

Andrea Huppertz

Dr. med.

Angiogene Parameter im Zuge der glialen Tumorprogression

Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Christel Herold-Mende

Ein Hauptmerkmal maligner Gliome ist ihre ausgeprägte Tumor-induzierte Neoangiogenese. Dazu geben Tumorzellen angiogene Wachstumsfaktoren ab, die dann parakrin oder autokrin auf Endothelzellen vorhandener Gefäße wirken und so eine Entstehung neuer Blutgefäße aus bereits vorhandenen Blutgefäßen hervorrufen. Auf diese Weise werden Sauerstoff und Nährstoffe für den Tumor zur Verfügung gestellt. Im Rahmen der Arbeit wurde für verschiedene Hirntumore (Oligodendrogliome WHO Grad II und III, Oligoastrozytome WHO Grad II und III, Astrozytome WHO Grad II und III bis hin zum sekundären Glioblastom WHO Grad IV, als auch primäre Glioblastome vom WHO Grad IV), eine quantitative Bestimmung von insgesamt 15 unterschiedlichen Wachstumsfaktoren durchgeführt. In einer ersten Annäherung der Wachstumsfaktoren ließ sich zeigen, dass Interleukin-8, PDGF-AB, und VEGF pro steigendem WHO Grad hochreguliert wurden. Angiogenin, HGF, IL-6, PDGF-BB, TGF- β 1 vom WHO Grad II zum WHO Grad IV signifikant hochreguliert wurden, jedoch zwischen WHO Grad II und III eher fast gleich oder herunter reguliert wurden. bFGF wurde vom WHO Grad II zum WHO Grad IV signifikant niedriger detektiert und nahm somit eine Sonderstellung ein. In einer daran anschließenden Feinauswertung der einzelnen Gliomsubgruppen ließ sich eine signifikante Hochregulierung vom Oligodendrogliom WHO Grad II zum WHO Grad III bei PDGF-AB, und nicht signifikant für EGF, HGF Interleukin-6, Interleukin-8, PDGF-BB als auch annähernd für HGF und VEGF detektieren. Auch hier nahm bFGF eine Sonderstellung ein und führte zu einer signifikanten Herunterregulierung der Wachstumsfaktorenkonzentration. Bei den astrozytären Gliomen, also vom Astrozytom WHO Grad II zum sekundären Glioblastom WHO Grad IV ließ sich eine signifikante Hochregulierung für Angiogenin, HGF, TGF- β 1 und VEGF, als auch für PDGF-BB vom Astrozytom WHO Grad III zum sekundären Glioblastom zeigen. Welchen Stellenwert dies hat, müssten weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung der Rezeptoren und ihrer Interaktionen zeigen. G- und GM-CSF, als auch Interleukin-10 waren überwiegend nur beim primären Glioblastom nachweisbar, TGF- β 2 beim primären und sekundären Glioblastom. TNF-alpha konnte im Rahmen dieser Arbeit bei den Gliomsubgruppen nicht nachgewiesen werden.

Für die Glioblastome, die die bösartigste Gruppe der Hirntumore darstellt, wurde präoperativ ein dynamisches MRT angefertigt. In diesem wurden die Bereiche mit niedriger und hoher Vaskularisation mittels dynamischem MRT ermittelt und der gewonnene Datensatz auf die Neuronavigation übertragen. Dies ermöglichte eine gezielte intraoperative Entfernung der jeweiligen niedrig und hoch perfundierten Bereiche. Das Ziel war die präoperative Identifizierung aggressiver Tumorbereiche, also Bereiche die sehr angiogen sind, intraoperativ zu entfernen und diese den niedrig vaskularisierten Bereichen gegenüber zu stellen. Zur Bestätigung der niedrigen oder hohen Vaskularisation wurde postoperativ die Blutgefäßdichte bestimmt. Dies geschah immunhistochemisch durch die Gefäßmarker anti-CD31 und anti-CD34. Es zeigte sich eine Hochregulierung vom nieder- zum hochvaskularisierten Gewebe innerhalb der primären Glioblastome für insgesamt nur 6 von 15 Wachstumsfaktoren (Angiogenin, HGF, PDGF-AB, PDGF-BB, TGF- β 1, und VEGF-A). Innerhalb der einzelnen Faktoren wurde Angiogenin, bFGF und VEGF in 7/11, HGF und PDGF-AB in 6/11, PDGF-BB in 5/7 und TGF- β 1 in 7/8 primären Glioblastomen hochreguliert. Eine Sonderstellung nahmen TGF- β 2 und Interleukin-10 ein, da sie in der Mehrheit der Fälle herunterreguliert wurden. Somit können die ermittelten Wachstumsfaktorenprofile Grundlage für weitere Untersuchungen darstellen, damit sie in einem zukünftigen Schritt zur anti-angiogenen Therapie verwendet werden können.

Die Gefäßanzahlzählung in den unterschiedlich perfundierten Bereichen des primären Glioblastoms zeigte eine Hochregulierung der mit anti-CD31 und anti-CD34 angefärbten Gefäße in der Mehrheit der entnommenen Gewebe. Da jedoch mehr Wachstumsfaktoren in höherer Konzentration im niedervaskularisierten Bereich nachweisbar waren, ist es fraglich, ob wirklich eine Übereinstimmung der präoperativ gewonnenen Daten mit dem postoperativ gewonnen immunhistochemischen Ergebnis vorlag, oder es zunächst noch einmal an einem größeren Kollektiv bestätigt werden müsste, denn nur dann könnte es vielleicht zur besseren OP-Planung eingesetzt werden oder als Verlaufskontrolle bei Glioblastompatienten. Das angiogene Tumorgewebe entzieht sich den heute möglichen Therapien. Aus diesem Grund kann ein wichtiger Therapieansatzpunkt in dem Wissen der quantitativen Wachstumsfaktorzusammensetzung für jeden Gliomsubtyp bestehen, damit darauf aufbauend an gezielten Antikörpern, die mehrere Wachstumsfaktoren hemmen, gearbeitet werden kann.

Insgesamt bleibt jedoch zu sagen, dass die statistische Power für jeden einzelnen Gliomsubtyp nicht ausreicht für aussagekräftige Hypothesen zu generieren und von daher sind die Ergebnisse dieser Arbeit in vielen Teilaspekten zunächst einmal an einem großen Studienkollektiv zu prüfen. Ebenso sind dann die genetischen Faktoren, die Rezeptoren der einzelnen Wachstumsfaktoren, als auch die Stammzellaspekte zu berücksichtigen, die im Rahmen dieser Arbeit keine Berücksichtigung gefunden haben.