

## **4. Diskussion**

### **4.1. Einleitung**

Die Überlebenszeit von Patienten mit einem Glioblastoma multiforme ist ohne Therapie in seltenen Fällen länger als einige Wochen (Walker 1978). Durch eine multimodale Behandlung lässt sich der Krankheitsverlauf in der Regel auf ein bis zwei Jahre zu verlängern (Stupp 2005).

In der Vergangenheit wurden zahlreiche prognostische Faktoren beschrieben, die die Prognose der Patienten beeinflussen (Burger 1987, Salcman 1990, Simpson 1993, Salminen 1996). Dabei sind die Ergebnisse der verschiedenen Autoren hinsichtlich einzelner Prognosefaktoren teilweise durchaus widersprüchlich.

### **4.2. Klinische Parameter und Prognose**

Bei den von uns untersuchten Patienten ist mit 1:1,3 eine leichte Häufung maligner Gliome bei Frauen nachweisbar. In den meisten Studien wird eine Häufung von Gliomen bei Männern beschrieben (Trouillas 1975, Walker 1985, Mao 1991, Salcman 1993). Da es sich bei unserem Patientenkollektiv um eine relativ kleine Fallzahl handelt, ist der Unterschied am ehesten durch die Stichprobengröße zu erklären. Ob geschlechtsgebundene Veränderungen in den Lebensumständen der modernen Gesellschaft und/oder die Zunahme der geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Lebenserwartung zu einer Veränderung der Verteilung maligner Gliome bei Männern und Frauen führen, kann nur durch weitere Erhebungen mit größeren Patientenzahlen überprüft werden.

Bei der Korrelation des Geschlechts mit der Überlebenszeit fällt die kürzere Überlebenszeit der untersuchten Männer gegenüber der der Frauen auf. Unter den Patienten, die länger als 12 Monate überleben, entspricht das Verhältnis von Männern zu Frauen 1:2,7. Bei keinem der männlichen Gliompatienten ist der Krankheitsverlauf länger als 32 Monate.

Das durchschnittliche Tumolvolumen der männlichen Patienten liegt annähernd 25% über dem der Gliompatientinnen.

Diese Ergebnisse sind ebenfalls am ehesten durch die Stichprobe, die Patientenselektion und Therapieunterschiede zu erklären. Das schlechtere

Langzeitüberleben ist wahrscheinlich mit der Verteilung der histologischen Befunde verbunden, da die prognostisch günstigeren anaplastischen Astrozytome fast ausschließlich bei Frauen nachgewiesen wurden. Das Tumolvolumen hat, wie noch erläutert wird, keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der von uns untersuchten Patienten.

In der Literatur finden sich Untersuchungen, die längere Überlebenszeiten sowohl bei Männern als auch bei Frauen nachweisen (Hinkelbein 1984, Sheline 1990, Kallio 1991). Die meisten Autoren konnten jedoch keine geschlechtsgebundenen Unterschiede der Überlebenszeiten feststellen (Kallio 1990, Salminen 1996, Shibamoto 1990).

Während man für Meningeome hormonelle Wachstumsunterschiede kennt, sind derartige geschlechtsspezifische Einflüsse auf das tumorbiologische Verhalten maligner Gliome nicht bekannt (Laws 1998).

Unter den biographischen Daten, die die Prognose beeinflussen, ist das Alter das wichtigste Merkmal. Zahlreiche Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen einem höheren Lebensalter und einer schlechteren Prognose nachweisen (Salcman 1980, Walker 1980, Lutterbach 2005). Umgekehrt konnte Salcman bei jungen Patienten eine deutlich längere mittlere Überlebenszeit feststellen (Salcman 1993). In einer skandinavischen Studie mit 1147 Patienten, waren alle Patienten, die länger als 10 Jahre überlebten (0,5%), zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und Therapieeinleitung jünger als 38 Jahre (Salford 1988).

Bei unseren Patienten können wir ebenfalls beobachten, dass die mittlere Überlebenszeit mit zunehmendem Lebensalter abnimmt. Erkrankte, die jünger als 40 Jahre sind, haben eine doppelt so lange mittlere Überlebenszeit wie das Gesamtkollektiv. Gliompatienten, die älter als 70 Jahre sind, haben eine besonders ungünstige Prognose.

Die Prognoseunterschiede sind u.a. durch Veränderungen der tumorbiologischen Eigenschaften maligner Gliome und durch altersabhängig unterschiedliche Therapieansätze zu erklären (Batchelor 2004).

Gliome von Kindern und von Patienten jenseits des 45. Lebensjahres haben häufiger histopathologische Charakteristika, die mit einem aggressiveren biologischen Wachstumsverhalten assoziiert sind (Burger 1987).

Durch die geringere Immunkompetenz älterer Patienten, die die höchste Inzidenz für maligne Gliome haben, sind die körpereigenen Abwehrmechanismen gegen das Tumorgewebe möglicherweise schwächer ausgeprägt als bei jungen Patienten. Nicht selten machen zusätzliche Risikofaktoren eine Anpassung der Therapie erforderlich, um behandlungsassoziierte Nebenwirkungen zu verhindern oder um vorbestehende Funktionsstörungen lebenswichtiger Organe nicht zu verschlechtern (Heinemann 2001).

Bei älteren Patienten wird außerdem eine geringere Empfindlichkeit der Tumore gegenüber Chemotherapeutika angenommen. Dies kann wiederum dazu führen, dass für diese Gliompatienten Chemotherapeutika selbst in adäquater Dosierung weniger effektiv sind als bei jüngeren Patienten (Salcman 2001).

Myint beschreibt in seiner Untersuchung von Patienten mit Hirntumoren, dass das Alter und der klinische Zustand Art und Umfang der Therapie beeinflussen und dadurch die Überlebenszeit verändert (Myint 2004).

Patienten unter 55 Jahren werden signifikant häufiger operiert als ältere Patienten ( $p < 0,04$ ). Auch bei Rezidiven werden jüngere Patienten signifikant häufiger und mit besserer Prognose erneut operiert (Barker 1998).

Jüngere Patienten in einem besseren Allgemeinzustand werden zudem häufiger in Studien aufgenommen und innovativen Therapiekonzepten zugeführt (Winger 1989).

#### **4.2. Lokalisation und Prognose**

Die von uns gefundene Gliomverteilung im Gehirn entspricht annähernd den Beobachtungen von Mahaley (Mahaley 1989). Die Lokalisation der malignen Gliome in den anatomisch präformierten Hirnlappen, lässt lediglich bei den temporalen und temporoparietalen Tumoren eine graduell kürzere Überlebenszeit erkennen.

Unterscheidet man die von uns gefundenen Gliomlokalisationen in oberflächlich und zentral gelegene Tumore, dann korrelieren die zentral liegenden Gliome mit einer kürzeren Überlebenszeit.

In der Literatur finden sich unterschiedliche, teils widersprüchliche Berichte über die prognostische Bedeutung der Tumordinfiltration in den unterschiedlichen Hirnlappen. Diese beziehen sich insbesondere auf Tumore des Frontal- und Parietallappens. Während einige Autoren einen Überlebensvorteil für parietal wachsende Tumore belegen, konnten andere Autoren dies nicht nachweisen (Walker 1978, Davis 1989,

Heuser 1990, Simpson 1993, Jeremic1994). Curran und Mitarbeiter fanden, dass Gliome des Frontalhirns mit einer besseren Prognose verbunden sind während Heuser bei Tumoren im Temporallappen eine schlechtere Prognose beobachtete (Curran 1993, Heuser 1990).

Auch für zentral und oberflächennah wachsende Gliome finden sich divergierende Beobachtungen. Lacroix konnte keinen Unterschied zwischen zentralen und oberflächennahen Tumoren nachweisen (Lacroix 2001). Andere Autoren fanden hingegen in Übereinstimmung mit unserem Befund, dass für zentral gelegene Gliome mit kürzeren Überlebenszeiten einhergehen (Hinkelbein 1984, Lutterbach 2003).

Lacroix und Mitarbeiter machten in ihrer Untersuchung zusätzlich die Beobachtung, dass Tumore in funktionell weniger bedeutenden Hirnregionen mit einer längeren Überlebenszeit einhergehen (Lacroix 2001). Sie erklären diesen Zusammenhang mit einem geringeren Verlust funktionell relevanten Hirngewebes und dadurch besseren klinischen Zustand der Patienten. Tumorstadium in zentralen Hirnregionen ist mit der Infiltration und Zerstörung entwicklungsgeschichtlich älterer und funktionell bedeutsamer Hirnareale verbunden, deren Verlust erhebliche, teilweise vital bedrohliche neurologische Ausfälle verursachen kann.

In fast allen Arbeiten ergeben sich durch die Zuordnung der Gliome zu den einzelnen Hirnlappen nur relativ kleine Fallzahlen. Daher sind unsere und die von anderen Autoren beschriebenen Ergebnisse statistischen Schwankungen unterworfen, die die unterschiedlichen Ergebnisse erklären können.

Die Indikationsstellung zur OP und die Radikalität der Resektion sind erheblich von der Tumorlokalisation abhängig, da die Vermeidung therapiebedingter neurologischer Defizite eine höhere Priorität hat, als die Radikalität der Operation. Tumore, die eng an das Ventrikelsystem grenzen, werden wegen der Gefahr der Ventrikelleckage und der Tumorzellverschleppung seltener operiert (Vertosick 1990). Tumore mit einem zentralen Tumorsitz werden daher wegen der Gefahr peri- und postoperativer Komplikationen und des Risikos schwerer neurologischer Defizite signifikant seltener reseziert, sondern nur biopsiert und nachfolgend bestrahlt und/oder chemotherapiert (Weller 2003).

#### **4.3. Begrenzung, Signalverhalten, Kontrastmittelaufnahme und Prognose**

Die Begrenzung und Konfiguration maligner Gliome lässt große Unterschiede erkennen. Die meisten Tumore erscheinen polyzyklisch konfiguriert und unscharf begrenzt. Eine kleinere Anzahl erscheint eher rundlich und ist relativ glatt berandet. Das mittlere Tumolvolumen in beiden Untergruppen ist nahezu identisch. Scharf berandete Gliome sind in unserer Untersuchung mit einer deutlich längeren Überlebenszeit gegenüber den unscharf begrenzten Gliomen verbunden. Eine derartige Beobachtung ist unseres Wissens bislang noch nicht beschrieben worden.

In der Vergangenheit konnten zahlreiche chromosomale und histopathologische Parameter identifiziert werden, die die Wachstumseigenschaften und Prognose maligner Gliome beeinflussen (Burger 1987, Hilton 2004, Nafe 2005).

Gliomzellen haben die Fähigkeit in das angrenzende Hirngewebe einzuwandern und das normale Gehirn zu infiltrieren (Pilkington 1994). Die Potenz zur Migration ermöglicht Tumorzellen, sich weitab vom ursprünglichen Entstehungsort anzusiedeln (Laws 1998).

Die Grenze des kontrastmittelaufnehmenden Tumorgewebes ist daher nicht immer identisch mit der mikroskopischen Tumorbegrenzung. Dies wird durch frühere histopathologische Befunde belegt, die Tumorzellnester weitab vom ursprünglichen Tumorbett entdeckten (Kelly 1987, Burger 1988, Halperin 1989).

Maligne Gliome weisen, sowohl innerhalb eines Tumors als auch interindividuell bei Tumoren mit dem gleichen Grading, erhebliche Unterschiede ihrer tumorbiologischen Eigenschaften und des histologischen Befundes auf (Glantz 1991).

Glioblastome mit oligodendroglialen Differenzierungsmerkmalen und ohne Nekrose sind mit längeren Überlebenszeiten assoziiert. Auch für zystische Glioblastome, die scheinbar langsamer wachsen und gesundes Hirngewebe weniger ausgedehnt infiltrieren, konnten längere Überlebenszeiten nachgewiesen werden (Maldaun 2004). Die unterschiedliche Fähigkeit zur Tumorzellinvasion und -infiltration, eine erhöhte Zellproliferation und Störungen der Steuerung des Zellzyklus beschleunigen möglicherweise das Wachstum und die Infiltrationsgeschwindigkeit bestimmter Gliome. Dies ist in der Regel mit einer schlechteren Prognose verbunden.

Die unterschiedliche Begrenzung der malignen Gliome in der MR-Bildgebung ist somit möglicherweise Ausdruck des unterschiedlichen biologischen Wachstumsverhaltens.

Die Signalverteilung, die von uns in den Tumoren gefunden wurde, entspricht den Befunden anderer Autoren (Urbach 2003).

Typischerweise sind maligne Gliome stark flüssigkeitshaltige Tumore, die in der T2-Wichtung signalreich bis stark signalreich erscheinen. Hat der Tumor eine Nekrose oder Zyste, so ist das Signal im Zentrum nahezu wasseräquivalent. In der Regel besteht ein signalreiches Umgebungsödem mit unterschiedlicher Ausdehnung. Die Abgrenzung von Tumor und perifokalem Ödem ist deshalb auch durch die Kernspintomographie nur schwer möglich.

Im T1-gewichteten Bild sind maligne Gliome in den meisten Fällen signalarm. Wenn Tumoreinblutungen vorliegen, können diese, abhängig vom Alter der Blutung, als signalreiche oder signalarme Zonen innerhalb des Tumors vorkommen.

Nach Kontrastmittelapplikation nehmen die meisten malignen Gliome deutlich Kontrastmittel auf. Das Enhancement ist dabei in der Regel besonders deutlich in den Tumorrandbereichen ausgeprägt.

Die Intensität der KM-Anreicherung hängt hauptsächlich vom Grad der Schrankenstörung, weniger vom Ausmaß der Neovaskularisation ab.

In unserem Krankengut ist die Intensität der Kontrastmittelaufnahme mit einer tendenziell längeren Überlebenszeit verbunden. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass die Zahl der Tumore, die kein oder nur eine mäßig Kontrastmittel aufnehmen, sehr gering ist. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass das Protokoll zur Kontrastmittel-Applikation nicht standardisiert war. Da die Intensität der Kontrastmittelanreicherung von der KM-Menge und -Konzentration und vom Zeitabstand zwischen KM-Injektion und Messung abhängt, kann das von uns beobachtete Anreicherungsverhalten untersuchungstechnisch bedingten Schwankungen unterliegen. Unsere Ergebnisse können somit allenfalls eine Tendenz aufzeigen.

In der Literatur wird der Anteil der nicht KM-aufnehmenden Gliome zwischen 4% und bis zu 30% angegeben. In diesen Arbeiten finden sich jedoch keine Angaben über eine Korrelation der Überlebenszeit mit der Kontrastmittelanreicherung (Chamberlin 1988, Barker 1997, Scott 2002).

Hammoud und Mitarbeiter fanden in einer kleineren Serie von 48 Patienten eine Verschlechterung der Prognose mit zunehmender Kontrastmittelaufnahme (Hammoud 1996). Sie erklären diese Beobachtung damit, dass mit steigendem Malignitätsgrad das Ausmaß der Angiogenese unter Ausbildung pathologischer Gefäße mit gestörter Blut-Hirn-Schranke zunimmt.

Pope konnte für nicht KM-aufnehmende maligne Gliome ebenfalls eine bessere Prognose nachweisen und erklärt dies durch Unterschiede in der histologischen Differenzierung und unterschiedliche tumorbiologischen Eigenschaften der von ihm untersuchten Gliome Grad III und Glioblastome (Pope 2005).

#### **4.5. Nekrose-/Zystennachweis, Blutung, Multizentrität, meningeale Beteiligung und Prognose**

Der Nachweis einer Nekrose bei Gliomen wird allgemein als Hinweis auf ein schnelles Tumorwachstum und ein aggressives biologisches Verhalten interpretiert. Der Pathomechanismus der Nekroseentstehung in malignen Gliomen ist noch nicht vollständig bekannt, zumal etwa ein Drittel der Glioblastome keine größeren Nekrosen aufweisen.

In unserem Krankengut ist der Nachweis einer Nekrose oder Zystennachweis tendenziell mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden. Dies betrifft insbesondere die Patienten, die länger als 12 Monate überleben. Das Volumen der Nekrose hängt dabei näherungsweise proportional mit dem soliden Tumolvolumen zusammen. Verschiedene Autorengruppen beobachteten ebenfalls ein signifikant kürzeres Überleben der Patienten bei denen eine Nekrose nachgewiesen wurde. Sie identifizierten neben dem Tumorgrading die Nekrose als wichtigsten histologischen Prognoseparameter maligner Gliome (Nelson 1983, Alvord 1992, Barker 1998, Pierallini 1998).

Bindal und Sawaya fanden einen Zusammenhang zwischen dem nekrotischen Tumorzerfall und der Aktivität proteolytischer Enzyme. Diese korrelierte mit dem histologischen Grading und kürzeren Überlebenszeiten (Bindal 1994, Sawaya 1995). Eine Sauerstoffminderversorgung des Tumors kann zu einer erhöhten Expression von Endothelwachstumsfaktoren (VEGF) führen, um das Überleben des Tumors zu gewährleisten. Dies führt zu einer gesteigerten Angiogenese und zu einer Zunahme des Hirnödems, da Tumorgefäße eine gesteigerte

Gefäßwanddurchlässigkeit haben (Prados 1998). Der Nekrosenachweis ist definitionsgemäß ein Kriterium zur Differenzierung zwischen anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen (Kleihues 2000). Der unterschiedliche Krankheitsverlauf von Patienten mit nekrotischen Gliomen ist somit am ehesten durch das unterschiedliche histologische Grading und das damit verbundene beschleunigte Wachstum zu erklären.

Einblutungen in das Tumorphenchym entdecken wir bei annähernd 38% unserer Patienten. Dabei kommen Blutungen tendenziell häufiger bei größeren Tumoren vor. Das Volumen der Blutungen ist in nahezu allen Fällen mit unter 10 cm<sup>3</sup> sehr klein. Der Nachweis einer Tumorblutung lässt keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten erkennen.

Die geringe Größe der von uns gefundenen intratumoralen Blutungen schließt einen zusätzlichen raumfordernden Effekt weitgehend aus. Da größere Blutungen eher mit einem apoplektiformen Verlauf einhergehen, korrelieren sie möglicherweise mit einem perakuten Krankheitsverlauf, so dass der Patient verstirbt bevor er einer weiteren Diagnostik zugeführt werden kann. Überlebt der Patient die Akutphase seiner Blutung, wird eine korrekte Diagnosestellung in einzelnen Fällen durch eine Fehlinterpretation der Befunde verzögert oder unmöglich und die Einleitung einer adäquaten Therapie verhindert (Albert 1986, Sze 1987). Wegen begleitender irreversibler Hirnschäden wird die Indikation zum operativen Eingriff möglicherweise zusätzlich eher zurückhaltend gestellt werden.

7% der in unserer Untersuchung eingeschlossenen Patienten haben ein multizentrisches Gliomwachstum.

Dieser Wert liegt über den von Gärtner und Rubinstein in ihren Arbeiten angegebenen Inzidenzen von 2,5%-4,9% und entspricht der von Urbach mit 7,5% beschriebenen Häufigkeit (Gärtner 1955, Rubenstein 1972, Urbach 2003).

Patienten mit einem multizentrischen Gliom haben in unserer Untersuchung deutlich kürzere Überlebenszeit. Dies stimmt mit den Befunden überein, die u.a. von den Arbeitsgruppen von Parsa und Pope erhoben wurden (Parsa 2005, Pope 2005). Multizentrisches Tumorwachstum ist mit der Infiltration und Zerstörung größerer Hirnareale und hierdurch mit dem gleichzeitigen Verlust unterschiedlicher neurologischer Funktionen verbunden.

Der Befall mehrerer Hirnlappen macht in den meisten Fällen eine suffiziente operative Reduktion der Tumormasse unmöglich. Die Tumore werden in dieser Situation nur biopsiert um die Diagnose zu sichern und anschließend bestrahlt. Eine Biopsie ohne Reduktion der Tumormasse ist gegenüber zytoreduktiven Operationen jedoch mit einer schlechteren Prognose verbunden (Lai 1993, Hess 1999, Lacroix 2001, Laws 2003).

Die Bestrahlung multizentrischer Gliome erfordert größere Bestrahlungsfelder, unter Umständen sogar eine Ganzhirnbestrahlung. Dies geht mit höheren Komplikationsraten und schlechteren klinischen Ergebnissen einher (Shapiro 1989). Zusätzlich können bei multizentrischen Gliome häufiger Mutationen gefunden werden, die mit einer höheren Proliferationstendenz einhergehen (Kyritsis 1994). Die schlechte Prognose multizentrischer Gliome scheint somit am ehesten Folge eines multifaktoriellen Zusammenspiels von Zerstörung und Funktionsverlust des Hirngewebes, therapeutischen Limitationen und einem möglicherweise aggressiveren biologischen Verhalten zu sein.

Während etwa bei einem Viertel unserer Patienten eine Beteiligung der Meningen nachzuweisen ist, fand Takamura in einem kleinen Kollektiv von 13 Patienten in 90% eine leptomeningeale Ausbreitung (Takamura 1994).

Patienten mit einer meningealen Beteiligung haben in unserer Untersuchung gegenüber Gliompatienten ohne Infiltration der Hirnhäute keinen Überlebensnachteil. Während die Leptomeningen häufig infiltriert sind, stellt die Dura eine gute Barriere gegen eine Ausbreitung maligner Gliome dar. Die Frage der Bedeutung einer leptomeningealen Infiltration und einer möglichen Tumorzellausschwemmung über den Liquor für die Tumorausbreitung und den weiteren Krankheitsverlauf ist nicht geklärt. Eine Fernmetastasierung maligner Gliome ist extrem selten. Hierüber existieren nur kasuistische Beschreibungen. Auch eine Metastasierung innerhalb des Gehirns ist eher selten. Wahrscheinlich führt einerseits der kurze Krankheitsverlauf maligner Gliome zum Tod bevor sich Metastasen ausbilden, andererseits können fehlende Adhäsionsmoleküle, besondere Anforderungen der ausgeschwemmten Gliomzellen an das Umgebungsmilieu, sowie die Blut-Hirn-Schranke verhindern, dass es zu einem Anwachsen der Tumorzellen über den Liquorweg und über die Blutbahn kommt (Pilkington 1997).

#### **4.6. Zusammenhang zwischen Tumolvolumen, Ödemgrad und Prognose**

Die Größe der Tumore hat sich bei unseren Patienten als ein prognoseunabhängiges Kriterium für die Überlebenszeit gezeigt. Frühere Untersuchungen konnten ebenfalls keinen Einfluß der präoperativen Tumorgöße auf die Krankheitsprognose herausfinden, zeigten jedoch, dass das postoperative Tumolvolumen den Krankheitsverlauf signifikant beeinflusst (Reeves 1979, Wood 1988, Shapiro 1989, Hammoud 1996, Vorster 1998).

Diese Beobachtung lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die Indikation zur Operation unabhängig von der Größe des Glioms gestellt wird und durch die Reduktion der Tumormasse zunächst eine Dekompression erreicht wird (Vorster 1998, Gamburg 2000). Ziel der operativen Therapie ist daher in der Regel eine möglichst ausgedehnte Verkleinerung der Tumormasse, da in mehreren Untersuchungen sowohl das rezidivfreie Intervall als auch der klinische Zustand und die Überlebenszeit mit dem Ausmaß des postoperativ residuellen Tumolvolumens korrelieren (Wood 1988, Albert 1994, Keles 1999, Laws 2003).

Maligne Gliome kommen besonders häufig bei älteren Patienten vor, bei denen bereits physiologische Involutionerscheinungen des Hirngewebes vorkommen können. Diese stellen möglicherweise einen gewissen Kompensationsmechanismus für den raumfordernden Effekt der Gliome und des perifokalen Ödems dar.

In unserer Untersuchung ist mit Ausnahme eines Patienten bei allen Gliomen ein perifokales Hirnödem nachzuweisen. Die Ausprägung des Hirnödems nimmt mit dem Volumen des Hirntumors zu, lässt aber keinen Zusammenhang zur Dauer des Überlebens erkennen. Der Patient, bei dem kein Hirnödem besteht, hat im Vergleich zur mittleren Überlebenszeit der übrigen Patienten einen etwas längeren Krankheitsverlauf.

Hammoud und Mitarbeiter fanden unter ihren 48 untersuchten Patienten, dass Hirnödeme die kleiner oder größer als der Tumor waren, mit einer besseren Prognose verbunden waren. Perifokale Ödeme, die die gleiche Größe wie die zugrunde liegenden Gliome hatten, waren hingegen mit einer schlechteren Prognose verknüpft (Hammoud 1996). Pope konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Größe des Ödems und der Überlebenszeit herausfinden, wobei in seiner

Untersuchung ein größeres Ödem mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden war (Pope 2005).

Das vasogene perifokale Tumorödem entsteht durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) (Grieg 1989). Die tumorassoziierte Angiogenese über Vascular endothelial growth factor (VEGF) führt zum Einsprossen von Kapillarendothelien, die eine anatomisch und funktionell unvollständige BHS aufweisen, und erhöht möglicherweise zusätzlich die Permeabilität der intakten BHS ortständiger Kapillargefäße (Stewart 1987, Proscholdt 1999). Die Ausprägung dieser Merkmale nimmt dabei mit zunehmender Malignität zu (Hirano 1975).

Histologische Untersuchungen wiesen im perifokalen Ödem mit erheblichem Abstand zum makroskopischen Primärtumor maligne Zellen nach (Burger 1987, Kelly 1987, Halperin 1989, Wallner 1989).

Ohnishi vermutet, dass das perifokale Ödem durch mechanische Erweiterung des Extrazellularraums die Migration von Tumorzellen erleichtert (Ohnishi 1990).

Andererseits kann die Störung der BHS eine Extravasion immunkompetenter Zellen und Proteine erleichtern. Dies würde eine lokale Immunantwort auf die Tumorzellen fördern und damit die Tumorausbreitung verzögern (Hartmann 1998). Unbeachtet bei diesen Betrachtungen bleiben lokale Druckgradienten und anatomische Gegebenheiten wie der anatomische Verlauf und die Dichte der Nervenfasern, die die Ausbreitung des Hirnödems fördern oder hemmen können. Daher erscheint eine abschließende Beurteilung der Relevanz der unterschiedlichen Ausprägung und Konfiguration des Tumorödems und dessen prognostische Bedeutung derzeit nicht möglich.

#### **4.7. Methodische Probleme**

Bei den von uns untersuchten malignen Gliomen handelt es sich um eine Mischpopulation mit Astrozytomen Grad III, Glioblastomen und einzelnen histologisch nicht gesicherten Tumoren, die jedoch typische MR-Befunde aufweisen. Die Glioblastome waren unter den von uns untersuchten Tumoren weitaus am häufigsten vertreten. In Anlehnung an frühere Arbeiten wurden die Astrozytome Grad III und Glioblastome als maligne Gliome zusammengefasst, obwohl durch frühere Untersuchungen bekannt ist, dass sich die Prognose der Tumore Grad III und IV deutlich unterscheidet (Burger 1985, Salcman 2001).

Die Therapie und die durch die unterschiedlichen Behandlungsverfahren bedingte prognostischen Auswirkungen wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Zahlreiche Studien belegen, dass die Therapie den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflusst (Walker 1980, Bleehen 1991, Bamberg 1992, Green 1983, Halperin 1996, Hildebrand 1994).

Der klinische Zustand des Patienten bei Diagnosestellung, als wichtigster klinischer Parameter der die Krankheitsdauer signifikant beeinflusst, wurde in diesem Zusammenhang ebenfalls nicht ausgewertet.

Zielsetzung der von uns durchgeführten Untersuchung war die Identifikation reiner Bildparameter ohne Berücksichtigung der Therapieeffekte. Die von uns gewonnenen Daten geben daher lediglich Aufschluss über die Bedeutung der biographischen Patientendaten und die bildanatomischen Befunde auf die Überlebenszeit.

Die Bestimmung der Tumorgrenzen und die Berechnung des Tumolvolumens sind bei Hirntumoren mitunter schwierig. Die malignen hirneigenen Tumore haben gegenüber extraaxialen Raumforderungen wie Meningeomen oder auch Metastasen wegen ihres diffus infiltrierenden Wachstums keine scharfe Begrenzung. Zusätzlich erschwert das perifokale Ödem eine exakte Größenbestimmung der Tumore, da die Abgrenzung von Tumor und Ödem nicht immer sicher möglich ist.

Dies gilt insbesondere auch für CT- und MR-Aufnahmen, da die Dichte- und Signalunterschiede zwischen Tumor und perifokalem Ödem oft sehr gering sind. Unter Verwendung der am Bildrand eingeblendeten Messskala ist unter optimalen Bedingungen eine Messgenauigkeit von höchstens 2mm zu erreichen. Maligne Gliome sind meistens komplex geformte, dreidimensionale Gebilde, so dass sich Messungenauigkeiten bei der Tumorvermessung in allen Raumebenen auswirken. Die Berechnung des Tumolvolumens anhand einzelner repräsentativer Schichten kann aus oben genannten Gründen daher sicher nur näherungsweise erfolgen. Shah und Warren konnten in ihren Arbeiten jedoch belegen, dass diese Vorgehensweise im klinischen Alltag ausreichend valide Informationen über den Krankheitsverlauf bei Hirntumoren liefert (Warren 2001, Shah 2006).

Durch technische Modifikationen im Untersuchungszeitraum wurden nicht alle Untersuchungen mit einem einheitlichen Untersuchungsprotokoll durchgeführt und variieren daher hinsichtlich der Anzahl der Schichten, des Schichtabstands, der

Schichtdicke und der Repititions- und Echozeiten. Die Schichtangulierung und die Bilddokumentation der Untersuchungen waren ebenfalls nicht standardisiert und anwenderabhängigen Schwankungen unterworfen. Da die Rohdaten der Untersuchungen nicht mehr vorlagen, konnte die Auswertung der Signalintensitäten nur durch Abschätzung unter Berücksichtigung der von uns definierten Parameter erfolgen und nicht quantifiziert werden.

Das perifokale Ödem und die teilweise erhebliche Größe der Geschwülste können die Zuordnung der Tumore zu bestimmten anatomischen Regionen erschweren. In Einzelfällen ist die Zuordnung eines Glioms zu einer bestimmten Hirnregion durch die Verschiebung und Kompression des Hirngewebes nicht möglich.