

I Einführung

I.1 Maligne Gliome

Der Begriff „Malignes Gliom“ wurde bereits 1864 von Rudolf Virchow geprägt (Jänisch 1988). Heute wird dieser Begriff für maligne gliale Tumoren, gleich welchen Ursprungs, also für maligne Ependymome, Oligodendrogliome, Astrozytome und auch für das Glioblastom verwendet. Im folgenden wird dieser Begriff für die malignen Astrozytome, also das anaplastische Astrozytom und das Glioblastom, verwendet.

Das von Kernohan et al. (Kernohan et al. 1949) im Jahre 1949 auch für die Gliome eingeführte Grading erlaubt in einem gewissen Umfang eine Voraussage über das biologische Verhalten eines Hirntumors. Dieses wird allerdings nicht nur von histopathologischen Kriterien, sondern auch vom Lebensalter des Patienten, der Dauer der Symptome, der Lokalisation des Tumors, dem Ausmaß des perifokalen Ödems und weiteren Faktoren bestimmt (Jänisch 1988). Oft kann das biologische Verhalten eines Hirntumors daher nur durch Verlaufsbeobachtungen beurteilt werden.

I.1.1 Inzidenz

Die Inzidenz maligner Gliome wird mit 6,72 - 19,1 Fällen pro 100 000 Personen und Jahr (11,8 pro 100 000 für symptomatische und 7,3 pro 100 000 für asymptomatische Tumoren) angegeben, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter steigt (Jänisch 1988; Radhakrishnan et al. 1995). Untersuchungen berichten über eine signifikante Zunahme der Inzidenz maligner Gliome des Erwachsenen während der letzten Dekaden (Werner et al. 1995), während andere Autoren keinen signifikanten Anstieg feststellen konnten (Legler et al. 1999). Mögliche Erklärungen für die Zunahme der Inzidenz wären eine bessere Diagnostik, statistische Effekte und die Verbesserung der Behandlung anderer Krankheiten mit konsekutiv längerer Lebenszeit (Riggs 1995). Die Inzidenz des Glioblastoms wird mit 2,96 - 3,55 Fällen pro 100 000 Personen und Jahr angegeben (Ohgaki und Kleihues 2005b, a). Die mediane Überlebenszeit beträgt für Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom WHO Grad III 1,6 Jahre (Ohgaki und Kleihues 2005b) und für Patienten mit einem Glioblastom 4,9 Monate (Ohgaki und Kleihues 2005a).

Unter den primären Hirntumoren stellen die Astrozytome beim Erwachsenen die häufigste Gruppe dar. Die Astrozytome Grad IV nach WHO (Zülch 1979) werden Glioblastome genannt. Sie machen etwa 80 % aller Astrozytome aus (Radhakrishnan et al. 1995). Glioblastome haben in bis zu 8 % der Fälle multiple Lokalisationen (Barnard und Geddes 1987; Fontana et al. 1987).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache für die Entstehung von malignen Gliomen ist unbekannt. Der einzige anerkannte Risikofaktor ist die therapeutische Schädelbestrahlung. Diese kann selbst in geringer Dosis die Inzidenz um den Faktor 3-7 erhöhen, wobei eine Latenz von 10 bis mehr als 20 Jahren besteht (Walter *et al.* 1998; Ohgaki und Kleihues 2005a).

Im Gegensatz zu Nervenzellen behalten Gliazellen die Fähigkeit zur Zellteilung während ihrer gesamten Lebensdauer bei. Unter physiologischen Bedingungen kommt es aber nur im Rahmen reaktiver und reparativer Prozesse, z.B. bei Entzündungen, Verletzungen oder anderen Substanzverlusten zu Zellteilungen. Während die proliferative Fähigkeit von Gliazellen unter normalen Bedingungen sehr gering ist, können in malignen Gliomen Proliferationsraten von bis zu 80 Prozent, in seltenen Fällen auch mehr, beobachtet werden (Dirks und Rutka 1997).

Verschiedene Hypothesen versuchen, diese Änderung des proliferativen Verhaltens der Gliazellen mit Veränderungen des zellulären Genoms zu erklären. Das zelluläre Genom unterliegt gemeinsam mit der Zelle einem Lebenszyklus, dem sogenannten Zellzyklus. Der kontrollierte Ablauf des Zellzyklus wird durch eine Vielzahl verschiedener Mechanismen sichergestellt. Es ist bekannt, daß für die Tumorentstehung besonders 3 Arten von Genen von Bedeutung sind: Onkogene, Tumorsuppressorgene und DNA-Reparaturgene. Die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und zu einem geringeren Ausmass auch die Transformation von Onkogenen haben bei der Entstehung von Glioblastomen Bedeutung (Louis und Gusella 1995).

Onkogene kodieren Wachstumsfaktoren und Rezeptoren. Bei gesteigerter Expression der Onkogene kommt es konsekutiv zu einer Stimulierung der Zellproliferation. Ein Beispiel für die Transformation von Onkogenen ist das Gen, das den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Receptor Factor; EGRF) codiert. Durch interstitielle Deletion und Amplifikation entsteht ein konstitutiv aktivierter EGF- Rezeptor, der eine gesteigerte Proliferationsrate verursacht (Westermark und Nister 1995). Die Transformation dieses EGRF-Gens ist bei etwa 40 % der Glioblastome nachzuweisen (Westermark und Nister 1995). In anaplastischen Astrozytomen findet man die Amplifikation und Deletion des EGRF-Gens dagegen nur in weniger als 10 % der Fälle. Zunehmende genetische Veränderungen scheinen die „maligne Karriere“ von Hirntumoren zu begleiten (Wiestler *et al.* 1999). Die Transformation des EGRF-Gens ist kennzeichnend für hochmaligne Gliome. Sie wird als ein entscheidender Schritt bei der Entstehung des sogenannten primären Glioblastoms angesehen (Louis und Gusella 1995). Ein weiteres Beispiel für die Veränderung von Onkogenen ist die gesteigerte Expression des von den Blutplättchen gebildeten Wachstumsfaktors (Platelet Derived Growth Factor; PDGF). Diese wird als früher Schritt bei der malignen Transformation von Gliazellen angesehen (Sehgal 1998).

Im Gegensatz zu den Onkogenen haben Tumorsuppressorgene primär einen hemmenden Einfluss auf das Zellwachstum. Der partielle oder komplette Funktionsverlust eines Tumorsuppressorgens kann deshalb eine vermehrte Proliferation von Zellen bewirken. Ein Beispiel eines Tumorsuppressorgens ist das in Säugerzellen vorhandene p53, das sich auf dem Chromosom 17p befindet. Bei irreparablen Schäden der DNA verursacht es durch Induktion der Synthese des Apoptose-fördernden Bax - Proteins den Zelltod. Es gewährleistet genetische Stabilität, indem es veränderte Zellen eliminiert und damit die Ausbildung von Tumoren unterdrückt. Das p53 wird daher auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet (Kaluzka et al. 1995; Lee et al. 1995; Hamada et al. 1998). Die Mutation oder Deletion von p53 ist das bekannteste beim Menschen zu einer malignen Transformation führende Ereignis. In der Tat weisen 50 % aller soliden Tumoren ein genetisch verändertes und damit funktionsunfähiges oder sogar vollständig fehlendes p53 auf. Führt dann eine zusätzliche Schädigung des Genoms zu gesteigerter Proliferation, so sind der ungehemmten Vermehrung dieser Zellen keine Grenzen gesetzt. Der Verlust des p53 Gens wird als früher Schritt in der Entstehung von Gliomen angesehen und ist in Gliomen aller Grade häufig nachzuweisen [Deininger, 1999 #102; Lavoie et al. 1998; Deininger et al. 1999; Lang et al. 1999; Shen et al. 1999; Shinoura et al. 1999; Komata et al. 2000; Zaidi et al. 2001).

Weitere Tumorsuppressorgene mit Bedeutung für die Entstehung von Hirntumoren sind das p16 Gen und das Murine-Double-Minute-2-Gen (MDM2). Das p16 Gen ist bei mehr als 50 % der malignen Gliome inaktiviert. Es kontrolliert gemeinsam mit dem Retinoblastoma - Protein (Rb), das in mehr als 30 % der Gliome inaktiviert ist, die Aktivität von E2F-1. Dieses ist ein Protein, das im Zellzyklus den Übergang von der G1-Phase in die S-Phase inhibiert. Ein partieller Funktionsverlust des p16 Gens hat somit einen Anstieg von Zellen in der Synthesephase und damit eine gesteigerte Zellproliferation zur Folge (Fueyo et al. 1998a; Fueyo et al. 1998b). Das Genprodukt des MDM2 Gens hemmt die Aktivität des Tumorsuppressorgens p53 und kann über diesen Weg in einer gesteigerten Zellproliferation resultieren (Shapiro und Shapiro 1998).

Aufgrund genetischer Analysen werden zwei Arten von Glioblastomen unterschieden. Das primäre Glioblastom tritt vorwiegend bei älteren Menschen auf. Ein vorbestehender Hirntumor ist dabei nicht bekannt. Die primären Glioblastome bilden mit 90-95 % die weitaus größere Gruppe. Im Gegensatz dazu treten die sekundären Glioblastome weitaus seltener auf (5-10 %). Sie entstehen durch maligne Progression schrittweise aus niedriggradigen Gliomen. An den sekundären Gliomen erkranken hauptsächlich jüngere Menschen (Wiestler et al. 1999).

Als Variante zur Entstehung eines primären Glioblastoms wurde der Verlust der Heterogenität (LOH) des Chromosoms 10 in Verbund mit einer EGFR-Amplifikation beschrieben. Das Chromosom 10 ist Sitz mehrerer Tumorsuppressorgene, wobei besonders den Genen PTEN und MMAC1 eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Gliomen zugeschrieben wird (Lee et al. 1995). Der Verlust der

Heterogenität (LOH) des Chromosoms 10 wurde bisher nur bei Glioblastomen und einigen anderen hochmalignen Tumoren festgestellt. Es wird vermutet, dass diese Gene eine Rolle bei der Induktion der Angiogeneese spielen könnten. Die Angiogeneese ist charakteristisch für hochmaligne Tumoren, die aufgrund der schnellen Proliferationsrate Gefäße zur Versorgung des Tumorgewebes neu bilden müssen (Fueyo et al. 1998a; Fueyo et al. 1998b).

Die beschriebenen genetischen Veränderungen führen konsekutiv zu einer veränderten Expression der entsprechenden Genprodukte. Dies hat Einfluss auf die Zelleigenschaften und könnte damit typische maligne „Verhaltensweisen“ wie ungehemmte Steigerung der Zellproliferation, infiltratives und destruktives Wachstum und Angiogeneese erklären.

1.1.3 Symptome

Die klinische Präsentation maligner Gliome ist abhängig von der Lage, Größe und dem biologischen Verhalten des Tumors. Maligne Gliome erzeugen Symptome und Befunde durch die raumfordernde Wirkung mit Steigerung des intrakraniellen Druckes, durch die lokale Infiltration des Hirns mit Störung der Funktion der Nerven- und Gliazellen und durch die Zerstörung von Hirngewebe durch das Tumorwachstum. Ein gesteigerter intrakranieller Druck entsteht durch die Neubildung von Gewebe in der beim Erwachsenen nicht dehnbaren knöchernen Schädelkapsel. Dadurch kann es zu Massenverlagerungen mit Hirnstammkompression kommen.

Kopfschmerzen sind das häufigste Symptom maligner Gliome. Sie treten bei Patienten mit einem Glioblastom in 37-39 % der Fälle auf und sind bei Diagnosestellung in 73-86 % der Fälle vorhanden. Kopfschmerzen beginnen durchschnittlich bereits 4,4 Monate vor der Diagnosestellung (Frankel und German 1958; Roth und Elvidge 1959).

Krampfanfälle sind das zweithäufigste Symptom maligner Gliome und treten initial bei 16-18 % der Patienten auf. Bei Diagnosestellung leiden 26-32 % darunter. Die Krampfanfälle sind durchschnittlich bereits 1 Jahr vor der Diagnosestellung vorhanden (Frankel und German 1958; Roth und Elvidge 1959).

Die Dauer der Symptome vor der Diagnosestellung beträgt bei 70 % der Patienten mit einem Glioblastom 6 Monate oder weniger (Frankel und German 1958). Etwa 6 % der Patienten mit einem Glioblastom oder einem anaplastischen Astrozytom zeigen einen sehr akuten Symptombeginn, der auch durch eine Einblutung in den Tumor verursacht werden kann (Kondziolka et al. 1987).

In zwei großen Serien mit mehreren Hundert Patienten konnten folgende häufigste Symptome festgestellt werden: Hemiparese (61 - 83 %), Papillenödem (32 - 66 %), Verwirrtheit (18 - 40 %) und Aphasie (25 - 32 %) (Roth und Elvidge 1959; Jelsma und Bucy 1967). Lediglich 1% der Patienten mit einem Glioblastom war bei der Vorstellung neurologisch unauffällig (Roth und Elvidge 1959). Diese

Untersuchungen stammen allerdings aus den 50er bzw. den 60er Jahren. Durch die heute weitaus besseren diagnostischen Möglichkeiten ist es wahrscheinlich, dass neuere Studien einen geringeren Prozentsatz an Papillenödem und einen höheren Prozentsatz neurologisch unauffälliger Patienten finden würden.

I.1.4 Komplikationen

Metastasen

Maligne Gliome neigen zu spontaner Metastasierung über die Liquorwege. Dafür muss der Tumor Kontakt zu dem Liquorraum haben. Dies erklärt auch die geringere Häufigkeit von Liquormetastasen bei Glioblastomen (12 %) im Vergleich zu den Ependymomen (20 %) (Jänisch 1988). Maligne Gliome können meningeal disseminiert metastasieren. Diese Art der Metastasierung wurde autopsisch in bis zu 21 % der Patienten mit einem malignen Astrozytom gefunden (Yung et al. 1980). Bei zwei Drittel dieser Patienten wurde die Diagnose bereits antemortem liquorzytologisch gestellt. Dabei kann die Form der meningealen Ausbreitung variieren und es finden sich Fälle von Ausbreitung in die Seitenventrikel, den spinalen Subarachnoidalraum und diffus in die Leptomeninge (Yung et al. 1980). Häufige Symptome diffuser meningealer Metastasierung sind Rückenschmerz mit oder ohne radikuläre Symptome, Verwirrtheit, Hirnnervenausfälle, Kopfschmerzen mit symptomatischem Hydrozephalus, und Cauda equina Syndrom (Yung et al. 1980; Vertosick und Selker 1990; Grant et al. 1992; Awad et al. 1996).

Systemische Metastasen maligner Gliome treten sehr selten auf. Nach Jänisch (Jänisch 1988) ist eine unzureichende Fähigkeit der Gliomzellen zur Penetration in Blutgefäße die Ursache für diese Beobachtung (LoRusso et al. 1988; Gamiš et al. 1990; Mihara et al. 1994; Hsu et al. 1998; Beauchesne et al. 2000; Denier et al. 2001). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die seltene systemische Metastasierung maligner Gliome ist die kurze Überlebenszeit der Patienten. Absiedelungen in Leber, Milz, Lymphknoten, Knochen und Knochenmark wurden jedoch beschrieben (Dietz et al. 1981; Pang und Ashmead 1982; Yung et al. 1983; Sadik et al. 1984; LoRusso et al. 1988; Gamiš et al. 1990; Lampl et al. 1990; Mihara et al. 1994; Hsu et al. 1998; Beauchesne et al. 2000; Denier et al. 2001).

Thromboembolie

Patienten mit Hirntumoren weisen häufig eine latent gesteigerte Gerinnungsneigung auf, die zur Thromboembolie prädisponiert. In zwei retrospektiven Serien wurde die Inzidenz einer tiefen Venenthrombose bei Patienten mit einem malignen Gliom während der Diagnostik mit 19 % und während der Therapie mit 28 % festgestellt (Cheruku et al. 1991; Quevedo et al. 1994). Die Ursache dieser Gerinnungsstörung ist wahrscheinlich eine chronische Form der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) (Sawaya und Glas-Greenwalt 1992). Eine prophylaktische Antikoagulation,

besonders postoperativ, kann das Risiko thromboembolischer Ereignisse senken. So wurden in einer retrospektiven Analyse an 381 Patienten mit einem malignen Gliom ohne prophylaktische Antikoagulation eine Thrombose - Inzidenz von 37 % gefunden, verglichen mit 10 % bei Patienten mit prophylaktischer Antikoagulation (Ruff und Posner 1983). Das Risiko einer tiefen Venenthrombose in den ersten 6 Wochen nach der Kraniotomie betrug bei unbehandelten Patienten 25 % verglichen mit 3 % bei Patienten unter Thromboseprophylaxe (Ruff und Posner 1983).

1.1.5 Bildgebende Diagnostik

Die Diagnostik bei zunehmenden Kopfschmerzen, neurologischen Ausfällen oder Krampfanfällen beinhaltet immer die Bildgebung. Die initiale Untersuchung ist dabei heute in der Regel die Computertomographie (CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT). Verglichen mit der CT ist die MRT sensitiver und stellt mehr anatomische Details dar (Bragg und Osborn 1991; Jaeckle 1991; Byrne 1994).

Maligne Astrozytome sind auf T1-gewichteten Bildern in der Regel hypointens. Nach Kontrastmittelapplikation zeigen sie gewöhnlich eine heterogene und serpiginöse Anreicherung. Es ist jedoch auch möglich, dass die Läsion eine vollständig solide Kontrastmittelanreicherung zeigt. Der kontrastmittelanreichernde Tumor kann auf T1-gewichteten Sequenzen von dem umgebenden hypointensen Signal des Ödems unterschieden werden (Jolesz et al. 1993).

Die Tumorgrenze auf T1-gewichteten MRT Bildern nach Kontrastmittelgabe ist die derzeit genaueste, wenn auch nicht perfekte Darstellung seiner Ausdehnung (Price et al. 1985; Kelly et al. 1987; Zimmermann 1991).

Auf nativen CT-Aufnahmen zeigen sich maligne Gliome meist hypodens oder isodens. Das Anreicherungsmuster nach Kontrastmittelgabe ist ähnlich wie im MRT. Die Kontrastmittelanreicherung gestattet die Unterscheidung zwischen dem Tumor und dem perifokalen Ödem. Lediglich 4 % der Patienten mit einem Glioblastom zeigen im CT keine Kontrastmittelanreicherung (Chamberlain et al. 1988).

Die Thallium-201-SPECT Untersuchung kann benigne von malignen Läsionen unterscheiden und lässt Rückschlüsse auf den histologischen Grad der Gliome zu. Außerdem können Areale mit einer maximalen Aufnahme von Thallium 201 als Ziel einer Biopsie dienen (Sun et al. 2000). Das Thallium-201-SPECT hat sich jedoch im Vergleich mit der Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) bei der Unterscheidung zwischen Rezidivtumor und Strahlennekrose hinsichtlich der Sensitivität unterlegen (Carvalho et al. 1992).

Mit Hilfe des FDG-PET kann der Glucosestoffwechsel in malignen Gliomen untersucht werden. Die Glucoseutilisation scheint jedoch weder mit der Tumorgöße noch mit dem histologischen Grad oder

der Überlebenszeit des Patienten zu korrelieren (Tyler et al. 1987; Junck et al. 1995). Die präoperative FDG-PET kann jedoch in Verbindung mit funktionellen MRT–Untersuchungen (fMRT), funktionelle Areale darstellen und dazu beitragen, bei dem operativen Zugang eloquente Areale zu schonen (Hamilton et al. 1997; Bittar et al. 1999; Kaplan et al. 1999). Nach der Resektion eines malignen Glioms ist die Glucoseaufnahme des umgebenden Hirns nicht gesteigert. Patienten mit Arealen gesteigerten Glucosestoffwechsels auf dem postoperativen FDG-PET haben ein erhöhtes Risiko für ein frühes Tumorrezidiv (Glantz et al. 1991). Für die Bewertung des Ansprechens auf die Chemotherapie ist das FDG-PET geeigneter als MRT oder CT Untersuchungen (Nelson 1999). Das FDG-PET ist die Methode mit der höchsten Sensitivität zur Differenzierung zwischen Rezidivtumor und Strahlennekrose (Doyle et al. 1987; Janus et al. 1993; Barker et al. 1997; Thiel et al. 2000). Allerdings kann es bei Patienten, die eine hohe Dosis von Brachytherapie oder akzelerierter fraktionierter Bestrahlung erhalten haben, zu Fehlinterpretationen kommen. Bei diesen Patienten sind die Biopsie oder Resektion des Prozesses notwendig (Janus et al. 1993). Von generellem Vorteil ist, daß das FDG-PET nicht durch eine Kortikosteroidtherapie beeinflusst wird (Glantz et al. 1991).

Das Echo-Planar MRT (EPI) ist eine neue Technik des funktionellen MRT, die ein Mapping des zerebralen Blutflusses oder des Tumorblutflusses ermöglicht und die Abgrenzung des Tumors gegen das Ödem verbessert (Pardo et al. 1994; Aronen et al. 1995).

Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) kann Aussagen über den histologischen Grad maligner Tumoren treffen (Burtscher et al. 2000).

1.1.6 Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose zwischen neoplastischen und nicht-neoplastischen Erkrankungen kann ohne Biopsie nicht zuverlässig erfolgen. Einige klinische und bildgebende Charakteristika helfen bei der Differenzierung.

Primäre ZNS-Lymphome haben eine mittlere Symptombdauer von 2-10 Wochen und somit eine kürzere Anamnese als primäre Hirntumore. Das häufigste Symptom, die gestörte Kognition, tritt bei 30-40 % der Patienten auf (Hochberg und Miller 1988). MRT und CT Aufnahmen zeigen bei dieser Erkrankung eine dichte und intensive Kontrastmittelanreicherung. Multiple Läsionen, die bei malignen Gliome sehr selten sind (3 - 7,5 %), treten bei 30 % der Lymphome auf (Murray et al. 1986; Hochberg und Miller 1988).

Niedriggradige Gliome präsentieren sich typischerweise mit Krampfanfällen. Sie haben eine längere Anamnese und weniger häufig eine Kontrastmittelanreicherung (Silverman und Marks 1981; Piepmeier 1987; Pollack et al. 1995).

Hirnmetastasen präsentieren sich meistens mit einer Symptombdauer von weniger als 2 Monaten. Sie tendieren dazu, an der Grenze zwischen weißer und grauer Substanz zu entstehen und sind meistens rundlich. Das perifokale Ödem steht im Gegensatz zu Gliomen nicht im Verhältnis zur Tumorgöße. Metastasen sind in 50 % der Fälle multifokal (Sze et al. 1990; Davis et al. 1991).

1.1.7 Therapie

Glioblastome wachsen infiltrativ und destruktiv. Sie sind histologisch durch eine hohe Zelldichte, einen hohen Proliferationsindex, endotheliale Proliferationen und Nekrosen gekennzeichnet. Eine vollständige chirurgische Tumorextirpation ist nicht möglich (Jänisch 1988).

Die Behandlung des Glioblastoms umfasst die operative, die symptomatische (medikamentöse), die Strahlen- und - in ausgewählten Fällen - die Chemotherapie. Es sind zahlreiche zusätzliche experimentelle Therapieansätze bekannt.

Operative Therapie

Die initiale Behandlung ist die möglichst vollständige neurochirurgische Entfernung des Tumors bei Schonung des umliegenden Gewebes (Frankel und German 1958; Roth und Elvidge 1959; Green et al. 1983b; Fadul et al. 1988; Salzman 1988; Shapiro et al. 1989; Black 1991; Dinapoli et al. 1993; Berger 1994). Die präoperative FDG-PET Untersuchung sowie die fMRT erlauben die Erkennung funktionell bedeutsamer Areale und können das operative Risiko dadurch minimieren (Bittar et al. 1999; Kaplan et al. 1999).

Zahlreiche prospektive und retrospektive Studien zeigten, dass das Ausmaß der Resektion kein signifikanter prognostischer Faktor ist (Coffey et al. 1988; Nazzaro und Neuwelt 1990; Quigley und Maroon 1991; Sandberg-Wollheim et al. 1991; Duncan et al. 1992; Kreth et al. 1993; Simpson et al. 1993a). Andere Studien belegen, dass eine maximale Resektion die Überlebenszeit verlängern kann (Wood et al. 1988; Shapiro et al. 1989; Winger et al. 1989b; Deavaux et al. 1993; Dinapoli et al. 1993).

Es gibt keine randomisierte Studie, die den Effekt einer Tumorsektion verschiedenen Ausmaßes direkt miteinander vergleicht. Die verschiedenen Resultate bisheriger Studien verdeutlichen folgende Zitate:

In einer prospektiven randomisierten Studie an 334 Patienten mit einem malignen Gliom wurde bei kompletter Tumorsektion eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, verglichen mit allen anderen chirurgischen Therapieansätzen festgestellt (Deavaux et al. 1993; Dinapoli et al. 1993).

Die retrospektive Analyse von 263 Patienten mit einem Glioblastom konnte einen signifikanten Überlebenszeitvorteil nach totaler Tumorsektion gegenüber einer Biopsie (51 vs 33 Wochen) feststellen (Deavaux et al. 1993).

Ähnliche Schlussfolgerungen konnten aus den Ergebnissen der Analyse von 285 Patienten mit einem malignen Astrozytom gezogen werden. Sie lebten nach kompletter Resektion länger als nach subtotaler Resektion und länger als nach einer Biopsie (Winger et al. 1989a).

Die Daten von 3 prospektiven Studien mit insgesamt 645 Patienten mit einem Glioblastom unterstützen diese Ergebnisse. Die mittlere Überlebenszeit betrug nach kompletter Resektion 11,3 Monate, nach partieller Resektion 10,4 Monate und nach einer Biopsie 6,6 Monate (Simpson et al. 1993b). In einer prospektiven Studie an 30 Patienten, die älter als 65 Jahre waren und ein malignes Gliom hatten (Vuorinen et al. 2003), zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 171 Tagen (95 % CI 146-278) nach Kraniotomie, Tumorresektion und Bestrahlung vs. 85 Tagen (95 % CI 55-157) nach stereotaktischer Biopsie und Bestrahlung ($p=0,035$). Allerdings war die Zeit bis zur Verschlechterung nicht statistisch signifikant verschieden (Vuorinen et al. 2003).

Es überrascht nicht, dass das Ausmaß der Resektion in vielen Studien nicht signifikant mit der Überlebenszeit korreliert, zieht man in Betracht, dass als die wichtigsten prognostischen Variablen bei Patienten mit einem malignen Gliom das Alter, der Tumorgrad und der präoperative Karnofsky-Status (Karnofsky und Burchenal 1949) identifiziert wurden. In einigen Studien konnten diese Parameter auch besser mit der Überlebenszeit korreliert werden als das Ausmaß der Resektion [Dinapoli, 1993 #320; Green et al. 1983b; Winger et al. 1989b; Deavaux et al. 1993]. In einer multizentrischen Erhebung an 788 Patienten mit einem malignem Gliom zeigte sich, dass die Resektion statt Biopsie, ein Alter < 60 Jahre und ein Karnofsky Index von mehr als 70 % mit einer längeren Überlebenszeit sowohl bei Patienten mit anaplastischem Astrozytom als auch mit einem Glioblastom verbunden waren (Laws et al. 2003).

Das Ziel der operativen Therapie maligner Gliome sollte dennoch eine maximale Resektion sein. Einer der größten Fortschritte in der Therapie maligner Gliome ist sicherlich die Einführung der Resektionskontrolle mittels 5-Aminolävulinsäure (5-ALA). Eine multizentrische randomisierte Phase III Studie an 322 Patienten (Stummer et al. 2006) zeigte, dass nach Anwendung von 5-ALA 65 % der kontrastmittel-anreichernden Tumoren vollständig entfernt wurden, während es in der Kontrollgruppe nur 36 % waren. Die Patienten in der 5-ALA Gruppe hatten ein höheres 6-Monate – progressionsfreies Überleben als die Kontrollgruppe (41 % vs. 21,1%; $p=0,0003$).

Bei Tumoren, die nicht entfernt werden können, wird der Verlauf mehr durch das Resultat der Strahlentherapie (bzw. Chemotherapie) bestimmt. Dies verdeutlicht eine retrospektive Untersuchung an 91 Patienten mit einem Glioblastom, die stereotaktisch biopsiert und nachfolgend bestrahlt wurden. Diejenigen Patienten, die eine adäquate Strahlendosis erhielten, lebten im Median 19 Wochen und damit 8 Wochen länger als solche, die weniger als 50 - 60 Gy Strahlendosis erhielten (Coffey et al. 1988).

Symptomatische Therapie

Maligne Gliome haben eine hohe Zellteilungsrate und verursachen nicht selten eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes. Kortikosteroide werden palliativ zur Reduzierung des perifokalen Ödems und des intrakraniellen Druckes eingesetzt. Bei den meisten Patienten zeigt sich dadurch eine vorübergehende Verbesserung der Symptome (Batchelor und De Angelis 1996). Kortikosteroide können die Zytotoxizität und die Wachstumshemmung vieler Chemotherapeutika beeinflussen, weshalb die Dosis während einer Chemotherapie möglichst gering sein sollte (Weller et al. 1997). Die Dosis sollte jedoch generell so gering wie möglich gehalten werden, um Nebenwirkungen (Hypertonus, Diabetes mellitus, Cushing-Syndrom) zu vermeiden.

Strahlentherapie

Wie bereits beschrieben, ist wegen des infiltrativen Wachstums der Glioblastome selbst nach totaler Resektion mit einem Rezidivtumor zu rechnen. Aus diesem Grunde wird die postoperative Nachbestrahlung empfohlen. Drei randomisierte prospektive klinische Studien der späten 70er Jahre konnten die Wirksamkeit der Ganzhirnbestrahlung zur Therapie maligner Astrozytome nachweisen (Andersen 1978; Walker et al. 1978; Walker et al. 1980). Eine postoperative Ganzhirnbestrahlung verlängerte die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem Glioblastom nach der Tumorentfernung von 14 auf 36 Wochen (Walker et al. 1978). Dabei schien die Bestrahlung effektiver zu sein als eine Chemotherapie. Verglichen mit der adjuvanten Therapie mit CCNU verlängerte die postoperative Ganzhirnbestrahlung die Überlebenszeit von Patienten mit Glioblastomen signifikant mehr (37 vs 31 Wochen) (Walker et al. 1980).

Einige Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Dosis der Ganzhirnbestrahlung und der Überlebenszeit bei Patienten mit einem Glioblastom. So betrug die mittlere Überlebenszeit 28, 36 und 42 Wochen bei Patienten, die mit einer Dosis von 50, 55 bzw. 60 Gy bestrahlt wurden. Allerdings wirkte sich eine weitere Dosiserhöhung auf 70 Gy nicht weiter positiv auf die Überlebenszeit aus (Walker et al. 1979). Als mögliche Spät komplikationen nach der Ganzhirnbestrahlung wurden Gefäßverengung, Strahlennekrose und Zweitumor beschrieben (Leibel und Sheline 1986; Shapiro 1986). Diese Spät komplikationen haben die Entwicklung der fokalen Strahlenbehandlung vorangetrieben. Die Grundlage für diese Therapie war die Beobachtung, dass Rezidive maligner Gliome in 80 – 90 % der Fälle innerhalb einer Zone von 2 cm um die ursprüngliche Lokalisation auftreten (Hochberg und Pruitt 1980; Choucair et al. 1986; Wallner et al. 1989). Die postoperative fokale externe Schädelbestrahlung, bei der die Dosis auf das Tumorbett und eine Sicherheitszone appliziert wird, wurde daher Standard in der Behandlung von Patienten mit einem malignen Gliom (Hochberg und Pruitt 1980; Wallner et al. 1989).

Andere Bestrahlungsverfahren, wie das Gamma-Knife, die stereotaktisch geführte Bestrahlung und die Brachytherapie, haben lediglich für ausgewählte Indikationen Bedeutung. Daher wird in diesem Rahmen nicht näher darauf eingegangen.

Chemotherapie

Die Chemotherapie wird bei Patienten mit einem Glioblastom als adjuvante oder konkomitante Therapie eingesetzt. Außerdem hat sie einen Stellenwert bei denjenigen Fällen, die wegen fortgeschrittener Erkrankung einer neurochirurgischen Therapie nicht mehr zugänglich sind (palliative Therapie) (Galani und Buckner 2000). Ihr Ziel ist in erster Linie die Verlängerung der Überlebenszeit.

In einer randomisierten Studie wurden Patienten mit einem Glioblastom einem der folgenden Studienarme zugeteilt: 1. Lebenserhaltende Maßnahmen, 2. BCNU, 3. Ganzhirnbestrahlung, 4. Ganzhirnbestrahlung plus BCNU. Die medianen Überlebenszeiten nach Ganzhirnbestrahlung und nach Ganzhirnbestrahlung plus BCNU war identisch und signifikant besser als nach alleiniger supportiver Therapie (35 vs. 14 Wochen). Die 18 Monate - Überlebensrate nach Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie mit BCNU war signifikant größer als nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung (19 % vs. 4 %) (Walker et al. 1980).

Eine weitere Studie untersuchte die Anwendung von BCNU, Methylprednisolon, Procarbazin und BCNU plus Methylprednisolon bei Patienten mit einem Glioblastom. Procarbazin zeigte sich hinsichtlich der chemotherapeutischen Wirkung gleichwertig zu BCNU. Methylprednisolon war dagegen schwächer wirksam als BCNU oder Procarbazin (Green et al. 1983b).

Levin et al. (Levin et al. 1990) behandelten Patienten mit einem Glioblastom oder einem anaplastischen Astrozytom nach der Strahlentherapie mit BCNU bzw. Procarbazin plus CCNU plus Vincristin (PCV Schema). Verglichen mit BCNU resultierte die Anwendung des PCV -Schemas in einer signifikanten Verlängerung der tumorprogressionsfreien Zeit (126 vs. 62 Wochen) und der medianen Überlebenszeit (157 vs. 82 Wochen). Allerdings waren diese Unterschiede nur bei Patienten mit anaplastischem Astrozytom nachzuweisen, nicht bei Patienten mit Glioblastom. Es wurde festgestellt, dass eine spezielle Untergruppe, die sogenannten Oligoastrozytome besonders von dieser Therapie profitiert (Soffietti et al. 1998). Auch in anderen Studien wurde ein lebensverlängernder Effekt der adjuvanten Chemotherapie festgestellt (Green et al. 1983b; Shapiro et al. 1989).

Eine Metaanalyse von 16 Studien an insgesamt 3000 Patienten mit einem Glioblastom oder anaplastischen Astrozytom, die mit Ganzhirnbestrahlung und Nitrosoharnstoffen behandelt wurden, ergab, dass die Verlängerung der Überlebenszeit durch die Chemotherapie sehr gering war. Die 1-Jahres-Überlebensrate wurde um 10,1 %; die 2-Jahres-Überlebensrate um 8,6 % erhöht und war sowohl bei dem Glioblastom als auch bei dem anaplastischen Astrozytom für beide Chemotherapeutika (CCNU und BCNU) nachweisbar (Fien et al. 1993). Es wurde eine Ansprechrate

von 25-35 % und eine mittlere Dauer des progressionsfreien Intervalls von 20-24 Wochen beschrieben (Berger et al. 1996). Bei dem PCV - Schema wurde eine Ansprechrate von etwa 15 % festgestellt. Unter den „Respondern“ kam es bei etwa 30 % der Fälle zu einer temporären Remission (Kornblith 1995).

Vor einigen Jahren wurde das Medikament Temozolamid, ein oral anwendbares Alkylans, in die klinische Routine eingeführt. In einer Studie von Yung et al. (Yung et al. 1999b) an 162 Patienten mit Rezidiven anaplastischer Astrozytome und oligoastrozytärer Tumoren wurde eine Ansprechrate von 35 % festgestellt. Davon kam es bei 8 % zu einer kompletten und bei 27 % zu einer partiellen Remission. Die mittlere Überlebenszeit ohne Progression betrug 5,4 Monate, und die mittlere Überlebenszeit insgesamt 13,6 Monate.

Die lokale interstitielle Chemotherapie mit BCNU (Gliadel™) kann als Ergänzung nach der Resektion eines malignen Glioms verwendet werden (Wang et al. 1999; Westphal et al. 2003).

Der Wert der Chemotherapie in der primären Behandlung von Glioblastomen wird kontrovers diskutiert. Durch Meta-Analysen wurde eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2 bis 3 Monate festgestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Nitrosoharnstoff-basierten Therapien in der Primärtherapie des Glioblastoms wurden bisher nicht nachgewiesen (Fine et al. 1993). Die Wirksamkeit von Temozolamid in der Primärtherapie des Glioblastoms wurde in der EORTC Studie 26981 überprüft. Dabei wurde eine simultane Radiochemotherapie mit 2 Gy Tagesdosis bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy und Temozolamid 75 mg/m²/die täglich für 42 Tage, gefolgt von 6 Zyklen adjuvanter Temozolamidtherapie mit 150-200 mg/m²/die für 5 Tage und Wiederholung alle 28 Tage durchgeführt. Es zeigt sich vor allem eine Steigerung der 2-Jahres-Überlebensrate auf 26 % im Vergleich zu 8 % bei alleiniger Strahlentherapie. Die mediane Überlebenszeit betrug 15 vs. 12 Monate, das progressionsfreie Überleben 7,2 vs. 5 Monate. (Stupp et al. 2004). Diese Ergebnisse zeigten die gleiche Tendenz wie in anderen Studien mit simultaner Radiochemotherapie und palliativer Gabe von Nitrosoharnstoffderivaten. Die 2-Jahres-Überlebensrate erhöht sich, während das mediane Überleben nur wenig steigt. Eine mögliche Erklärung ist, daß Patienten, die auf diese Substanzen ansprechen, von einer längeren Gabe profitieren, während die Non-Responder weiterhin nicht auf die Therapie reagieren.

Zusammengefasst haben Patienten mit einem Glioblastom trotz Tumorentfernung und nachfolgender Bestrahlung und/oder Chemotherapie eine mediane Überlebenszeit von etwa 12-14 Monaten, da es in den allermeisten Fällen zu einem Lokalrezidiv, in einigen Fällen auch zu einer diffusen Infiltration des gesamten Hirns kommt (Deen et al. 1993). In einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien zur Chemotherapie des malignen Glioms beim Erwachsenen wurde eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2 Monate festgestellt (hazard ratio 0,85, 95% CI, p<0,0001). Das Überleben nach 1 Jahr erhöhte sich von 40 % auf 46 %. Es gab keine Hinweise darauf, dass der Effekt

der Chemotherapie vom Alter, dem Geschlecht, der Histologie, dem Karnofsky-Index, oder dem Ausmaß der vorangegangenen Resektion abhängt (Glioma-Meta-analysis-Trialists-Group 2002). Bei der Einschätzung dieser Daten ist allerdings zu beachten, dass in den Studien anaplastische Astrozytome und Glioblastome nicht getrennt wurden. Die bisher bekannten adjuvanten Therapieansätze incl. der Chemotherapie haben bei teilweise erheblichen Nebenwirkungen nur eine begrenzte Ansprechrate und Wirksamkeit. Besonders Patienten mit einem Rezidiv-Glioblastom (Davis et al. 1990; Levin et al. 1993) kann daher bisher meist keine therapeutische Option angeboten werden.

Die Suche nach neuen, möglicherweise auch unkonventionellen Therapien, welche die Prognose von Patienten mit einem Glioblastom bei guter Lebensqualität verbessern können, ist daher von großer Bedeutung. Nach initialen Versuchen mit der als antimikrobiell bekannten Substanz Taurolidin konnte ein direkter antineoplastischer Effekt auf Hirntumorzellen nachgewiesen werden. Da Taurolidin wegen seiner speziellen antimikrobiellen Eigenschaften bei sehr vielen Patienten mit verschiedenen Applikationsformen eingesetzt wurde, waren auch die sehr geringen Nebenwirkungen sowohl bei lokaler als auch bei intravenöser Applikation bekannt. Die Kombination dieser Eigenschaften ermutigte uns, weitere umfangreiche experimentelle und klinische Untersuchungen zur antineoplastischen Wirksamkeit von Taurolidin durchzuführen.

1.2 Taurolidin

1.2.1 Eigenschaften von Taurolidin und Metaboliten/Derivaten

Taurolidin (4,4'-Methylen-bis[tetrahydro-1,2,4-thiadiazin-1,1-dioxid]) ist ein synthetisch hergestelltes weißes kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt von 163 °C. Das Molekulargewicht beträgt 284,37 (Bild 1.1). Es besteht aus 2 Ringstrukturen, die über Aminomethylgruppen miteinander in Verbindung stehen.

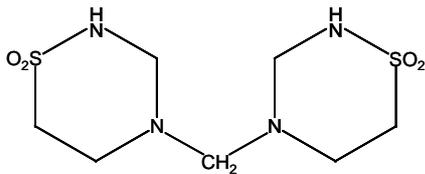


Bild 1.1 Strukturformel von Taurolidin

Bei Taurultam handelt es sich um einen Metaboliten von Taurolidin, der ebenfalls als weißes, kristallines Pulver vorliegt. Das Molekulargewicht von Taurultam ist 136,18 (Bild 1.2). Taurultam-Glucose ist ein synthetisch hergestelltes Konjugat aus Taurultam mit Glucose. Es ist ein gelbliches Pulver mit einem Molekulargewicht von 317,1.

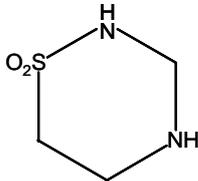


Bild 1.2 Strukturformel von Taurultam

1.2.2 Die antimikrobielle Wirkung von Taurolidin

Der antimikrobielle Wirkungsmechanismus von Taurolidin beruht auf einer chemischen Reaktion, was ihn von den Antibiotika unterscheidet. Die aktiven Bestandteile des Taurolidin sind dabei die Hydroxymethyl-Gruppen (oft auch „Methylol - Gruppen“ genannt) seiner Derivate Hydroxymethyl-Taurultam und Hydroxymethyl-Taurinamid (Bild 1.3).

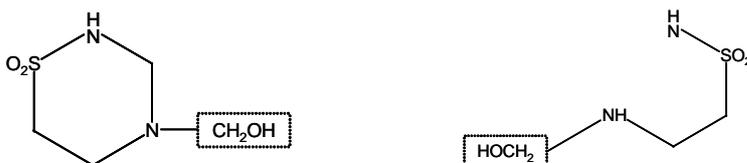


Bild 1.3 Strukturformeln von Hydroxymethyl-Taurultam (links) und Hydroxymethyl-Taurinamid (rechts). Die reaktiven Hydroxymethyl-Gruppen sind gepunktet umrandet.

Hydroxymethyl-Taurultam und Hydroxymethyl-Taurinamid sind während des Metabolismus entweder im Gleichgewicht vorhanden oder entstehen durch enzymatische Hydrolyse (Erb et al. 1982). Durch Hydrolyse entstehen aus Taurolidin drei sogenannte Hydroxymethyl-Taurinamide (Pfirrmann 1985).

Die reaktiven Hydroxymethyl-Gruppen dieser Hydroxymethyl-Taurinamide reagieren unter Freisetzung von Taurinamid und Taurin mit den freien Aminogruppen der Mureine der Bakterienzellwand und vieler Pilze (Pfirrmann 1985). Dadurch kommt es *in vitro* im Verlauf von 15 bis 30 Minuten zur Abtötung von Bakterien und Pilzen. Durch Temperaturerhöhung auf 37 °C lässt sich die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen und damit die Abtötungszeit *in vitro* weiter verkürzen (Pfirrmann 1985). Eiweißhaltige biologische Flüssigkeiten wie Blut, Pus oder Wundsekret inaktivieren Taurolidin nicht (Browne et al. 1976; Brearley und George 1980).

Die Hydroxymethyl-Taurinamide des Taurolidin inaktivieren nicht nur Bakterien und Pilze, sondern können auch die Endotoxine gramnegativer Bakterien inaktivieren, die zu Schockreaktionen (Herxheimer-Reaktion) unter Antibiotikabehandlung führen können. Desweiteren werden auch die von manchen Bakterien freigesetzten Exotoxine inaktiviert (Scevola et al. 1979; Wicki und Pfirrmann 1979; Linder et al. 1980; Myers und Allwood 1980; Browne 1981; Nitsche und Hamelmann 1985; Thoams et al. 1985; McCartney und Browne 1988a; McCartney und Browne 1988b; Bedrosian et al. 1991; Monson und Donohue 1991; Dofferhoff et al. 1993b; Little et al. 1993; Monson et al. 1993; Gardiner et al. 1994; Redmond et al. 1994; Willatts et al. 1994; Willatts et al. 1995; Rosman et al. 1996; Gortz 1997; Leithauser et al. 1997; Reith 1997; Rosman et al. 1999).

Die Lipopolysaccharide bilden die äußerste Schicht der Zellmembran gramnegativer Bakterien. Aus ihnen entstehen die sogenannten Endotoxine, die bei der Zerstörung von Bakterien, z.B. nach Antibiotikatherapie, freigesetzt werden. Das biologisch aktive Zentrum des Lipopolysaccharidmoleküls ist der Lipid-A-Anteil. Dieser ist bei verschiedenen Bakterienspezies sehr ähnlich aufgebaut. Er besteht aus einem β -1,6-glykosidisch gebundenem D-Glucosaminsaccharid. Die freien OH-Gruppen bzw. die Aminogruppen sind mit langkettigen Fettsäuren C12 bis C16 acyliert. Die Position der Veresterung mit den Fettsäuren ist allerdings noch nicht ganz geklärt (Rietschel et al. 1977) Durch Lipid-A lassen sich die pathophysiologischen Vorgänge auslösen, die zu Fieber, disseminierter intravasaler Gerinnung und Kreislaufdepression mit toxischem Schock führen (Rietschel et al. 1977). Von einigen Autoren wurde zunächst vermutet, dass die Hydroxymethyl-Taurinamide des Taurolidin mit dem Glucosamin des Lipid-A reagieren und damit die Anti-Endotoxin Wirkung erklärt wird (Myers und Allwood 1980; Gidley et al. 1981). Es konnte nachgewiesen werden, dass die NH-Gruppe des Lipid-A durch die langkettige 3-Hydroxymyristinsäure sterisch gehindert ist. Es sind jedoch in dem amphoteren Lipid-A zwei freie Aminogruppen vorhanden. Davon befindet sich eine in der 4-Amino-4-desoxy-arabinose, die andere in der Phosphoryläthanolamin-Gruppe. Diese können

mit den Hydroxymethyl-Gruppen der Hydroxymethyl-Taurinamide des Taurolidin unter Bildung einer Vernetzung reagieren (Pfirrmann 1985).

Exotoxine sind Polypeptide, die von bestimmten Bakterien, z.B. Staphylokokken, abgegeben werden (Bedrosian *et al.* 1991; Zimmermann und Preac-Mursic 1992; Puri 1999). Der Angriffspunkt für die Reaktion mit den Hydroxymethyl-Taurinamiden des Taurolidin ist hier die ϵ -Aminogruppe des Lysins. Diese wird durch chemische Reaktion mit den Hydroxymethyl-Gruppen der Hydroxymethyl-Taurinamide, die bei der Metabolisierung von Taurolidin entstehen, verbunden. Auf diese Weise werden die Exotoxine vernetzt und deaktiviert (Pfirrmann 1985).

Im Rahmen klinischer Studien wurden insgesamt mehr als 13.000 Patienten mit bakteriellen Infektionen wie Peritonitis, Osteomyelitis und Sepsis mit Taurolidin behandelt. Die Applikationsformen beinhalteten die peritoneale Instillation bzw. Irrigation, die Anwendung eines Taurolidin-haltigen Gels und die intravenöse Anwendung von Taurolidin bei der Sepsis. Es zeigte sich, dass die Anwendung von Taurolidin sicher war und in systemischen Dosen bis zu 40 g/die gut toleriert wurde (Vankemmel *et al.* 1982; Conlan *et al.* 1983; Pfirrmann 1985; Thoams *et al.* 1985; Gorman *et al.* 1987a; Jones *et al.* 1991; Dofferhoff *et al.* 1993a; Traub *et al.* 1993b, a; Baker *et al.* 1994; Reisser *et al.* 1994; Hovenden und Phillips 1995; Reding und Pfirrmann 1995; Gortz 1997; Jacobi *et al.* 1997b; Leithauser *et al.* 1997; Jurewitsch *et al.* 1998; Rosman *et al.* 1999; Yung *et al.* 1999b; Braumann *et al.* 2000; Ledson *et al.* 2000; Oguz *et al.* 2000; Da Costa *et al.* 2001; Quarello und Forneris 2002; Koldehoff und Zakrzewski 2004; Jurewitsch und Jeejeebhoy 2005).