

1 Einleitung

Die malignen Hirntumoren des Erwachsenenalters sind trotz maximaler therapeutischer Anstrengungen zur Zeit nicht kurativ therapierbar. Bei dem hochmalignen Glioblastoma multiforme (GBM) liegt die mittlere Überlebenszeit bei etwa zehn Monaten. Auch bei der Behandlung von intrakraniellen Metastasen hat es keine wesentlichen Fortschritte gegeben. Durch die konventionellen Therapiestrategien wird nach der Diagnose nur eine durchschnittliche Überlebenszeit von vier Monaten erreicht. Es gibt unterschiedliche Faktoren, die eine Behandlung der intrakraniellen Raumforderungen erschweren. Zum einen sind es die anatomischen Voraussetzungen. Die Blut-Hirn-Schranke verhindert das Erreichen einer therapeutisch wirksamen Konzentration an Chemotherapeutika im Gehirn. Die normalen kraniellen Strukturen haben zudem eine geringe Strahlentoleranz, so dass die Radiotherapie auf eine Gesamtdosis von 60 Gy beschränkt ist. Ein anderer Faktor, der die Behandlung der Hirntumore erschwert, liegt in deren pathologischen Eigenheiten. Sowohl primäre Tumore als auch Metastasen weisen ein diffuses, infiltrierendes Wachstum auf. Bei der Diagnosestellung sind in den meisten Fällen schon Tumorzellen von dem makroskopisch sichtbaren Ursprungstumor in das umliegende Hirngewebe eingewandert. Eine chirurgische komplette Resektion ist daher meist nicht möglich.

Im Wesentlichen handelt es sich bisher bei der Behandlung der Hirntumore um eine palliative Therapie. Aus dieser Situation begründet sich die Dringlichkeit, neue Therapiestrategien zu entwickeln. Neue Ansätze finden sich auf den Gebieten der Migrationshemmung und Invasionshemmung, der Suizidgentherapie, der Immuntherapie und der Angiogenesehemmung. Diese Therapieansätze sind nicht zuletzt durch die Erkenntnisse im Bereich der molekularen Tumorbilogie möglich geworden. Die Aufklärung der molekularen Pathologie der Tumorzellen, besonders auf dem Gebiet der Invasion und der Angiogenese, geben Ansatzpunkte für neue Behandlungen.

Die hier vorliegende Arbeit untersucht vergleichend molekulargenetische Besonderheiten von Hirnmetastasen in Gegenüberstellung zum GBM und zum Normalhirn.

Sowohl für die Gliome, als auch für die Hirnmetastasen wird zunächst ein Überblick über die bisherigen Erkenntnisse auf dem Gebiet der molekulargenetischen Besonderheiten und Veränderungen in der Tumorgenese und den derzeitigen Stand in der Diagnostik und Therapie gegeben. Anschließend erfolgt die Ausführung der verwendeten Methoden. Die Ergebnisse werden unter Berücksichtigung von neuesten Forschungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen diskutiert.