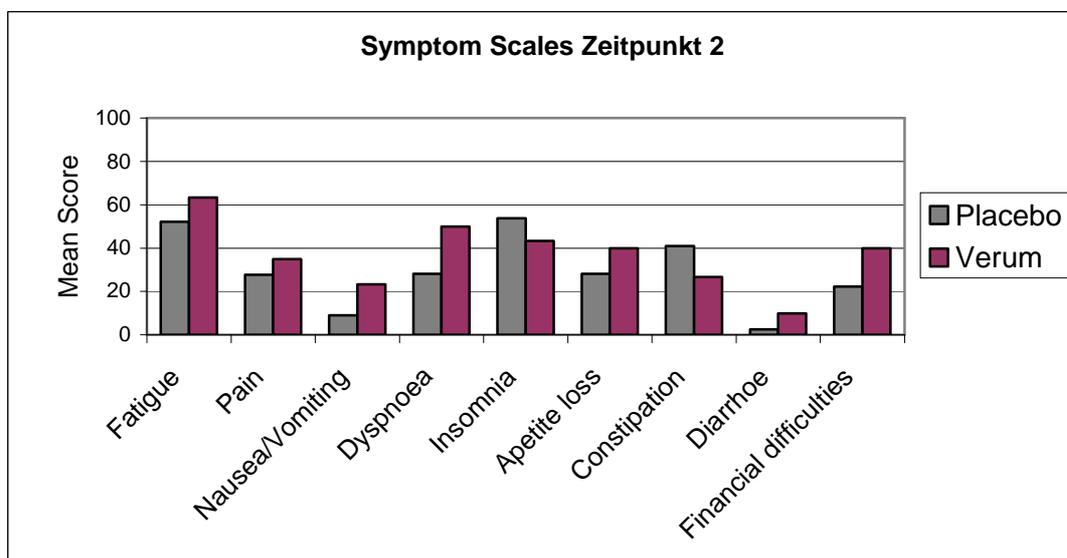


Abb. 31: Durchschnittlicher Score (Symptom Scales) vier Wochen nach Therapieabschluss nach Studienarm

Abbildung 31 zeigt die Overall Lebensqualität. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Lebensqualität zwischen Placebo- und Verumgruppe und eine geringfügige, nicht signifikante Verbesserung der Lebensqualität von Therapiebeginn zu vier Wochen nach Therapie. Tabelle 22 stellt die Mittelwerte der Transformed Scores zu

den 3 Zeitpunkten (vor Therapiebeginn, bei Abschluss der Therapie, 4 Wochen nach Ende der Therapie) noch einmal übersichtlich dar.

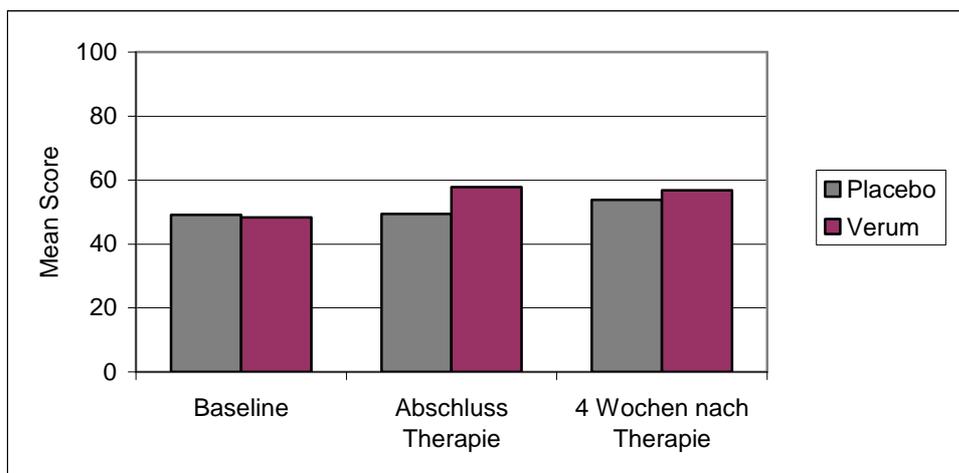


Abb. 32: Durchschnittliche EORTC QOL-C30 Overall Lebensqualität Scores in beiden Therapiegruppen ($p = 0,08$; Wilcoxon-Rank Test Placebo vs. Verum bei Abschluß der Therapie)

Tab. 22: Durchschnittliche EORTC QOL-C30 Scores in beiden Therapiegruppen zu den drei Zeitpunkten

	Placebo			Verum		
	Zeitpunkt 0	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 0	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2
Functioning Scales						
Physical	61,2	65,2	57,5	60,4	54,6	56,7
Role	42,5	43,2	44,9	44,1	54,2	51,6
Emotional	54,2	60,1	56,3	57,0	60,4	67,7
Cognitive	68,2	65,7	62,8	68,3	63,5	70,0
Social	59,8	53,7	47,3	47,5	61,3	64,9
Global health status	49,2	49,5	53,8	48,4	57,8	56,7
Symptom scales						
Fatigue	57,2	59,9	52,3	55,7	65,3	63,4
Schmerz	29,6	29,7	27,7	26,1	26,1	35,0
Übelkeit/Erbrechen	9,9	6,4	9,0	18,3	20,9	23,3
Single items						
Dyspnoe	24,3	22,2	28,2	26,7	43,8	50,0
Insomnie	45,5	28,1	53,8	40,0	50,1	43,3
Appetitlosigkeit	10,5	25,9	28,2	21,7	27,1	40,0
Obstipation	31,8	38,9	41,0	21,6	16,6	26,6
Durchfall	7,5	0	2,5	6,6	12,4	9,9
Finanzielle Schwierigkeiten	21,2	20,3	22,2	21,6	20,9	39,9

3.8 Mini Mental State Test

Für die Auswertung der kognitiven Leistungen vor und nach Strahlentherapie mittels Mini Mental State Test (MMST) konnten die Daten von 40 Patienten herangezogen werden (MMST siehe Anhang).

Zu Zeitpunkt 0 (Beginn der Strahlentherapie) betrug der durchschnittliche Score in der Placebogruppe 28 Punkte, in der Verumgruppe 29 Punkte.

Zu Zeitpunkt 1 (Abschluss der Strahlentherapie) waren 32 von 40 Tests (80%) auswertbar. Der durchschnittliche Score in der Placebogruppe betrug 28 Punkte, in der Verumgruppe 27 Punkte.

Zu Zeitpunkt 2 (vier Wochen nach Ende der Strahlentherapie) waren 22 von 40 Tests (55%) auswertbar. Der durchschnittliche Score in der Placebogruppe betrug 26 Punkte, in der Verumgruppe 29 Punkte (Tab. 23, Abb. 33).

Tab. 23: Durchschnittliche Scores des Mini Mental State Test

	Placebo	Verum
Therapiebeginn	28	29
Therapieabschluss	28	27
4 Wochen nach Therapieabschluss	26	29

Vier Wochen nach Ende der Therapie lag der durchschnittliche Score der Verumgruppe mit 29 Punkten im Vergleich mit der Placebogruppe mit einem Score von 26 Punkten um 3 Punkte höher. Der Unterschied der Mini Mental State Test Scores zwischen der Placebogruppe und der Verumgruppe ist nicht signifikant.

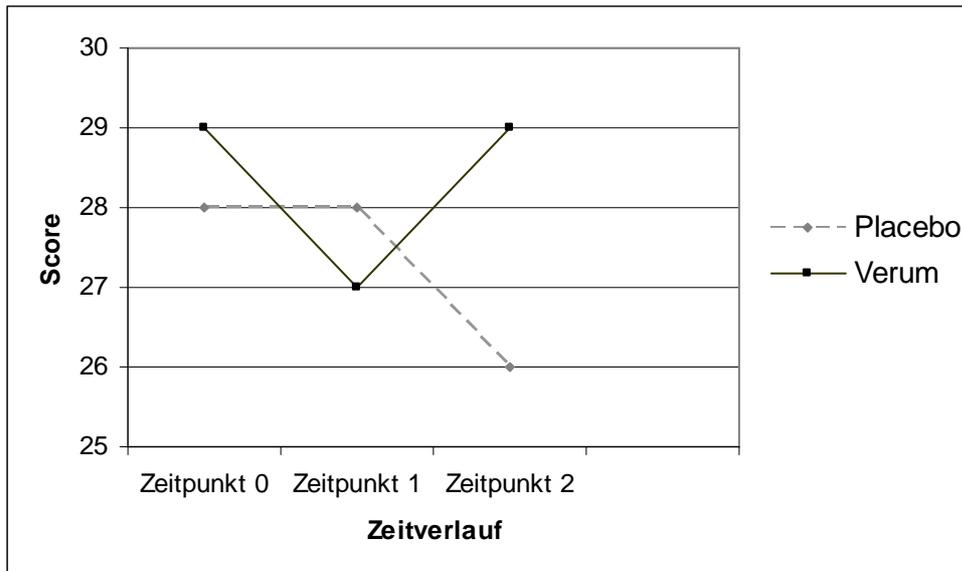


Abb. 33: Verlauf des Mini Mental State Test Score

Die Häufigkeitsverteilung der Scores und die Scoreänderung zu den drei Zeitpunkten sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

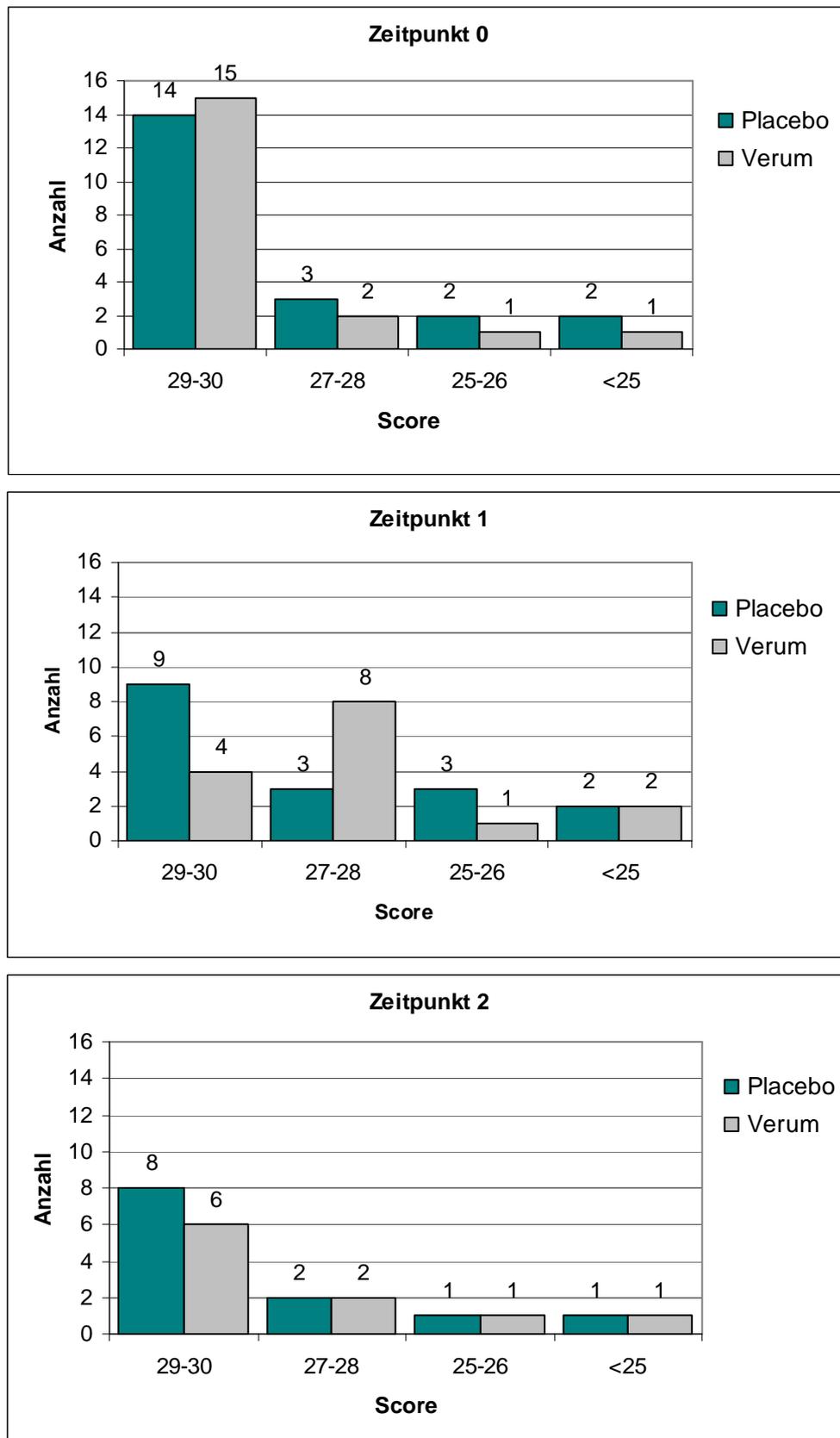


Abb. 34: Verteilung der Mini Mental State Test Scores zu den 3 Zeitpunkten
 Zeitpunkt 1: Beginn der Therapie; Zeitpunkt 2: Abschluss der Therapie; Zeitpunkt 3: Vier Wochen
 nach Abschluss der Therapie

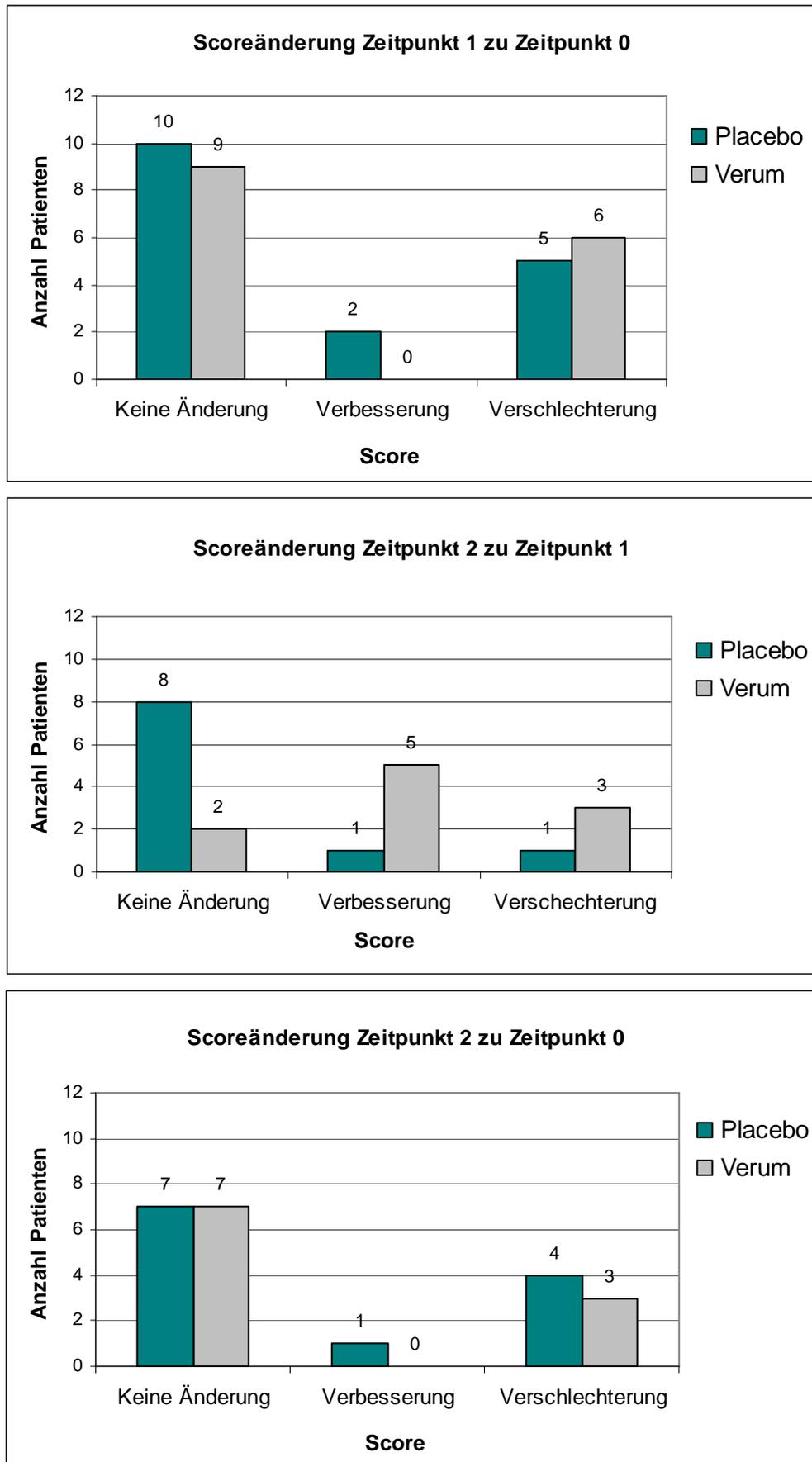


Abb. 35: Änderung der Mini Mental State Test Scores zu den 3 Zeitpunkten
 Zeitpunkt 1: Beginn der Therapie; Zeitpunkt 2: Abschluss der Therapie; Zeitpunkt 3: Vier Wochen
 nach Abschluss der Therapie

Bei Abschluss der Therapie kam es insgesamt bei 11 Patienten zu einer Verschlechterung der Scores und bei zwei Patienten zu einer Verbesserung.

Vier Wochen nach Therapieabschluss zeigten 4 Patienten eine Verschlechterung und 6 Patienten eine Verbesserung.

Beim Vergleich der Scores vor der Strahlentherapie mit den Scores vier Wochen nach Strahlentherapie kam es insgesamt bei 7 Patienten zu einer Verschlechterung des durchschnittlichen Scores (mittlere Veränderung 5 Punkte), bei 1 Patienten zu einer Verbesserung (Verbesserung 5 Punkte) und bei 14 Patienten zeigte sich keine Veränderung.

Es waren somit zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede der kognitiven Funktion zwischen Placebo- und Verumgruppe feststellbar. Im Zeitverlauf zeigt sich eine geringfügige Verschlechterung der kognitiven Funktion bei Abschluss der Strahlentherapie mit einem erneuten Anstieg der Kognitiven Leistung vier Wochen nach Ende der Strahlentherapie.

3.9 Plasmakonzentrationen von Boswelliasäuren

3.9.1 Pharmakokinetik von *Boswellia serrata* bei einem gesunden Probanden

Nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 1750 mg Trockenextrakt von *Boswellia serrata* wurden in den Serumproben des Probanden die Konzentrationen der beiden Säuren KBA und AKBA gemessen.

AKBA lag in geringeren Konzentrationen im Serum vor als KBA. Die Maximale Konzentration betrug 2,83 ng/ml und wurde nach 2 Stunden erreicht.

Die Säure KBA fand sich in deutlich höherer Konzentration mit einem Maximum von 34,23 ng/ml nach 2 Stunden. Nach dem folgenden Konzentrationsabfall kam es zum Erreichen eines Plateaus nach 4 Stunden.

Es zeigt sich somit, dass KBA in höheren Konzentrationen im Serum auftritt als AKBA, dass bei beiden Säuren ein Peak nach 2 Stunden erreicht wird und dass sich ein Plateau nach ca. 4 Stunden einstellt (Tab. 24, Abb. 38,).

Es konnten bei dem Probanden keine schweren unerwünschten Wirkungen nach der einmaligen oralen Einnahme von 1750 mg der Substanz beobachtet werden.

Tab. 24: Serumkonzentrationen von acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA) und 11-keto- β -boswellic acid (KBA) in Humanserum nach oraler Einnahme von 1750 mg Trockenextrakt von *Boswellia serrata*

Abnahmezeit [h]	Konz. KBA [ng/ml]	Konz. AKBA [ng/ml]
0	0,02	0,00
1	11,60	2,17
2	34,23	2,83
3	24,27	2,51
4	19,07	1,69
5	18,85	1,16
6	19,84	1,44

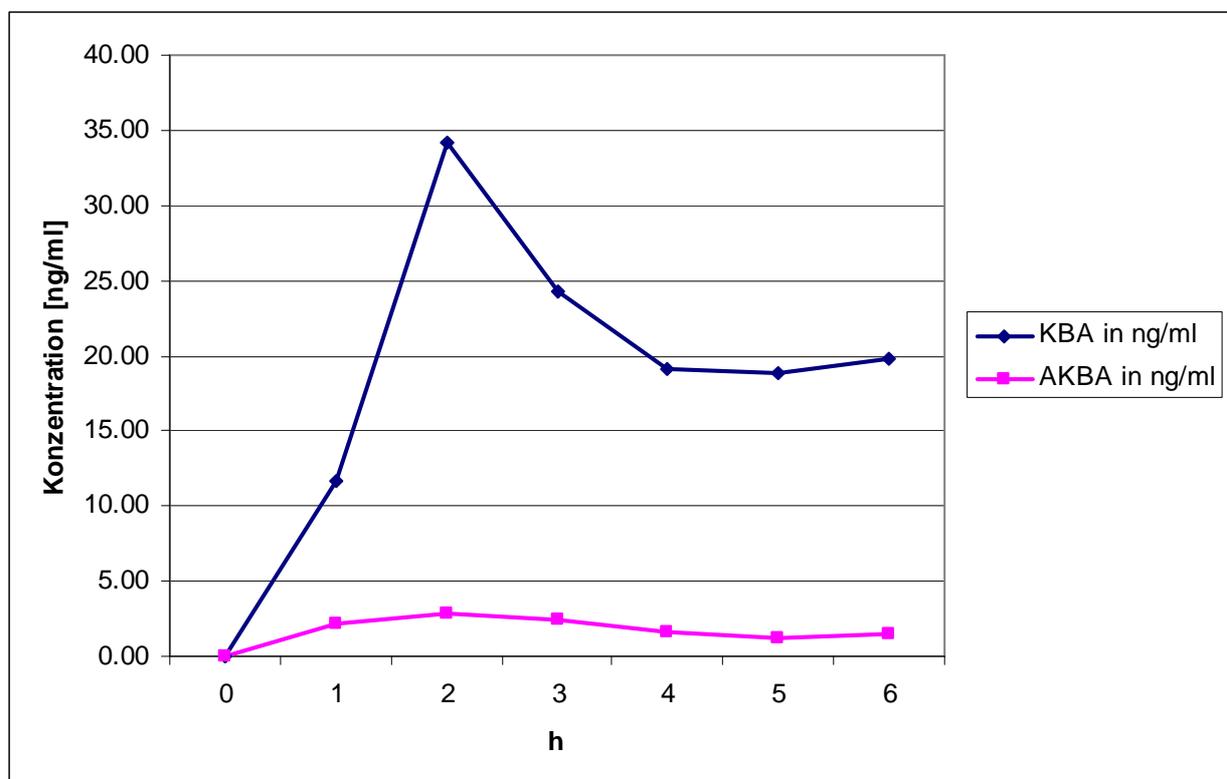


Abb. 36: Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentrationen von acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA) und 11-keto- β -boswellic acid (KBA) in Humanserum nach oraler Einnahme von 1750 mg Trockenextrakt von *Boswellia serrata*

3.9.2 AKBA und KBA Konzentration in Blutserum der Patienten

Es wurde die Konzentration von KBA und AKBA in insgesamt 51 Proben, sowohl von Patienten des Placeboarms als auch von Patienten des Verumarms bestimmt. Bei keinem der Patienten aus der Placebogruppe war KBA oder AKBA im Serum nachweisbar.

Die Messungen der Plasmakonzentrationen von KBA im Verumarm ergaben eine durchschnittliche Konzentration von 64,9 ng/ml (5,12 ng/ml - 153,49 ng/ml).

AKBA konnte nicht nachgewiesen werden. Die Konzentration lag in allen Proben unter dem unteren Quantifizierungslimit von 5 ng/ml.

4 Diskussion

In den letzten Jahren ist Weihrauch aufgrund der ihm zugeschriebenen antiödematösen und zytotoxischen Wirkungen mehr und mehr in den Blickpunkt der Öffentlichkeit gerückt. In der Laienpresse und im Internet existiert eine Vielzahl an Artikeln und Informationen mit zum Teil zweifelhaftem Wahrheitsgehalt. Viele der gemachten Versprechungen werden nicht durch Evidenz gestützt. Bei der Internetsuche mit der Suchmaschine google unter dem Suchbegriff „Weihrauch“, ergeben sich insgesamt 714.000 Treffer. Hierunter finden sich viele Artikel, Einträge aus Internetforen und Seiten von Versandhäusern, die verschiedene Weihrauchpräparate zum Verkauf anbieten. Durch das große Medieninteresse und die zunehmende Nachfrage vor allem bei Tumorpatienten fanden sich Firmen, die Weihrauchprodukte herstellen und als Nahrungsergänzungsmittel vertreiben. So müssen die Präparate nicht als Arznei deklariert werden und das Arzneimittelgesetz mit seinen komplizierten Zulassungsverfahren kann umgangen werden. Lediglich in Indien und in einem Kanton der Schweiz sind Tabletten aus Boswellia Extrakt für die Behandlung der chronischen Arthritis zugelassen (Ammon 1998). Trotz der großen Aufmerksamkeit, die Boswelliasäuren in der Öffentlichkeit erfahren, gibt es verhältnismäßig wenige klinische Studien, die sich mit den Wirkungen des Weihrauchs befassen.

Für die Radioonkologie ist vor allem die antiödematöse Wirkung des Weihrauchs von großem Interesse. Er könnte zum Beispiel bei der Strahlentherapie des Gehirns die Notwendigkeit einer antiödematösen Therapie mit Dexamethason vermeiden oder zumindest die Dosis kortisonhaltiger Präparate vermindern.

Eines der größten Probleme klinischer Studien zur Wirkung von Boswellia serrata stellt die objektive Evaluation der antiödematösen Wirkung dar. Diese Evaluation kann durch Anamnese und klinische Untersuchung, einschließlich Spiegelung des Augenhintergrundes zur Feststellung eines Papillenödems bei erhöhtem Hirndruck, sowie durch bildgebende Diagnostik (MRT) erfolgen. Es existieren jedoch bisher keine objektiven Kriterien zur Feststellung und Klassifizierung eines erhöhten Hirndruckes. Die anamnestisch und bei der klinischen Untersuchung erhobenen Daten haben immer einen vom Patienten und Untersucher abhängigen Anteil. Aus diesem Grund haben wir uns zu einem doppelblinden Studiendesign entschlossen. Zur Evaluation des Hirnödems wurde neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung

die Bildgebung mittels MRT vor Therapie, direkt nach Therapie und vier Wochen nach Therapie verwendet. Die kernspintomographischen Bilder wurden zusammen mit einem Neuroradiologen vor Entblindung der Studie ausgewertet und befundet. Somit war den Auswertenden die Patientenzugehörigkeit zu Placebo- oder Verumgruppe nicht bekannt. Es erfolgte eine Ausmessung des Ödemvolumens in drei Dimensionen und durch Multiplikation der drei Werte die Berechnung eines Volumens. Nach unserem Kenntnisstand wurde bislang keine klinische Studie, die eine Ödemevaluation mittels MRT- Bildern vorgenommen hatte, publiziert. In vorausgehenden Studien erfolgte die Bildgebung teilweise mittels Computertomographie, die weniger sensitiv und spezifisch ist (Böker 1997). Dieses Vorgehen wurde zu Recht kritisiert (Warnke 1998).

4.1 Peritumorales Hirnödeme

Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten kam es sowohl in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe zu einer Abnahme des Ödemvolumens im MRT-Bild von Beginn bis zu Abschluss der Therapie. Die beobachtete Ödemreduktion war jedoch in der Verumgruppe deutlich stärker ausgeprägt als in der Placebogruppe. Die Abnahme des Ödemvolumens auch in der Placebogruppe kann durch die Ödemvolumenreduktion nach der erfolgten Resektion von Metastasen bzw. primären Hirntumoren bedingt sein. Die Kernspintomographien und der Beginn der Strahlentherapie erfolgten in der Regel in verhältnismäßig kurzem Zeitabstand zur Operation und ein Teil des sichtbaren Ödems war noch perioperativ bedingt. Dieser Effekt müsste sich jedoch auf beide Gruppen gleich stark ausgewirkt haben.

Der in der Verumgruppe beobachtete Wiederanstieg der Ödemgröße nach Abschluss der Strahlentherapie bis zu einer mit der Placebogruppe nahezu identischen Ödemgröße vier Wochen nach Ende der Strahlentherapie kann auf das Beenden der Medikation mit Weihrauch zurückzuführen sein. In der Placebogruppe kam es nach Ende der Strahlentherapie nicht zu einem Anstieg des Ödemvolumens.

Bei der vorgenommenen Gruppeneinteilung in vier Gruppen (Abschnitt 3.2.1.) war die Ödemreduktion in der Verumgruppe signifikant größer. Auch bei Auswertung der relativen Werte für die Ödemgröße in Relation zur Ausgangsödemegröße findet sich ein signifikanter Unterschied. Bei dieser Analyse wurden die Patienten, die zu Beginn der Therapie kein Ödem zeigten, ausgeschlossen, um eine Beeinflussung des Er-

gebnisses durch diese Patienten zu verhindern. Die absoluten Zahlen der Ödemgröße zeigen ebenso eine signifikant höhere Reduktion der Ödemgröße in der Verumgruppe. Da die Ödemgrößen zu Beginn der Therapie aber interindividuell sehr unterschiedlich waren, verbietet sich ein Vergleich dieses Parameters.

Als Ursache der größeren Ödemreduktion in der Verumgruppe lassen sich neben dem antiödematösen Effekt des Weihrauchs verschiedene Einflussgrößen, wie zum Beispiel der zusätzliche Kortisonbedarf, diskutieren. Ein Einfluss der zusätzlichen Kortisoneinnahme zu Gunsten der Verumgruppe kann jedoch ausgeschlossen werden, da wie in Abschnitt 3.3 dargestellt die größere Ödemreduktion in der Verumgruppe nicht mit einer Erhöhung des Kortisonbedarfs einherging. Der Einfluss weiterer bekannter und nicht bekannter Faktoren wurde durch die Randomisation zufällig auf beide Gruppen verteilt. Es zeigt sich, dass trotz der kleinen Patientenzahl eine ausgeglichene Verteilung fast aller bekannten Faktoren durch die Randomisation erfolgte (Abschnitt 3.1). Trotzdem ist die Patientenzahl in dieser Pilotstudie mit 40 Patienten zum Aufzeigen signifikanter Unterschiede sehr klein. Zur Verifizierung des in dieser Studie festgestellten Trends einer Ödemreduktion durch *Boswellia serrata* wäre eine große Phase 3 Studie notwendig.

Eine Schwierigkeit bei der Analyse der Ödemgröße stellte der Studieneinschluss von Patienten dar, die zu Beginn der Therapie ein nur sehr kleines oder kein Ödem zeigten. Bei diesen Patienten kann nur eine Veränderung im Sinne einer Zunahme beobachtet werden, nicht aber einer weiteren Abnahme („ceiling effect“). Insofern ergab sich das Problem, welcher Gruppe man diese Patienten zuordnen sollte. Unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz wurden diese Patienten, wenn sie keine Ödemzunahme und keine Verschlechterung des klinischen Bildes zeigten, der gut ansprechenden Gruppe zugeordnet. Insgesamt war zu beobachten, dass die klinische Symptomatik sehr gut mit der Ödemgröße im MRT Bild korrelierte.

Ein weiteres Problem stellte die Abgrenzung des Ödems gegenüber normalem Hirngewebe bei den Patienten mit Glioblastom dar. Es ist nur sehr schwierig möglich eine eindeutige Abgrenzung vorzunehmen. Da sich das Ödem entlang des interstitiellen Druckgradienten vom Tumorrand zum normalen Hirngewebe hin einstellt, ist eine scharfe Grenze zwischen Ödem und beginnendem Marklager nicht eindeutig zu ziehen (Sze 1990, Holodny 1999).

Bei den metastatischen Veränderungen stellt sich dieses Problem in weitaus geringerem Ausmaß, da Metastasen zumeist eine ovale bis runde Form zeigen und gut von Ödem und umgebendem Gewebe zu differenzieren sind. Mit der Volumenberechnung unter der Annahme einer Quaderform ließ sich somit eine hinreichend genaue Ödemvolumenbestimmung vornehmen.

In der Literatur existieren keine prospektiven Placebo kontrollierten Studien zum Einsatz von Weihrauch bei Hirnödem mit denen die erhobenen Daten verglichen werden könnten. In der einzigen prospektiven Studie (siehe Abschnitt 1.1.6.1.) hatten Boeker et al. eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der antiödematösen Wirkung von *Boswellia serrata* aufgezeigt. Bei Patienten mit einer Dosierung von 3600 mg/d kam es zu einer größeren Ödemreduktion als bei Patienten mit einer Dosierung von 1200 mg/d (Boeker 1997). Als Kritikpunkte dieser Studie sind das kleine Patientenkollektiv (29 Patienten), die fehlende Randomisation und Verblindung zu sehen, und dass die Bildgebung mittels CT erfolgte.

Unter der Annahme einer noch besseren Wirkung bei noch nicht zu erwartenden Nebenwirkungen wurde in der vorliegenden Studie aufgrund dieser Ergebnisse erstmals eine relativ hohe Tagesdosis von 4200 mg/d verwendet.

4.2 Unerwünschte Wirkungen

Trotz dieser Dosierung kam es bei keinem Patienten zum Auftreten von schweren unerwünschten Wirkungen. Es wurden lediglich leichte unerwünschte Wirkungen, wie Diarrhoe, Völlegefühl, Aufstoßen und Unwohlsein (Grad 1 nach CTC) beobachtet. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen und hierbei hauptsächlich die Diarrhoe traten etwas häufiger im Verumarm auf (Abschnitt 1.2.6.). Dies deutet auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der *Boswellia serrata* Einnahme hin. Die gemachten Beobachtungen zu den Nebenwirkungen stimmen mit Daten der Literatur überein (Ernst 2008). Im Einzelfall war es aber, insbesondere bei Unwohlsein, Übelkeit und Appetitlosigkeit, schwer zu differenzieren, ob die Nebenwirkungen aufgrund des Präparates oder aufgrund der Erkrankung oder der Therapie bestehen.

Das größte klinische Problem der Studie stellte die Einnahme der großen Kapselmenge von 3 x 4 Kapseln pro Tag dar. Bei vielen Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und mit Schluckbeschwerden aufgrund der Grunderkrankung oder durch die

Strahlentherapie war die Einnahme der Kapseln nur unter Schwierigkeiten möglich. In zwei Fällen führte dies zum Studienabbruch.

Für weitere Studien oder den Routineeinsatz sollten neue Zubereitungsformen mit höheren Wirkstoffkonzentrationen entwickelt werden. Sengupta et al. führten 2008 eine Placebo- kontrollierte Studie mit 5-Loxin, einem neu entwickelten *Boswellia serrata* Extrakt, das einen hohen Gehalt an AKBA (30%) aufweist, bei Patienten mit Osteoarthritis durch (Sengupta 2008). Die höchste Dosierung, die die Patienten erhielten, war 250 mg/d. Durch Verwendung dieses Präparates ließe sich eine deutliche Reduktion der einzunehmenden Kapselmenge erreichen.

Um bei der vorliegenden Studie mit einer Dosierung von 4200 mg/d des Präparates H15™ (AKBA Gehalt ca. 4%) den gleichen Gehalt an AKBA zu erreichen, hätten die Patienten dieser Studie nur 2 Tabletten 5-Loxin anstatt 12 Kapseln von H15™ pro Tag einnehmen müssen.

4.3 Kortisonbedarf

Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen die mit einer langdauernden Kortisoneinnahme verbunden sind, ist es ein therapeutisches Ziel, die benötigte Dosis möglichst gering zu halten oder auf Kortison zu verzichten (siehe Kapitel 1.4.2.3.). Deswegen sollte in der vorliegende Studie der antiödematöse Effekt von *Boswellia serrata* untersucht werden, um eventuell ein weiteres Präparat mit antiödematöser Wirkung zur Verfügung zu haben.

Es existieren eine Reihe von Studien, die die Nebenwirkungen von Kortison bei verschiedenen Erkrankungen gezeigt haben. Eine klinische randomisierte Studie hat zum Beispiel den Therapieeffekt und die Nebenwirkungen von Dexamethason in unterschiedlichen Dosierungen untersucht (Vecht 1994). Bei dieser Studie erhielten 96 Patienten mit Hirnmetastasen eine Therapie mit Dexamethason in einer Dosierung von 4, 8 oder 16 mg/d. Es zeigte sich, dass die niedrige und die hohe Dosierung die gleiche Verbesserung der neurologischen Funktion zeigte, aber bei höheren Dosierungen traten mehr Nebenwirkungen auf. Bei Dosierung von 16 mg/d im Vergleich zu 4 mg/d trat ein Anstieg von 25 % der Patienten mit Proximaler Muskelschwäche und Verdopplung der Patienten mit Cushing-Syndrom (32% vs. 65%) auf.

In dieser Studie wurde der Kortisonbedarf in beiden Therapiearmen als mögliche Einflussgröße betrachtet. Um den durch die Therapie mit Kortison aufgetretenen antiödematösen Effekt zu erfassen, wurde der wöchentliche Kortisonbedarf jedes Patienten festgehalten. Es konnte gezeigt werden, dass der Kortisonbedarf in beiden Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich war. Insgesamt war der Kortisonbedarf in der Placebogruppe höher als in der Verumgruppe. Viele Patienten der Placebogruppe benötigten bereits zu Beginn der Therapie einen höheren Bedarf an Kortison. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Kortisondosis, die fast alle Patienten im Rahmen der erfolgten Operation erhalten hatten, noch nicht ausgeschlichen worden war. Mit dem Ausschleichen musste in diesen Fällen zu Anfang der Strahlentherapie noch begonnen werden. Während des Therapieverlaufs kam es in keiner Gruppe zu einer wesentlichen Erhöhung des Kortisonbedarfs.

Zur Bestimmung des Kortisonbedarfs sollten zwei Dinge kritisch angemerkt werden. Einige Patienten hatten aufgrund anderer Krankheitsbilder oder Krankheitssymptome und nicht aufgrund eines zunehmenden Hirnödems Kortison erhalten. Ein Patient erhielt zum Beispiel aufgrund eines neu entstandenen Exanthems mit Gesichtsschwellung Kortison in hoher Dosierung ohne Symptome eines Hirndrucks aufzuweisen. Ein weiteres Problem stellte die unterschiedliche Betreuung der einzelnen Patienten dar. Viele Patienten wurden zusätzlich durch den Hausarzt oder durch Stationsärzte anderer Stationen oder Kliniken betreut. Mit diesen war abgesprochen, eine Reduktion oder Erhöhung der Kortisondosis nach einheitlichen Kriterien und nach Rücksprache mit den Studienärzten vorzunehmen. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Veränderung der Kortisondosis nicht immer nach einheitlichen Kriterien erfolgte. Es ist nicht immer einfach, im klinischen Alltag aufgrund der Anamnese und klinischer Untersuchung zu differenzieren, ob das Symptom Kopfschmerzen durch Hirndruck oder durch eine andere Ursache ausgelöst wird.

Für diese Studie lässt sich festhalten, dass die größere Ödemreduktion in der Verumgruppe nicht auf einen vermehrten Einsatz von Kortison zurückzuführen ist, da der Kortisonbedarf (Dosis pro Therapiewoche) in der Verumgruppe insgesamt sogar niedriger als in der Placebogruppe war.

4.4 Lebensqualität

Es konnte gezeigt werden, dass die Medikation mit Weihrauch zusammen mit einer Strahlentherapie bei Patienten mit cerebralen Tumoren die Lebensqualität nicht negativ beeinflusst. Die gemessenen Parameter der Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe.

Ein Vorteil der Verwendung des gut validierten und in vielen Studien eingesetzten EORTC QOL 30 Fragebogens ist die Möglichkeit des Vergleichs mit publizierten Daten aus anderen Studien. Im Vergleich mit einem ähnlichen Patientenkollektiv von Patienten mit Glioblastom, die entweder eine Strahlentherapie oder Strahlentherapie und Temozolamid erhielten, waren die Ergebnisse der Lebensqualität der vorliegenden Studie etwas schlechter (Taphorn 2005).

Tab. 25: Vergleich der Baseline Mean Scores EORTC QOL-C30 mit publizierten Daten (Taphorn, *Lancet Oncology*, 2005)

	Weihrauch-Studie (n=34) (eigene Daten)	Strahlentherapie (n=248)	Strahlentherapie und Temozolamid (n=242)
Globale Lebensqualität	53,4	62,8	61,9
Fatigue	62,4	35,3	35,2
Soziale Funktion	57,3	67,5	67,4
Emotionale Funktion	60,2	69,3	69,3
Schlaflosigkeit	49,0	26,4	27,4

Es ist bemerkenswert, dass es während und nach der Strahlentherapie bei den Patienten, die in der Lage waren den Fragebogen auszufüllen, nicht zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität gekommen ist. Einschränkend ist festzuhalten, dass in die Auswertung nur diejenigen Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand eingeschlossen sind. Vier Wochen nach der Therapie standen nur etwas mehr als die Hälfte der Fragebögen zur Verfügung. Von den fehlenden Fragebögen waren 14 aufgrund einer deutlichen Allgemeinzustandsverschlechterung oder Tod des Patienten nicht auswertbar. Bei Einschluss dieser Patienten wäre mit einer wesentlichen Verschlechterung der Scores zu rechnen.

Wichtig ist zu bemerken, dass die Lebensqualität nur sehr schwierig zu objektivieren und mit Messmethoden zu erfassen ist. Der hier benutzte Fragebogen EORTC QLQ 30 kann sicher nur als grobe Einschätzung der Situation dienen. Er wurde für diese Studie benutzt, da er gut standardisiert und validiert ist. So sind Daten verschiedener klinischer Studien zur Lebensqualität miteinander vergleichbar. In dieser Studie wurde er eingesetzt, um eine mögliche Auswirkung des Weihrauchpräparates auf die Lebensqualität erfassen zu können.

Differenziertere und gut validierte Instrumente wie der SEIQoL (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life) schätzen zum Beispiel die individuelle Wichtigkeit einzelner Bereiche für die Patienten ab und nehmen dann eine entsprechend gewichtete Auswertung vor (Waldron 1999, Wettergren 2005 und 2009).

Die Neuropsychologie beschäftigt sich mit genaueren Methoden zur Bestimmung der Lebensqualität und mit der Entwicklung verschiedener Fragebögen zum Beispiel des Functional Living Index Cancer (FLIC) (Schipper 1984, King 1996).

4.5 Mini Mental State Test

Der Mini Mental State Test ist schnell und einfach durchzuführen, er liefert aber nur eine sehr grobe Einschätzung von kognitiven Defiziten und ist entsprechend anfällig für Störeinflüsse (Meyers 2003). Er wurde ursprünglich zur Evaluation der Kognitiven Funktion von Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen (Demenz, Psychosen), aber auch für Patienten mit eingeschränkter Hirnfunktion aufgrund eines Traumas oder hirnorganischen Erkrankungen entwickelt (Folstein 1971).

Der Mini Mental State Test hat sich in dieser Studie, als zu wenig differenziert herausgestellt, um eine Verschlechterung der kognitiven Leistungen ausreichend diskret aufzuzeigen. 75 Prozent der erhobenen Scores lagen in einem Bereich von 28-30 Punkten, welcher einer guten kognitiven Leistung entspricht.

In der Literatur wird häufig ein Grenzwert von ≤ 24 für ein kognitives Defizit verwendet (Fuller 2008). Bei Anwendung dieses Cutoff-Wertes bestand bei Abschluss der Therapie bei 9,4% der Patienten (3/32) und vier Wochen nach Abschluss der Therapie bei 9,1% (2/22) ein kognitives Defizit. Auch im Verlauf der Therapie kam es nur in wenigen Fällen zu einer deutlichen Veränderung des Scores, definiert als eine Sco-

reänderung von mehr als einem Punkt. Insgesamt kam es in 2 Fällen zu einer Verbesserung des Scores und in 8 Fällen zu einer Verschlechterung.

Durch die geringe Anzahl der bei Zeitpunkt 2 (vier Wochen nach Abschluss der Therapie) zur Verfügung stehenden Fragebögen ist davon auszugehen, dass das vorliegende durchschnittliche Ergebnis zu hoch liegt. Vier Wochen nach Strahlentherapie waren nur noch 22 Tests auswertbar. Die fehlenden Tests konnten aufgrund einer Allgemeinzustandsverschlechterung oder Tod des Patienten nicht durchgeführt werden. Mit der zu erwartenden sehr niedrigen Punktzahl dieser Patienten wäre der mittlere Score zu Zeitpunkt 2 sehr viel niedriger ausgefallen.

Eine Verschlechterung des Mini Mental State Test Scores ging in allen Fällen mit einer erheblichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und des objektivierbaren neurologischen klinischen Befundes in Form einer Vigilanzminderung, Verlangsamung und Antriebslosigkeit einher. Das Ergebnis kann mit guter Sicherheit schon anhand des klinischen Eindrucks vorhergesagt werden.

Der Mini Mental State Test ist als Instrument zur Erfassung von kognitiven Veränderungen als Folge der Strahlentherapie oder des Fortschreitens der Erkrankung zu wenig differenziert. Es existieren in der Literatur eine Vielzahl von Beispielen, die mit dieser Beobachtung übereinstimmen. In einer Studie bei der zum Beispiel die Neurotoxizität eines Mitoseinhibitors untersucht werden sollte, wurde der MMST und ein anderer Test zur Prüfung der Gedächtnisfunktion benutzt. Der MMST veränderte sich während des Therapieverlaufs überhaupt nicht, wohingegen der Gedächtnistest Veränderungen aufzeigte (Meyers 1997). Bei Krebspatienten zeigte der MMST im Vergleich zu spezifischen neurologischen Tests eine geringe Sensitivität. Es bestand keine Korrelation zum Überleben oder Verschlechterung der Kognitiven Funktion (Meyers 2003).

4.6 Pharmakokinetik von *Boswellia serrata*

Die in dieser Studie gemessenen Plasmakonzentrationen von KBA und AKBA nach einmaliger oraler Einnahme von Boswelliaextrakt bei einem gesunden Probanden und die gemessenen Plasmakonzentrationen der Studienpopulation sind mit den in anderen Studien gemessenen Daten vergleichbar. Dabei ist zu Bedenken, dass die Konzentrationsangaben von ng/ml in μM umgerechnet werden müssen. Sterk et al.

haben nach oraler Einnahme für KBA und AKBA eine Plasmakonzentration von 0,34 μM bzw. 0,1 μM gemessen (Sterk 2004). Auch Tausch et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Tausch 2009). Da pharmakokinetische Parameter, wie Resorption, Verteilungsvolumen und Metabolismus eine erhebliche interindividuelle Schwankungsbreite aufweisen (Forth, Henschler, Rummel 2001) und die vorliegenden Daten an kleinen Patientenkollektiven erhoben wurden, ist von einem großen Schwankungsbereich auszugehen.

Tab. 26: Plasma Steady-State Konzentrationen von BA nach oraler Einnahme von 3 x 800mg/d Boswelliaextrakt (Means \pm SD) (Tausch 2009)

Boswelliasäure	Plasmakonzentration [μM]
β -BA	6,35 \pm 1,0
A β -BA	4,9 \pm 0,5
KBA	0,33 \pm 0,1
AKBA	0,04 \pm 0,01

In einer Studie mit 12 gesunden, männlichen Probanden wurde eine Einzeldosis von 333 mg Boswellia serrata Extrakt nach einer Mahlzeit appliziert (Sharma 2004). Die maximale durchschnittliche Plasmakonzentration wurde nach 4,5 Stunden mit 2,72 μM gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit lag bei 6 Stunden. Bei unserem Probanden zeigte sich die maximale Plasmakonzentration bereits nach 2 Stunden. Die Studie von Sharma et al. hat auch gezeigt, dass eine steady state Plasmakonzentration erst nach etwa 30 Stunden erreicht wird, da die Boswelliasäuren aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften einem großen Verteilungsvolumen, zum Beispiel Fettgewebe, unterliegen.

Die Bioverfügbarkeit und der Zeitverlauf der Plasmakonzentrationen von AKBA und KBA hängen sehr stark von der Nahrungsaufnahme ab. Sterk et al. haben den Effekt der Nahrungsaufnahme auf die Bioverfügbarkeit untersucht. Sie gaben einer Gruppe von 12 gesunden, männlichen Probanden, die 10 Stunden vor der Substanzeinnahme und bis 4 Stunden danach fasten mussten, 786 mg Boswelliaextrakt. Die andere Gruppe nahm die gleiche Menge Boswelliasäureextrakt zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit ein. Es zeigten sich deutliche Unterschiede der maximalen Plasmakonzentration für AKBA und KBA in den beiden Gruppen (Sterk 2004). Tabelle 27

zeigt die maximalen Plasmakonzentrationen für beide Gruppen in ng/ml und in nM (zur Vergleichbarkeit mit den in vitro erhobenen Daten).

Tab. 27: Maximale Plasmakonzentration von KBA und AKBA nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 786 mg Trockenextrakt von *Boswellia serrata* (aus Sterk 2004 und Ammon 2006)

KBA	Plasmakonzentration max.	Nüchtern	178,5 nM 83,8 ng/ml
		Fetteiche Mahlzeit	483,7nM 227,1 ng/ml
AKBA	Plasmakonzentration max.	Nüchtern	11,7 nM 6,0 ng/ml
		Fetteiche Mahlzeit	56,2 nM 28,8 ng/ml

Im Vergleich mit diesen Daten liegt die maximale Plasmakonzentration des Probanden unserer Studie, bei Einnahme ohne Bezug zur Nahrungsaufnahme, zwischen den beiden Werten für Nüchternheit und fettreiche Mahlzeit. Auch die Daten der 44 Patienten unserer Studie liegen zwischen oder unter diesen Werten, jedoch kann, da die Blutentnahme zu verschiedenen Zeitpunkten, unabhängig zur Nahrungsaufnahme und nach Erreichen des steady state erfolgte, ein Vergleich nur mit Daten ebenfalls nach Erreichen des steady state erfolgen und nicht nach Applikation einer Einzeldosis.

Aufgrund der vorliegenden Daten wurden alle Patienten unserer Studie, um höhere Plasmakonzentrationen zu erreichen, nachdrücklich darauf hingewiesen, die Studienmedikation nach den Mahlzeiten einzunehmen.

4.7 Molekularer Wirkmechanismus

Das größte Problem des Wirksamkeitsnachweises von *Boswellia serrata* ist, dass in vitro für eine Inhibition der bis heute als mögliche Zielmoleküle identifizierten Enzyme deutlich höhere Plasmakonzentrationen als die bis jetzt unter physiologischen Bedingungen nachgewiesenen Konzentrationen der verschiedenen Boswelliasäuren, notwendig sind (siehe Kapitel 1.1.5.1.) Wenn jedoch eine Wirkung bei klinischen Studien festgestellt werden kann, so kann entweder ein noch nicht identifiziertes Zielenzym mit unbekanntem Wirkmechanismus oder ein noch nicht bekannter und untersuchter Inhaltsstoff von *Boswellia serrata* die Ursache für die beobachtete Wirkung sein.

Wenn man die in unserer Studie und in der Literatur gemessenen Daten zur Plasmakonzentration von KBA und AKBA mit den IC 50 Werten zum Beispiel zur Inhibition der Leukotriensynthese für die einzelnen Boswelliasäuren (1,5-2,7 μM für AKBA, ca. 3,0 μM für KBA) vergleicht, reichen diese Konzentrationen nicht aus, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen.

Hierfür gibt es mehrere Erklärungen:

1. Andere Boswelliasäuren, als die bisher vermuteten (AKBA und KBA) sind für die pharmakologische Wirkung verantwortlich
2. Die pharmakologische Wirkung und damit der therapeutische Effekt entfalten sich über ein anderes Zielmolekül und einen anderen Wirkmechanismus
3. Es findet eine Akkumulation der wirksamen Säuren (AKBA und KBA) nach wiederholter Einnahme statt

Ad 1:

In einer Untersuchung wurden die Plasmakonzentrationen von β -boswellic acid (β -BA), 3-O-acetyl- β -BA (A β BA), 11-keto- β -BA (KBA) und 3-O-acetyl-11-keto- β -BA (AKBA) nach oraler Einnahme von *Boswellia serrata* Extrakt gemessen (Buchele 2003). Es zeigte sich für β -BA und A β BA eine deutlich höhere Konzentration als für die anderen beiden Säuren.

Ad 2:

2008 haben Siemoneit und Kollegen gezeigt, dass *Boswellia* Säuren nicht nur die Leukotrienbiosynthese über eine Hemmung der 5-Lipoxygenase inhibieren, sondern auch mit der 12-Lipoxygenase von Thrombozyten interagieren und so Einfluss auf die Prostaglandininformation und die Synthese der Cyclooxygenasen haben (Siemoneit 2008). Hauptsächlich AKBA hemmt konzentrationsabhängig die Cyclooxygenase 1 (COX-1) sowohl in humanen Thrombozyten als auch das isolierte Enzym COX-1 mit einer IC 50 von 6 μM . Der inhibitorische Effekt ist kompetitiv und reversibel.

In neuen Studien konnte gezeigt werden, dass der inhibitorische Effekt der *Boswellia* Säuren auf die 5-Lipoxygenase in vivo trotz des eindeutigen Effektes bei in vitro Experimenten fragwürdig ist. In isolierten neutrophilen Leukozyten kam es zu einer effektiven Suppression von 5-Lipoxygenase Produkten, wohingegen es in Vollblut nicht zu einer Suppression kam. Bei Anwesenheit von Albumin in einer Konzentration von

10 mg/dl war wahrscheinlich durch die hohe Albuminbindung der Boswellia Säuren (>95%) kein inhibitorischer Effekt auf die Cyclooxygenase von neutrophilen Leukozyten zu erkennen. Weiterhin fehlt somit ein eindeutiger Beweis für die Inhibition der 5-Lipoxygenase unter physiologischen Bedingungen.

Reising et al. zeigten im Tierexperiment an Ratten, dass nach Applikation von 240 mg/kg Boswelliaextrakt eine Konzentration von 99 ng/g KBA und 95 ng/g KBA im Gehirngewebe nachgewiesen werden konnte (Reising 2005).

Ad 3:

Boswelliasäuren könnten aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften zum Beispiel in Fettgewebe, aus welchem sie verzögert frei gegeben werden, akkumulieren. Es müssten deshalb höhere Dosen eingenommen werden, um zu einem ausreichend hohen Wirkspiegel zu führen.

Welcher molekularer Wirkmechanismus für die Wirkung beim peritumoralen Hirn-ödem der entscheidende ist, bleibt unklar. Es ist bei pflanzlichen Heilmitteln naturgemäß schwierig einen einzelnen Wirkstoff zu isolieren. Wahrscheinlich kommt es durch ein Zusammenspiel der Vielzahl an verschiedenen Inhaltsstoffen des Weihrauchs zu der beobachteten Wirkung.

Wie von verschiedenen Autoren dargestellt konnten in vitro als Zielmoleküle die 5- und 12-Lipoxygenase (Poeckel 2006), die Cyclooxygenase-1 (Siemoneit 2008), humane Leukozytenelastase (Safayhi 1997) und verschiedene Kinasen (Syrovets 2005) identifiziert werden. Aufgrund der niedrigen Plasmakonzentrationen in vivo, die unter der in vitro gemessenen IC₅₀ liegen, bleibt aber fragwürdig, ob Boswelliasäuren in vivo über diesen Mechanismus wirken (Siemoneit 2009).

Zur Aufklärung des Wirkmechanismus des in dieser Studie beobachteten Effektes sind weitere molekulare Untersuchungen notwendig.

4.8 Klinische Studien mit *Boswellia serrata*

Die bisher durchgeführten klinischen Studien zur Wirkung von *Boswellia serrata* bei verschiedenen Erkrankungen zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Die validesten Ergebnisse liegen für chronisch-entzündliche Erkrankungen, wie die chronische Polyarthrititis und entzündliche Darmerkrankungen vor (siehe auch Abschnitt 1.1.6.).

Chronische Gelenkerkrankungen:

Im Zeitraum von 1985 bis 1990 wurden mehrere klinische Studien unterschiedlichen Designs mit insgesamt 375 Patienten an verschiedenen Zentren in Indien und Deutschland zur Untersuchung der Wirksamkeit von *Boswellia serrata* bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis durchgeführt. Es konnte eine Abnahme der Symptome Gelenkschwellung und chronische Schmerzen gezeigt werden. Akute Schmerzen konnten jedoch nicht erfolgreich behandelt werden (Etzel 1996). Eine von Sander et al. durchgeführte multizentrische doppelblinde Studie bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis zeigte keine signifikante Verbesserung (Sander 1998). In der Studie von Kimmatkar (randomisiert, doppelblind, Placebo kontrolliert) konnte eine signifikante Verbesserung der Schmerzen, ein Rückgang der Schwellung, sowie eine verbesserte Gelenkbeweglichkeit gezeigt werden (Kimmatkar 2003).

Chronische Darmerkrankungen:

Gupta et al haben in einer Studie *Boswellia serrata* Extrakt (3x350 mg) gegen Standardtherapie mit Sulfasalazin bei Patienten mit Colitis ulcerosa verglichen. Bei mehr als 80 % der Patienten kam es zu einem Rückgang der klinischen Symptome, allerdings ohne statistische Signifikanz (Gupta 1997). Gerhardt et al. zeigten, dass *Boswellia serrata* Extrakt der Standardtherapie mit Mesalazin in einer Nutzen-Risiko-Abschätzung nicht unterlegen ist (Gerhardt 2001). Zu einer Reduzierung der Symptome kam es auch bei Patienten mit kollagener Kolitis, die *Boswellia serrata* Extrakt (3x400 mg) über 6 Wochen einnahmen (Madisch 2007). Hauptkritikpunkt an diesen Studien ist die kleine Patientenzahl und lückenhafte Dokumentation.

4.9 Ausblick

Die hier vorgestellten Ergebnisse zusammen mit den bereits durchgeführten Untersuchungen zur Wirkung auf das Hirnödem und die geringen Nebenwirkungen lassen den Einsatz von *Boswellia serrata* bei Hirnödem vielversprechend erscheinen.

Aufgrund des guten Nebenwirkungsprofils und der in dieser Studie gezeigten antiödematösen Wirkung erscheint *Boswellia serrata* als Alternative oder Ergänzung zu Kortison einsetzbar. Sicherlich sind, um einen routinemäßigen Einsatz dieser Präparate empfehlen zu können, weitere Untersuchungen zu Pharmakokinetik und Wirkmechanismus sowie Dosisfindungsstudien notwendig. Wie bei allen phytopharmako-

logischen Präparaten ist es jedoch sehr schwierig einen einzelnen Wirkstoff aus der Vielzahl an pharmakologisch wirksamen Substanzen zu isolieren. Gerade bei phytopharmakologischen Präparaten könnte dieses Gemisch an Wirkstoffen in seiner Gesamtheit den therapeutischen Effekt ausmachen. Es sollten außerdem andere Formulierungen zur leichteren Präparateeinnahme gefunden werden.

Zu der Frage der zytotoxischen Wirkungen von *Boswellia serrata* beim Menschen lassen sich im Moment keine eindeutigen Aussagen treffen. Sowohl in vitro an verschiedenen Zellkulturen, als auch in vivo in Tierversuchen hat das Extrakt aus *Boswellia serrata* eine zytotoxische Wirkung gegen Tumorzellen gezeigt. Ob diese Wirkung aber auf den Menschen übertragbar ist, erscheint fragwürdig. In Versuchen an Ratten waren sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen für einen zytotoxischen Effekt notwendig. Dem steht eine eingeschränkte Bioverfügbarkeit entgegen: Im Magen-Darm-Trakt wird nur eine begrenzte Menge aufgenommen, in der Leber findet eine Metabolisierung statt, die zum Teil zum Wirkverlust, aber auch zur Wirkverstärkung führen kann. Diese Mechanismen sind für *Boswellia serrata* nicht genau untersucht. Des weiteren unterliegt *Boswellia serrata* als lipophile Substanz einem großen Verteilungsvolumen, so dass das Erreichen hoher Plasmaspiegel nur durch Einnahme einer sehr hohen Wirkstoffmenge möglich wäre. Diese sind durch eine orale Aufnahme der im Moment verfügbaren Formulierungen der Boswelliasäuren nicht zu erreichen.

Zusätzlich ist eine große Menge des Wirkstoffs im Plasma an Albumin gebunden und liegt nicht in freier Form vor. Ein weiteres Problem ist das Erreichen hoher Wirkstoffkonzentrationen an den Orten des pathologischen Prozesses. Gerade beim Hirn-ödem müssen die Boswelliasäuren die Blut-Hirn-Schranke durchqueren um an den Wirkort zu gelangen. Hierzu müssen die Prozesse, welche beim Auftreten eines peritumoralen Ödems mit Permeabilitätsveränderungen der Blut-Hirn-Schranke mitwirken, besser verstanden werden.

Es wird daran gearbeitet, Boswelliasäure-Derivate synthetisch herzustellen, die eine vielfache stärkere Wirkung als die natürlich vorkommenden Säuren haben. So wäre zum Beispiel auch eine intravenöse Applikation vorstellbar. Da aber nicht klar ist, ob Boswelliasäuren die einzigen Wirkbestandteile des Weihrauchs sind und nicht vielmehr das gesamte Gemisch der verschiedenen Inhaltsstoffe für die Wirkung verantwortlich ist, kann ein Erfolg der Derivate nur schwer vorhergesagt werden.

Diese Untersuchung erfolgte in Form einer Pilotstudie. Sie kann eine Tendenz aufzeigen, aber keinen eindeutig validen Wirksamkeitsnachweis für *Boswellia serrata* erbringen. Es sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl notwendig, um die Daten zur Wirksamkeit des Weihrauchpräparates zu vervollständigen.

Zum Design einer solchen Phase III-Studie sollten folgende Punkte Berücksichtigung finden:

- Zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit ist darauf zu achten, die Tabletten nach der Mahlzeit einzunehmen (in Vorstudien hatte sich eine bis zu 3-fach höhere Konzentration nach fettreicher Mahlzeit gefunden).
- Es sollte eine Medikation mit höherer Konzentration des Wirkstoffs zur Verfügung stehen.
- Die Ödemabgrenzung bei Patienten mit Glioblastom ist nicht exakt möglich. Deshalb sollten andere Verfahren, wie die MRS (Magnet Resonanz Spektroskopie) zum Einsatz kommen, um das Ödem besser abgrenzen zu können oder das Studienkollektiv auf Patienten mit Hirnmetastasen beschränkt werden.
- Es müsste bei allen Patienten eine zusätzliche Bildgebung direkt vor Strahlentherapie stattfinden, um perioperative Einflüsse ausschalten zu können. Es dürften nur Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die in der Bildgebung ein messbares Ödem aufweisen.
- Zum Erreichen eines ausreichenden Signifikanzniveaus ist eine hohe Anzahl an Patienten notwendig. Dies kann am ehesten in Form einer Multicenterstudie erreicht werden.
- Um die Wirkung von Kortison auszuschließen, wäre zu überlegen, die Einschlusskriterien enger zu fassen und nur Patienten einzuschließen, die vor Strahlentherapie kein Kortison benötigten. Der Beginn einer Kortisontherapie oder die Erhöhung über eine bestimmte Dosierung wäre dann als Therapieversagen zu werten.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von *Boswellia serrata* (Extrakt aus dem Indischen Weihrauch) auf ein im Verlauf der Strahlentherapie auftretendes Hirnödem unter kontrollierten Bedingungen mit klar definierten Endpunkten zu untersuchen. Boswelliasäuren (wirksame Bestandteile von *Boswellia serrata*) haben in zahlreichen Studien *in vitro* eine antiinflammatorische Wirkung durch Beeinflussung der 5-LO, von NFκB und der humanen Leukozytenelastase gezeigt. *In vitro* und bei Tierexperimenten konnte außerdem eine antitumorale Wirkung nachgewiesen werden.

Zur Untersuchung der Fragestellung führten wir erstmals eine prospektive, randomisierte, Placebo kontrollierte Studie durch. In die Studie wurden von Juli 2008 bis Juli 2009 40 Patienten mit primären und sekundären Hirntumoren, die eine Strahlentherapie erhielten, eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war die Größe des Hirnödems im MRT Bild.

Von Beginn der Therapie bis zu Abschluss der Therapie kam es bei 60% der Patienten in der Verumgruppe zu einer Abnahme des Hirnödems um mehr als 75%, in der Placebogruppe nur bei 26% der Patienten. Die Studienmedikation war gut verträglich. Es kam nur zu geringgradigen gastro-intestinalen unerwünschten Wirkungen. Als sekundäre Endpunkte wurden die Lebensqualität und die kognitiven Funktionen gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die Medikation mit Weihrauch zusammen mit einer Strahlentherapie bei Patienten mit cerebralen Tumoren die Lebensqualität nicht negativ beeinflusst. Die gemessenen Parameter der Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich vor der Therapie zu nach der Therapie. Dasselbe trifft für die Daten zur kognitiven Funktion zu.

Durch Messung der Plasmakonzentration konnte die orale Bioverfügbarkeit von AKBA und KBA bei dem Patientenkollektiv der Studie und einem gesunden Probanden gezeigt werden. Die pharmakokinetischen Daten lassen darauf schließen, dass sich, wie in der Literatur beschrieben, nach mehreren Stunden ein Fließgleichgewicht einstellt, in dem die Plasmakonzentration der Boswelliasäuren in einem bestimmten Bereich konstant ist.

In dieser Pilotstudie wurden wichtige Erkenntnisse zur Durchführung einer Phase III Studie gewonnen. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen den Einsatz von Weihrauch bei Patienten mit primären und sekundären Hirntumoren zur Vermeidung des Hirnödems unter Strahlentherapie nahe.

6 Literaturverzeichnis

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de HJ (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85: 365-376.
- Abbott NJ (2000) Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol* 20: 131-147.
- Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ (2009) Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* Epub ahead of print.
- Ammon HP, Mack T, Singh GB, Safayhi H (1991) Inhibition of leukotriene B4 formation in rat peritoneal neutrophils by an ethanolic extract of the gum resin exudate of *Boswellia serrata*. *Planta Med* 57: 203-207.
- Ammon HP (1996) Salai Guggal - *Boswellia serrata*: from a herbal medicine to a non-redox inhibitor of leukotriene biosynthesis. *Eur J Med Res* 1: 369-370.
- Ammon HP (2002) [Boswellic acids (components of frankincense) as the active principle in treatment of chronic inflammatory diseases]. *Wien Med Wochenschr* 152: 373-378.
- Ammon HP (2006) Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Med* 72: 1100-1116.
- Anthoni C, Laukoetter MG, Rijcken E, Vowinkel T, Mennigen R, Muller S, Senninger N, Russell J, Jauch J, Bergmann J, Granger DN, Kriegelstein CF (2006) Mechanisms underlying the anti-inflammatory actions of boswellic acid derivatives in experimental colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* Epub.
- Bhushan S, Kumar A, Malik F, Andotra SS, Sethi VK, Kaur IP, Taneja SC, Qazi GN, Singh J (2007) A triterpenediol from *Boswellia serrata* induces apoptosis through both the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways in human leukemia HL-60 cells. *Apoptosis* 12: 1911-1926.
- Black KL, Hoff JT, McGillicuddy JE, Gebarski SS (1986) Increased leukotriene C4 and vasogenic edema surrounding brain tumors in humans. *Ann Neurol* 19: 592-595.
- Boeker DK (1997) Die Rolle von Boswelliasäuren in der Therapie maligner Gliome. *DeutschesÄrzteblatt* 94: 1197-1199.
- Buchele B, Simmet T (2003) Analysis of 12 different pentacyclic triterpenic acids from frankincense in human plasma by high-performance liquid chromatography and photodiode array detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 795: 355-362.
- Buchele B, Zugmaier W, Simmet T (2003) Analysis of pentacyclic triterpenic acids from frankincense gum resins and related phytopharmaceuticals by high-

- performance liquid chromatography. Identification of lupeolic acid, a novel pentacyclic triterpene. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 791: 21-30.
- Buchele B, Zugmaier W, Estrada A, Genze F, Syrovets T, Paetz C, Schneider B, Simmet T (2006) Characterization of 3 α -acetyl-11-keto- α -boswellic acid, a pentacyclic triterpenoid inducing apoptosis in vitro and in vivo. *Planta Med* 72: 1285-1289.
- Central Brain Tumor Registry of the United States:
www.cbtrus.org/reports/reports.html June 14,2006
- Chande N, MacDonald JK, McDonald JW (2009) Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 104: 235-241.
- Criscuolo GR (1993) The genesis of peritumoral vasogenic brain edema and tumor cysts: a hypothetical role for tumor-derived vascular permeability factor. *Yale J Biol Med* 66: 277-314.
- Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JCJ (1991) Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 12: 293-300.
- Europäische Medizin Agentur (EMA): Committee for orphan medicinal products (www.emea.europa.eu/htmls/human/orphans/opinions.htm)
- Ernst E (2008) Frankincense: systematic review. *BMJ* 337: a2813.
- Evans ML, Graham MM, Mahler PA, Rasey JS (1987) Use of steroids to suppress vascular response to radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 563-567.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198.
- Forth, Henschler, Rummel (2009) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 10. Auflage Urban und Fischer.
- Fuller CD, Schillerstrom JE, Jones WE, Boersma M, Royall DR, Fuss M (2008) Prospective evaluation of pretreatment executive cognitive impairment and depression in patients referred for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 529-533.
- Gayathri B, Manjula N, Vinaykumar KS, Lakshmi BS, Balakrishnan A (2007) Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF α , IL-1 β , NO and MAP kinases. *Int Immunopharmacol* 7: 473-482.
- Glaser T, Winter S, Groscurth P, Safayhi H, Sailer ER, Ammon HP, Schabet M, Weller M (1999) Boswellic acids and malignant glioma: induction of apoptosis but no modulation of drug sensitivity. *Br J Cancer* 80: 756-765.

- Golubic M, Prayson RA, Vargo L, Bondar J, Barnett GH (2003) Increased expression of 5-lipoxygenase in glioblastoma multiforme. *Adv Exp Med Biol* 525: 205-208.
- Grosu AL, Weber WA, Riedel E, Jeremic B, Nieder C, Franz M, Gumprecht H, Jaeger R, Schwaiger M, Molls M (2005) L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 64-74.
- Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Singh GB, Ludtke R, Safayhi H, Ammon HP (1997) Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res* 2: 37-43.
- Gupta I, Gupta V, Parihar A, Gupta S, Ludtke R, Safayhi H, Ammon HP (1998) Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur J Med Res* 3: 511-514.
- Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Gupta S, Ludtke R, Safayhi H, Ammon HP (2001) Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta Med* 67: 391-395.
- Halperin C, Perez C, Brady L (2007) *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5. Edition, Wolters Kluwer; Lippincott, Williams and Wilkins
- Holodny AI, Nusbaum AO, Festa S, Pronin IN, Lee HJ, Kalnin AJ (1999) Correlation between the degree of contrast enhancement and the volume of peritumoral edema in meningiomas and malignant gliomas. *Neuroradiology* 41: 820-825.
- Kaal EC, Vecht CJ (2004) The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 16: 593-600.
- Kapil A, Moza N (1992) Anticomplementary activity of boswellic acids--an inhibitor of C3-convertase of the classical complement pathway. *Int J Immunopharmacol* 14: 1139-1143.
- Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R (2003) Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine* 10: 3-7.
- King MT, Dobson AJ, Harnett PR (1996) A comparison of two quality-of-life questionnaires for cancer clinical trials: the functional living index--cancer (FLIC) and the quality of life questionnaire core module (QLQ-C30). *J Clin Epidemiol* 49: 21-29.
- Kruger P, Daneshfar R, Eckert GP, Klein J, Volmer DA, Bahr U, Muller WE, Karas M, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M (2008) Metabolism of boswellic acids in vitro and in vivo. *Drug Metab Dispos* 36: 1135-1142.
- Kruger P, Kanzer J, Hummel J, Fricker G, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M (2009) Permeation of *Boswellia* extract in the Caco-2 model and possible interactions of its constituents KBA and AKBA with OATP1B3 and MRP2. *Eur J Pharm Sci* 36: 275-284.

- Liebner S, Fischmann A, Rascher G, Duffner F, Grote EH, Kalbacher H, Wolburg H (2000) Claudin-1 and claudin-5 expression and tight junction morphology are altered in blood vessels of human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol* 100: 323-331.
- Lu M, Xia L, Hua H, Jing Y (2008) Acetyl-keto-beta-boswellic acid induces apoptosis through a death receptor 5-mediated pathway in prostate cancer cells. *Cancer Res* 68: 1180-1186.
- Machein MR, Kullmer J, Ronicke V, Machein U, Krieg M, Damert A, Breier G, Risau W, Plate KH (1999) Differential downregulation of vascular endothelial growth factor by dexamethasone in normoxic and hypoxic rat glioma cells. *Neuropathol Appl Neurobiol* 25: 104-112.
- Madisch A, Miehke S, Eichele O, Mrwa J, Bethke B, Kuhlisch E, Bastlein E, Wilhelms G, Morgner A, Wigglinghaus B, Stolte M (2007) *Boswellia serrata* extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis* 22: 1445-1451.
- McClelland S, Long DM (2008) Genesis of the use of corticosteroids in the treatment and prevention of brain edema. *Neurosurgery* 62: 965-967.
- Meyer G, Badenhop K (2003) [Glucocorticoid-induced insulin resistance and diabetes mellitus. Receptor-, postreceptor mechanisms, local cortisol action, and new aspects of antidiabetic therapy]. *Med Klin* 98: 266-270.
- Meyers CA, Wefel JS (2003) The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity. *J Clin Oncol* 21: 3557-3558.
- Moore PD (2006) Conservation biology: unkind cuts for incense. *Nature* 444: 829.
- Moussaieff A, Rimmerman N, Bregman T, Straiker A, Felder CC, Shoham S, Kashman Y, Huang SM, Lee H, Shohami E, Mackie K, Caterina MJ, Walker JM, Fride E, Mechoulam R (2008) Incensole acetate, an incense component, elicits psychoactivity by activating TRPV3 channels in the brain. *FASEB J* 22: 3024-3034.
- Nathoo N, Barnett GH, Golubic M (2004) The eicosanoid cascade: possible role in gliomas and meningiomas. *J Clin Pathol* 57: 6-13.
- Pang X, Yi Z, Zhang X, Sung B, Qu W, Lian X, Aggarwal BB, Liu M (2009) Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Cancer Res* 69: 5893-5900.
- Papadopoulos MC, Saadoun S, Davies DC, Bell BA (2001) Emerging molecular mechanisms of brain tumour oedema. *Br J Neurosurg* 15: 101-108.
- Park YS, Lee JH, Harwalkar JA, Bondar J, Safayhi H, Golubic M (2002) Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) is cytotoxic for meningioma cells and inhibits phosphorylation of the extracellular-signal regulated kinase 1 and 2. *Adv Exp Med Biol* 507: 387-393.

- Park YS, Lee JH, Bondar J, Harwalkar JA, Safayhi H, Golubic M (2002) Cytotoxic action of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) on meningioma cells. *Planta Med* 68: 397-401.
- Poeckel D, Tausch L, Altmann A, Feisst C, Klinkhardt U, Graff J, Harder S, Werz O (2005) Induction of central signalling pathways and select functional effects in human platelets by beta-boswellic acid. *Br J Pharmacol* 146: 514-524.
- Poeckel D, Werz O (2006) Boswellic acids: biological actions and molecular targets. *Curr Med Chem* 13: 3359-3369.
- Poeckel D, Tausch L, Kather N, Jauch J, Werz O (2006) Boswellic acids stimulate arachidonic acid release and 12-lipoxygenase activity in human platelets independent of Ca²⁺ and differentially interact with platelet-type 12-lipoxygenase. *Mol Pharmacol* 70: 1071-1078.
- Reising K, Meins J, Bastian B, Eckert G, Mueller WE, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M (2005) Determination of boswellic acids in brain and plasma by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 77: 6640-6645.
- Safayhi H, Mack T, Sabieraj J, Anazodo MI, Subramanian LR, Ammon HP (1992) Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *J Pharmacol Exp Ther* 261: 1143-1146.
- Safayhi H, Sailer ER, Ammon HP (1995) Mechanism of 5-lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto-beta-boswellic acid. *Mol Pharmacol* 47: 1212-1216.
- Safayhi H, Rall B, Sailer ER, Ammon HP (1997) Inhibition by boswellic acids of human leukocyte elastase. *J Pharmacol Exp Ther* 281: 460-463.
- Safayhi H, Boden SE, Schweizer S, Ammon HP (2000) Concentration-dependent potentiating and inhibitory effects of *Boswellia* extracts on 5-lipoxygenase product formation in stimulated PMNL. *Planta Med* 66: 110-113.
- Sailer ER, Subramanian LR, Rall B, Hoernlein RF, Ammon HP, Safayhi H (1996) Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *Br J Pharmacol* 117: 615-618.
- Sailer ER, Schweizer S, Boden SE, Ammon HP, Safayhi H (1998) Characterization of an acetyl-11-keto-beta-boswellic acid and arachidonate-binding regulatory site of 5-lipoxygenase using photoaffinity labeling. *Eur J Biochem* 256: 364-368.
- Sander O, Herborn G, Rau R (1998) [Is H15 (resin extract of *Boswellia serrata*, "incense") a useful supplement to established drug therapy of chronic polyarthritis? Results of a double-blind pilot study]. *Z Rheumatol* 57: 11-16.
- Schaefer PW, Budzik RFJ, Gonzalez RG (1996) Imaging of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 7: 393-423.
- Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV, Dey D, Raychaudhuri SP (2008) A double blind, randomized, placebo controlled study of

- the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther* 10: R85.
- Shah BA, Qazi GN, Taneja SC (2009) Boswellic acids: a group of medicinally important compounds. *Nat Prod Rep* 26: 72-89.
- Shah SA, Rathod IS, Suhagia BN, Patel DA, Parmar VK, Shah BK, Vaishnavi VM (2007) Estimation of boswellic acids from market formulations of *Boswellia serrata* extract and 11-keto beta-boswellic acid in human plasma by high-performance thin-layer chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 848: 232-238.
- Shah SA, Rathod IS, Suhagia BN, Pandya SS, Parmar VK (2008) A simple high-performance liquid chromatographic method for the estimation of boswellic acids from the market formulations containing *Boswellia serrata* extract. *J Chromatogr Sci* 46: 735-738.
- Shao Y, Ho CT, Chin CK, Badmaev V, Ma W, Huang MT (1998) Inhibitory activity of boswellic acids from *Boswellia serrata* against human leukemia HL-60 cells in culture. *Planta Med* 64: 328-331.
- Sharma S, Thawani V, Hingorani L, Shrivastava M, Bhate VR, Khiyani R (2004) Pharmacokinetic study of 11-Keto beta-Boswellic acid. *Phytomedicine* 11: 255-260.
- Siemoneit U, Hofmann B, Kather N, Lamkemeyer T, Madlung J, Franke L, Schneider G, Jauch J, Poeckel D, Werz O (2008) Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids. *Biochem Pharmacol* 75: 503-513.
- Siemoneit U, Pergola C, Jazzar B, Northoff H, Skarke C, Jauch J, Werz O (2009) On the interference of boswellic acids with 5-lipoxygenase: mechanistic studies in vitro and pharmacological relevance. *Eur J Pharmacol* 606: 246-254.
- Singh GB, Atal CK (1986) Pharmacology of an extract of salai guggal ex-*Boswellia serrata*, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Agents Actions* 18: 407-412.
- Sterk V, Buchele B, Simmet T (2004) Effect of food intake on the bioavailability of boswellic acids from a herbal preparation in healthy volunteers. *Planta Med* 70: 1155-1160.
- Streffer JR, Bitzer M, Schabet M, Dichgans J, Weller M (2001) Response of radio-chemotherapy-associated cerebral edema to a phytotherapeutic agent, H15. *Neurology* 56: 1219-1221.
- Syrovets T, Buchele B, Krauss C, Laumonnier Y, Simmet T (2005) Acetyl-boswellic acids inhibit lipopolysaccharide-mediated TNF- α induction in monocytes by direct interaction with I κ B kinases. *J Immunol* 174: 498-506.
- Syrovets T, Gschwend JE, Buchele B, Laumonnier Y, Zugmaier W, Genze F, Simmet T (2005) Inhibition of I κ B kinase activity by acetyl-boswellic acids promotes

- apoptosis in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 280: 6170-6180.
- Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L (1990) Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 11: 785-791.
- Takada Y, Ichikawa H, Badmaev V, Aggarwal BB (2006) Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing NF-kappa B and NF-kappa B-regulated gene expression. *J Immunol* 176: 3127-3140.
- Tausch L, Henkel A, Siemoneit U, Poeckel D, Kather N, Franke L, Hofmann B, Schneider G, Angioni C, Geisslinger G, Skarke C, Holtmeier W, Beckhaus T, Karas M, Jauch J, Werz O (2009) Identification of human cathepsin G as a functional target of boswellic acids from the anti-inflammatory remedy frankincense. *J Immunol* 183: 3433-3442.
- Tawab MA, Kaunzinger A, Bahr U, Karas M, Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M (2001) Development of a high-performance liquid chromatographic method for the determination of 11-keto-beta-boswellic acid in human plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 761: 221-227.
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, Shipley W, Curran W (2000) Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 13-47.
- Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van VJ, van PW (1994) Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 44: 675-680.
- Waldron D, O'Boyle CA, Kearney M, Moriarty M, Carney D (1999) Quality-of-life measurement in advanced cancer: assessing the individual. *J Clin Oncol* 17: 3603-3611.
- Wannenmacher, Debus Wenz (2005) *Strahlentherapie*. Springer
- Warnke PC (1998) Die Rolle von Boswellia-Säuren in der Therapie maligner Gliome: Methodische Mängel. *DeutschesÄrzteblatt* 95 (5): 220-221.
- Weber CC, Reising K, Muller WE, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M (2006) Modulation of Pgp function by boswellic acids. *Planta Med* 72: 507-513.
- Weller M, Schmidt C, Roth W, Dichgans J (1997) Chemotherapy of human malignant glioma: prevention of efficacy by dexamethasone? *Neurology* 48: 1704-1709.
- Wettergren L, Bjorkholm M, Langius-Eklöf A (2005) Validation of an extended version of the SEIQoL-DW in a cohort of Hodgkin lymphoma' survivors. *Qual Life Res* 14: 2329-2333.

- Wettergren L, Kettis-Lindblad A, Sprangers M, Ring L (2009) The use, feasibility and psychometric properties of an individualised quality-of-life instrument: a systematic review of the SEIQoL-DW. *Qual Life Res* 18: 737-746.
- Wick W, Kuker W (2004) Brain edema in neurooncology: radiological assessment and management. *Onkologie* 27: 261-266.
- Wildfeuer A, Neu IS, Safayhi H, Metzger G, Wehrmann M, Vogel U, Ammon HP (1998) Effects of boswellic acids extracted from a herbal medicine on the biosynthesis of leukotrienes and the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arzneimittelforschung* 48: 668-674.
- Winking M, Sarikaya S, Rahmanian A, Jodicke A, Boker DK (2000) Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option? *J Neurooncol* 46: 97-103.

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** *Spezies und Vorkommen der Gattung Boswellia*
- Tab. 2:** *Zusammensetzung der Boswelliasäuren in Trockenextrakt von Boswellia serrata (aus Sterk 2004)*
- Tab. 3:** *Zielenzyme von Boswellia serrata (aus Poeckel 2006)*
- Tab. 4:** *Indikationen und Studienlage*
- Tab. 5:** *Flussdiagramm des Studienablaufs*
- Tab. 6:** *Patientencharakteristika*
- Tab. 7:** *Ödemgröße aller Patienten: Vergleich Therapiebeginn vs. Therapieabschluss*
- Tab. 8:** *Ödemgröße aller Patienten: Vergleich Therapieabschluss vs. vier Wochen nach Therapieabschluss*
- Tab. 9:** *Ödemgröße der Patienten mit Ödem zu Beginn der Strahlentherapie in % des Ausgangsvolumens*
- Tab. 10:** *Ödemgröße Patienten mit Hirnmetastasen: Vergleich Therapiebeginn vs. Therapieabschluss*
- Tab. 11:** *Ödemgröße Patienten mit Hirnmetastasen: Vergleich Therapieabschluss vs. vier Wochen nach Therapieabschluss*
- Tab. 12:** *Ödemgröße Patienten mit Glioblastom: Vergleich Therapiebeginn vs. Therapieabschluss*
- Tab. 13:** *Ödemgröße Patienten mit Glioblastom: Vergleich Therapieabschluss vs. vier Wochen nach Abschluss der Therapie*
- Tab. 14:** *Basisdaten zum Kortisonverbrauch in Placebo- und Verumgruppe*
- Tab. 15:** *Kortisonbedarf der Patienten mit Hirnmetastasen*
- Tab. 16:** *Kortisonbedarf der Patienten mit Glioblastom*
- Tab. 17:** *Karnofsky Index (Durchschnittswerte) nach Therapiegruppen*
- Tab. 18:** *CTC ZNS*
- Tab. 19:** *Hirndrucksymptome nach RTOG Klassifizierung*
- Tab. 20:** *Kopfschmerzen während der Strahlentherapie (VAS 0 bis 10)*
- Tab. 21:** *Auswertbare Fragebögen in Placebo- und Verumgruppe*
- Tab. 22:** *Durchschnittliche EORTC QOL-C30 Scores in beiden Therapiegruppen zu den drei Zeitpunkten*
- Tab. 23:** *Durchschnittliche Scores Mini Mental State Test*

- Tab. 24:** Serumkonzentrationen von acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA) und 11-keto- β -boswellic acid (KBA) in Humanserum nach oraler Einnahme von 1750 mg Trockenextrakt von *Boswellia serrata*
- Tab. 25:** Vergleich der Baseline Mean Scores EORTC QOL-C30 mit publizierten Daten (Taphoorn, Lancet Oncology, 2005)
- Tab. 26:** Plasma Steady-State Konzentrationen von BA nach oraler Einnahme von 3 x 800mg/d Boswelliaextrakt (Means +- SD) (Tausch 2009)
- Tab. 27:** Maximale Plasmakonzentration von KBA und AKBA nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 786 mg Trockenextrakt von *Boswellia serrata* (Sterk 2004 und Ammon 2006)

Abbildungsverzeichnis und Quellenangaben

- Abb. 1:** Weihrauchpflanze (www.wikipedia.com)
- Abb. 2:** Blätter der Weihrauchpflanze (www.awl.ch)
- Abb. 3:** Strukturformeln der beiden bedeutendsten Boswelliasäuren
- Abb. 4:** Austritt des Weihrauchsafts aus einem Einschnitt im Stamm (aus Moore, Nature 2006)
- Abb. 5:** Weihrauchbaum (www.geo-reisecommunity.de)
- Abb. 6:** Weihrauchvorkommen in Ostafrika und Arabien und arabischer Teil der Weihrauchstrasse um ca. 2 Jhd.v.Chr. (www.g-geschichte.de)
- Abb. 7:** Weihrauchfass von Santiago de Compostela; aus dem Jahr 1851, Höhe: 1,50-1,60 m, Gewicht: 54 kg (www.santiago-online.com)
- Abb. 8:** Studienablauf
- Abb. 9:** 3-D geplanter CT- Plan Ganzhirn
- Abb. 10:** Simulator- Plan Ganzhirn
- Abb. 11:** Studienpräparat
- Abb. 12:** Primärtumorverteilung
- Abb. 13:** Ödemgröße aller Patienten: Vergleich Therapiebeginn/Therapieabschluss
- Abb. 14:** Ödemgröße aller Patienten: Vergleich Therapieabschluss/Vier Wochen nach Therapieabschluss
- Abb. 15:** Veränderung des durchschnittlichen Ödemvolumens der Patienten mit Ödem zu Beginn der Strahlentherapie
- Abb. 16:** Ödemgröße der Patienten mit Metastasen: Vergleich Therapiebeginn/ Therapieabschluss
- Abb. 17:** Ödemgröße der Patienten mit Metastasen: Vergleich Therapieabschluss/ Vier Wochen nach Therapieabschluss
- Abb. 18:** Ödemgröße Patienten mit Glioblastom: Vergleich Therapiebeginn/ Therapieabschluss

- Abb. 19:** *Ödemgröße Patienten mit Glioblastom: Vergleich Therapieabschluss/ Vier Wochen nach Therapieabschluss*
- Abb. 20:** *Veränderung des durchschnittlichen Ödemvolumens (Ödemgröße in Prozent der Ausgangsgröße) der Patienten mit Glioblastom zu Beginn der Strahlentherapie*
- Abb. 21:** *Verlauf des Ödems bei einem Patienten aus der Verumgruppe mit Hirnmetastase bei Bronchialcarcinom. Dieser Patient hat während der Therapie kein Kortison benötigt*
- Abb. 22:** *Verlauf des Karnofsky-Index nach Therapiegruppen (Durchschnittswerte)*
- Abb. 23:** *Diarrhoe in Placebogruppe*
- Abb. 24:** *Diarrhoe in Verumgruppe*
- Abb. 25:** *Gesamtüberleben, „Intention to treat“-Analyse*
- Abb. 26:** *Durchschnittlicher Score (Functioning Scales) bei Studieneintritt nach Studienarm*
- Abb. 27:** *Durchschnittlicher Score (Symptom Scales) bei Studieneintritt nach Studienarm*
- Abb. 28:** *Durchschnittlicher Score (Functioning Scales) bei Therapieabschluss nach Studienarm*
- Abb. 29:** *Durchschnittlicher Score (Symptom Scales) bei Therapieabschluss nach Studienarm*
- Abb. 30:** *Durchschnittlicher Score (Functioning Scales) vier Wochen nach Therapieabschluss nach Studienarm*
- Abb. 31:** *Durchschnittlicher Score (Symptom Scales) vier Wochen nach Therapieabschluss nach Studienarm*
- Abb. 32:** *Durchschnittliche EORTC QLQ-C30 Overall Lebensqualität Scores in beiden Therapiegruppen*
- Abb. 33:** *Verlauf Mini Mental State Test Score*
- Abb. 34:** *Verteilung der Mini Mental State Test Scores zu den 3 Zeitpunkten*
- Abb. 35:** *Änderung des Mini Mental State Test Scores zu den 3 Zeitpunkten*
- Abb. 36:** *Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentrationen von acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA) und 11-keto- β -boswellic acid (KBA)*

Anhang

Appendix 1

Patienteninformation zur Studie

Wirkung von *Boswellia serrata* (H15) bei der Behandlung des Hirnödems und Implikationen für die Strahlentherapie – H-WEIH-Studie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie heute darum bitten, sich an einer wissenschaftlichen Untersuchung zu beteiligen, bei der es darum geht, die Wirkung von Weihrauch auf das bei einer Bestrahlung möglicherweise auftretende Hirnödem zu untersuchen.

In unserer Ambulanz wurden Sie bereits darüber aufgeklärt, dass Sie im Bereich des Gehirns bestrahlt werden sollen. Diese Behandlung wird bei uns nach den modernsten Therapierichtlinien und möglichst schonend durchgeführt. Trotzdem kann durch eine Strahlentherapie ein Gehirnödem (Wasseransammlung im Hirngewebe), welches mit einem erhöhten Hirndruck einhergeht, entstehen oder zunächst verstärkt werden. Nach neuesten Standards wird dieses Hirnödem mit der Gabe von Cortison-Präparaten, zumeist mit Dexamethason, behandelt. Die Einnahme von Cortison-Präparaten geht jedoch häufig mit unangenehmen Nebenwirkungen, wie z.B. erhöhten Blutzuckerwerten oder einem Anschwellen des Gesichtes, einher. Aus diesem Grunde versuchen wir, Ihnen nur so wenig Dexamethason wie unbedingt nötig zu geben.

In der medizinischen Literatur gibt es nun einige Hinweise darauf, dass Weihrauchpräparate einem Hirnödem entgegenwirken können. Dies ist aber derzeit noch nicht wissenschaftlich gesichert. Wir bieten Ihnen jedoch die Möglichkeit an, das Weihrauchpräparat H15 (*Boswellia serrata*) in einer Studie mit uns zu testen. Um die Wirkung von H15 bei der Behandlung eines Hirnödems zu untersuchen, geben wir nach dem Zufallsprinzip einer Patientengruppe das Weihrauchpräparat und einer Kontrollgruppe ein Placebo-Medikament ohne den H15-Wirkstoff. Weder der behandelnde

Arzt noch der Patient wissen dabei, wer in welcher Gruppe behandelt wird. Bei beiden Patientengruppen wird der Therapieverlauf durch Kernspinuntersuchungen sowie klinische Untersuchungen und Blutuntersuchungen verfolgt. Alle Untersuchungen, die während der Studie benötigt werden, müssten auch bei der normalen Standardtherapie gemacht werden. Somit bringt Ihnen die Teilnahme an dieser Studie keine Nachteile außer der Entnahme von einem zusätzlichen Blutröhrchen (ca. 4 ml) bei einer ohnehin nötigen Blutentnahme für eine Bestimmung der H15-Konzentration im Blut, die Einnahme der Studienmedikation sowie einen Zeitaufwand von jeweils ca. 15 Minuten für das Ausfüllen eines Fragebogens an drei Zeitpunkten (Therapiebeginn, Therapieende und erste Nachsorgeuntersuchung). Dafür haben Sie den Vorteil einer zusätzlichen ärztlichen Betreuung und die Chance, kostenlos H15 zu erhalten, welches möglicherweise der Entstehung eines Hirnödems entgegenwirkt und die Einnahme einer höheren Cortison-Dosis erspart.

Das verwendete Boswellia serrata H15-Präparat ist in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel zugelassen und hat keine bekannten Nebenwirkungen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist **freiwillig**. Wenn Sie die Teilnahme ablehnen, wird Ihnen bezüglich Ihrer medizinischen Versorgung keinerlei Nachteil entstehen. Sie können von Ihrem Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurücktreten. Die Studie wird nach den Gesetzen des **Datenschutzes** durchgeführt. Ihre Daten werden streng vertraulich behandelt. Im Falle einer wissenschaftlichen Veröffentlichung der Ergebnisse werden alle Daten anonymisiert.

Bei weiteren Fragen können Sie sich telefonisch oder persönlich an die beiden folgenden Ärzte der Klinik für Strahlenheilkunde wenden:

Simon Kirste und Prof. Dr. Felix Momm, Tel. 0761/270-9401.

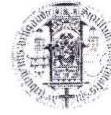
Einverständniserklärung

Frau/Herr _____ hat mich heute ausführlich über die oben genannte Studie aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen. Alle meine Fragen wurden ausreichend und in verständlicher Form beantwortet. Ich stimme zu, an der Studie „Wirkung von Boswellia serrata (H15) bei der Behandlung des Hirnödems und Implikationen für die Strahlentherapie“ teilzunehmen.

Freiburg i. Br. , _____ Datum _____ Unterschrift des Patienten

Freiburg i. Br. , _____ Datum _____ Unterschrift des Arztes

Appendix 2



ALBERT-LUDWIGS-
UNIVERSITÄT FREIBURG

Ethik-Kommission, Elsässer Str. 2 m, Haus 1 A, 79110 Freiburg

Herrn
Prof. Dr. Felix Momm
Klinik für Strahlenheilkunde
Robert-Koch-Str. 3

Hauspost

Ethik-Kommission
der Albert-Ludwigs-Universität
Elsässer Str. 2 m, Haus 1 A, 79110 Freiburg
Tel. 0761/270-7260 * Fax 0761/270-7263

Telefon: 0761/270-7261 Prof. Dr. S. Pollak (Vorsitzender)
0761/270-7262 Prof. Dr. F. J. Illhardt (Geschäftsführer)
0761/270-7260 Sekretariat
E-mail: ethik-kommission@uniklinik-freiburg.de
Internet: www.ethik-kommission.uniklinik-freiburg.de

U/Zeichen: I. Bürtin Tel. 0761/270-7260
E-mail: irmtraud.buertin@uniklinik-freiburg.de
Datum: 13. März 2008

Antrags-Nr. EK-Freiburg: 86/08 (*bitte stets angeben*)
Projektleiter: Prof. Dr. Felix Momm, Klinik für Strahlenheilkunde
Forschungsvorhaben: Wirkung von Boswellia serrata bei der Behandlung des Hirnödems:
Implikation für die Strahlentherapie
[Potential uses of Boswellia serrata in radiotherapy]

V O T U M

Sehr geehrter Herr Kollege Momm,

die Ethik-Kommission hat über Ihren Antrag aufgrund der eingereichten Unterlagen beraten. Die Kommission hat weder ethische noch rechtliche Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Alle Änderungen im Prüfplan müssen der Ethik-Kommission vorgelegt werden und dürfen erst nach der zustimmenden Bewertung umgesetzt werden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss die Ethik-Kommission unverzüglich unterrichtet werden.

Bitte geben Sie uns einen Zwischenbericht nach 12 Monaten.

Der Abschluss/Abbruch der Studie ist mitzuteilen. Ein Abschlussbericht ist vorzulegen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. S. Pollak
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Appendix 3

H 15[®]
Weihrauch
350 mg Kapseln

Nahrungsergänzung mit Weihrauchextrakt

Die Verwendung von Balsamen und Harzen reicht bis in die Urgeschichte zurück. Die Menschen nutzten die Harze in verschiedenster Weise. Im Bekanntheitsgrad an der Spitze steht das Olibanum- oder Weihrauchharz aus Boswellia-Arten. Wenn auch Weihrauch den meisten Menschen fast nur noch im Zusammenhang mit religiösen Riten ein Begriff ist, gehörte es in der Vergangenheit zu den begehrtesten Kostbarkeiten bei verschiedenen gesellschaftlichen und religiösen Anlässen. Der Weihrauch findet Verwendung im Bereich der Parfumerie, Kosmetik, in Getränken, Backwaren, anderen Speisen und Fleischgerichten.

Indischer Weihrauch

Der indische Weihrauch aus der Pflanze *Boswellia serrata* ist ein klassisches pflanzliches Vielstoffgemisch. Bislang sind mehr als 200 Inhaltsstoffe im Harz identifiziert worden. Der aus dem Harz gewonnene Extrakt enthält als wichtigen Hauptbestandteil Boswelliasäuren. Weiters finden sich als andere Verbindungen ätherische Öle, Gerbstoffe und Bitterstoffe. Der indische Weihrauch wird traditionell seit über 300 Jahren in Cremes verwendet. Nach Ansicht des Ayurveda ist Weihrauch ein wichtiger Energielieferant für den menschlichen Körper.

Produktbezeichnung

H 15 Weihrauch 350 mg Kapseln; 100 Stück

Zutaten

Boswellia serrata-Trockenextrakt (auf 85 % Gesamtsäuren standardisiert), Hilfsstoffe: Glycerin, Natriumcarboxymethylcellulose; Gelatine (=Kapselhülle)

Verzehrempfehlung

Erwachsene: 1 Kapsel täglich mit Flüssigkeit einnehmen

Hinweis

Kühl und trocken lagern!

2260550 H 15[®] Weihrauch 350 mg NEM

100 Kps. € 45,00



Vertrieb BRD:

Hecht - Pharma GmbH

Fünfhausendorf 1, D-21772 Stinstedt

Telefon: +49-(0)4756-851044 · Telefax: +49-(0)4756-851088

Informationen: www.hecht-pharma.de, Email: info@hecht-pharma.de

Appendix 4

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr): 31

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:				
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

GERMAN

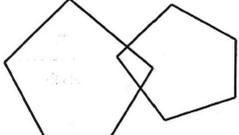
	Überhaupt					
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr		
Während der letzten Woche:						
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4		
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4		
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4		
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4		
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4		
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4		
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4		
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4		
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4		
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4		
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4		
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4		
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4		
Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft						
29. Wie würden Sie insgesamt Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Alle Rechte vorbehalten. Version 3.0

Appendix 5

Mini Mental Status Test (MMST)		
Initialien (Vorname/Nachname)	Datum (Tag/Monat/Jahr)	Punktwert
/ /	/ /	
1. Orientierung		
Zeit (z. B. Welchen Tag haben wir heute?)	1. Jahr	___/(1)
	2. Jahreszeit	___/(1)
	3. Datum	___/(1)
	4. Wochentag	___/(1)
	5. Monat	___/(1)
Ort (z.B. Wo sind wir?)	6. Land/Staat	___/(1)
	7. Bundesland	___/(1)
	8. Stadt/Ortschaft	___/(1)
	9. Klinik/Praxis	___/(1)
	10. Stockwerk	___/(1)
Summe (max. 10) [][]		
2. Merkfähigkeit		
Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wdh. 1 Punkt für jede richtige Antwort. Der Untersucher wdh. Die Wörter so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (höchstens sechs Wdh.)	1. >Auto<	___/(1)
	2. >Blume<	___/(1)
	3. >Kerze<	___/(1)
Summe (max. 3) [][]		
3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit		
Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse „verschoben“ sind, wird nur ein Fehler gegeben.	1. >93<	___/(1)
	2. >86<	___/(1)
	3. >79<	___/(1)
	4. >72<	___/(1)
	5. >65<	___/(1)
ODER		
Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann/will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen.	1. >O<	___/(1)
	2. >I<	___/(1)
	3. >D<	___/(1)
	4. >A<	___/(1)
	5. >R<	___/(1)
Summe (max. 5) [][]		

4. Erinnerungsfähigkeit		
Der Untersucher fragt nach den drei zuvor genannten Wörtern.	1. >Auto<	___/(1)
	2. >Blume<	___/(1)
	3. >Kerze<	___/(1)
Summe (max. 3) [][]		
5. Sprache		
Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert den Patienten auf, diese zu benennen.	1. >Armbanduhr<	___/(1)
	2. >Bleistift<	___/(1)
Nachsprechen.	3. >Sie leiht ihm kein Geld mehr.<	___/(1)
Der Untersucher lässt den Patienten folgende Aufgabe ausführen.	4. >Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand.<	___/(1)
	5. >Falten Sie es in der Mitte.<	___/(1)
	6. >Legen Sie es auf den Boden.<	___/(1)
Der Untersucher bittet den Patienten,	7. die Anweisung auf der nächsten Seite zu befolgen.	___/(1)
Der Untersucher bittet den Patienten,	8. einen vollständigen Satz zu schreiben.	___/(1)
Der Untersucher lässt den Patienten die auf der nächsten Seite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).	9. Nachzeichnen	___/(1)
Summe (max. 9) [][]		



"Die Seite 107 enthält in der gedruckten Version den Lebenslauf mit persönlichen Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung."

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Felix Momm für die Idee zu diesem außergewöhnlichen Thema, die hervorragende Betreuung der Arbeit und für seine dauernde Bereitschaft für Diskussionen neben seinen vielfältigen weiteren Aufgaben

Ich möchte Frau Professor Grosu danken, dass sie die Durchführung dieser Forschungsarbeit in ihrer Abteilung ermöglicht hat und für die uneingeschränkte Bereitschaft zur Unterstützung des Themas.

Danken möchte ich auch den Patienten, die bereit waren an dieser klinischen Studie teilzunehmen. In vielen Fällen ist eine ganz besonders intensive Arzt-Patienten Beziehung daraus erwachsen.

Den gesamten Kollegen der Klinik für Strahlenheilkunde, möchte ich für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und dass andauernde Interesse an der Fragestellung der Arbeit sowie die kollegiale und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre danken. Dank gilt auch dem Pflegepersonal der Stationen Marie Curie 1 und 2 für die pflegerische Betreuung der Studienpatienten.

Frau Monica Abdel-Tawab und Kathleen Gerbeth für die analytische Bestimmung der Weihrauchkonzentration und Ihr Interesse für fächerübergreifende Kooperation, die viele neue Möglichkeiten eröffnet.

Herrn Dr. Treier aus der Abteilung für Neuroradiologie für die gute Zusammenarbeit bei der Bestimmung der Ödemvolumina.

Meinen Eltern Doris und Günter Kirste danke ich sehr für die Unterstützung. Ohne sie wären weder mein Studium noch diese Arbeit in dieser Form möglich gewesen.

Und la(r)s(t) but not least Lars Schroff für die gegenseitige Motivation und kritische Diskussionen über Sinn und Zweck wissenschaftlichen Arbeitens.

Den Göttern Weihrauch den Menschen Lob.

Pythagoras