



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Untersuchungen zur Wirksamkeit von kontinuierlich niedrig dosierter Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ) in Kombination mit einem Coxib bei malignen Gliomen

Autor: Claudius Friedel
Institut / Klinik: Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy

Maligne Gliome stellen unverändert eine große Herausforderung im Bereich der Neurowissenschaften dar. Obwohl beispielsweise in der Behandlung von Glioblastomen, dem häufigsten und bösartigsten Vertreter im Erwachsenenalter, mittlerweile ein multimodales Therapiekonzept zur Anwendung kommt, liegen die mittleren Überlebenszeiten bei lediglich circa 15 Monaten mit 5-Jahres-Überlebensraten von nahezu 0 Prozent. Idealerweise verzichten therapeutische Alternativen auf schwere Nebenwirkungen und nähern sich dabei einem kurativen Ansatz zumindest an. Demzufolge gewinnen heutzutage so genannte „targeted therapies“ an zunehmender Bedeutung, wobei bisher sowohl die konventionell niedrig dosierte Chemotherapie mit TMZ als auch Coxibe mit der Behandlung von malignen Hirntumoren im Sinne einer potentiell anti-angiogen gerichteten therapeutischen Alternative in Zusammenhang gebracht wurden. Obwohl für beide Konzepte schon einige beachtliche Behandlungserfolge erzielt werden konnten, fehlte bisher ein direkter Vergleich mit den konventionellen Methoden.

Demzufolge sollte hier im Rahmen einer tierexperimentellen Studie eine konventionelle Methode (*TMZ hoch dosiert*) mit möglichen therapeutischen Alternativen (*TMZ kontinuierlich niedrig dosiert alleine oder in Kombination mit stetem Parecoxib*) verglichen werden. Als Grundlage diente hierfür ein orthotopes Modell für maligne Gliome (*chronische Schädelfensterpräparation*) in Verbindung mit intravitraler (*multi-*) fluoreszenter Videomikroskopie. Sowohl anhand des sich ergebenden dynamischen mikrovaskulären Befunds als auch mit Hilfe der sich anschließenden ex vivo histologischen Methoden (*Pecam, Phosphohistone, Ki-67*) konnte schließlich die jeweilige therapeutische Effektivität bestimmt und miteinander verglichen sowie zwischen primär anti-angiogenen und primär anti-tumorigenen Wirkmechanismen unterschieden werden.

Im Hinblick auf die Wachstumshemmung zeigte sich bereits die kontinuierlich niedrig dosierte Therapie mit TMZ gegenüber dem konventionellen zyklischen Schema deutlich überlegen (63% vs. 33%), gefolgt von stetem Parecoxib (76% vs. 33%). Dabei konnte das kontinuierlich niedrig dosierte Schema erwartungsgemäß als primär anti-angiogenes Konzept identifiziert werden. Im Gegensatz dazu führte Parecoxib vielmehr noch zu einer Progression des mikrovaskulären Kompartments und erwies sich dabei als eine primär anti-tumorigene Therapiekomponente. Die Kombination der beiden Einzelschemata führte mit 92 Prozent schließlich zur nahezu vollständigen Wachstumsblockade. Obwohl sich hier ein deutlicher Summationseffekt zeigte, war letztendlich keine signifikante Regression des mikrovaskulären Kompartments mehr feststellbar. Demnach erwies sich die gleichzeitige Therapie mit kontinuierlich niedrig dosiertem TMZ und stetem Parecoxib als hoch effektives, primär anti-tumorigenes Konzept zur Behandlung von malignen Gliomen.