
1 Einleitung

1.1 Maligne Gliome

Gliome astrozytären Ursprungs stellen die größte Gruppe primärer Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) dar und machen zwei Drittel aller glialer Tumoren aus [63]. Der Pathologe Rudolf Virchow (1821-1902) trennte als Erster Gliome von anderen Hirntumoren wie Meningeomen und den sog. sarkomatösen Tumoren des ZNS [63]. Die erste systematische Klassifikation hinsichtlich histologischer Eigenschaften von Gliomen wurde 1926 von den Chirurgen Bailey und Cushing publiziert [4]. Auf dieser Einteilung basiert die heutige, weltweit gebräuchliche Nomenklatur astrozytärer Tumoren sowie der übrigen ZNS-Tumoren durch die Weltgesundheitsorganisation WHO [31]. Diese teilt die ZNS-Tumoren mittels „Grading-System“ nach histologischen Befunden und biologischer Wertigkeit ein. Zu den malignen – also bösartigen – Gliomen werden diffus infiltrierende astrozytäre Tumoren nach WHO °III („Anaplastisches Astrozytom“) und nach WHO °IV („Glioblastom“ oder „Glioblastoma multiforme“) gezählt. Sie treten in allen Abschnitten des Gehirns auf, zeigen jedoch eine Bevorzugung subkortikal im Bereich der Großhirnhemisphären insbesondere des Frontal- und Temporallappens (Abb. 1).

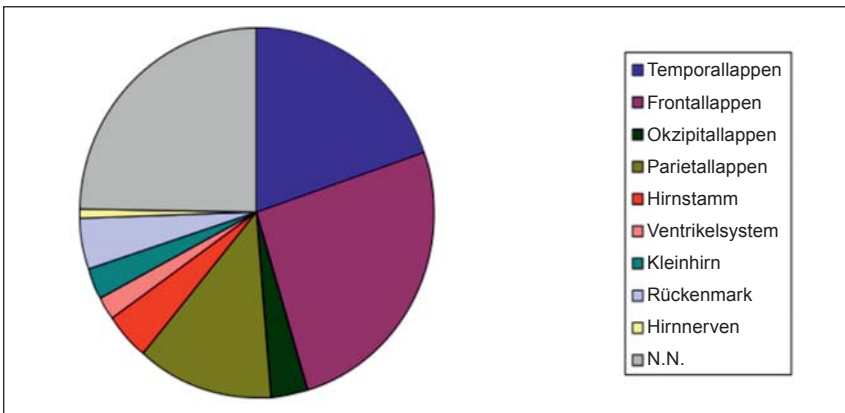


Abb. 1: Verteilungsmuster der Gliome in den Jahren 2005-2009 in den USA (N = 90.828) (Quelle: CBTRUS [12])

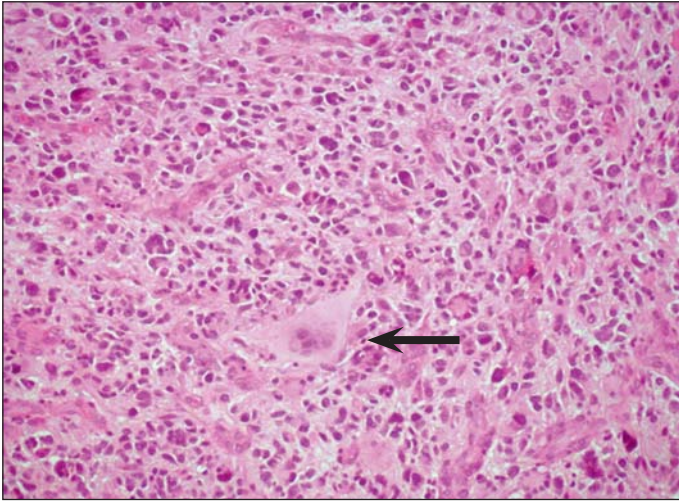


Abb. 2a: Histologischer Aspekt (HE-Färbung, x 20) eines Glioblastoms mit typischer Zytomorphologie im Sinne einer Endothelhyperplasie und teilweise mehrkernigen pleomorphen Tumorzellkernen (Pfeil)

Der häufigste primäre Hirntumor ist das hoch aggressiv wachsende Glioblastom oder Glioblastoma multiforme mit einer jährlichen Inzidenz von 3/100.000 [31] und einem Anteil von 15% aller intrakraniellen Tumoren bzw. von 60-75% aller astrozytären Tumoren [63, 31]. Das Glioblastom ist makroskopisch und histopathologisch (Abb. 2a, b) durch flächige Nekrosen, Zellatypien, Zellpleomorphismus, eine hohen Mitoserate, mikrovaskuläre Proliferationen und Gefäßthrombosen gekennzeichnet. Es wächst diffus in das umliegende Hirngewebe [31, 68].

Bildmorphologisch sind maligne Gliome in der T1-gewichteten MRT iso- bis hypointens und in der T2-gewichteten MRT hyperintens. Nach Kontrastmittelgabe zeigen anaplastische Gliome eine partielle Anreicherung im Sinne einer Blut-Hirn-Schrankenstörung. Glioblastome sind häufig durch eine randständige, ringförmige Anreicherung des Kontrastmittels dargestellt. Es muss ggf. mit diffusionsgewichteten Sequenzen von einem Hirnabszess oder einem Hirninfarkt abgegrenzt werden (Abb. 3a, b).

Hinsichtlich Entstehung und genetischer Eigenschaften müssen grundsätzlich primäre Glioblastome, welche *de novo* entstehen, von sekundären Glioblastomen unterschieden werden, welche im Verlauf der Jahre aus diffusen Astrozytomen (WHO II°) und anaplastischen Astrozytomen (WHO III°) entstehen und häufiger in Patienten unter 45 Jahren diagnostiziert werden [51, 52].

Hinsichtlich genetischer Veränderungen ist bei primären als auch sekundären Glioblastomen ein Verlust des Chromosom 10q sehr häufig (70% respektive 63%) [51].

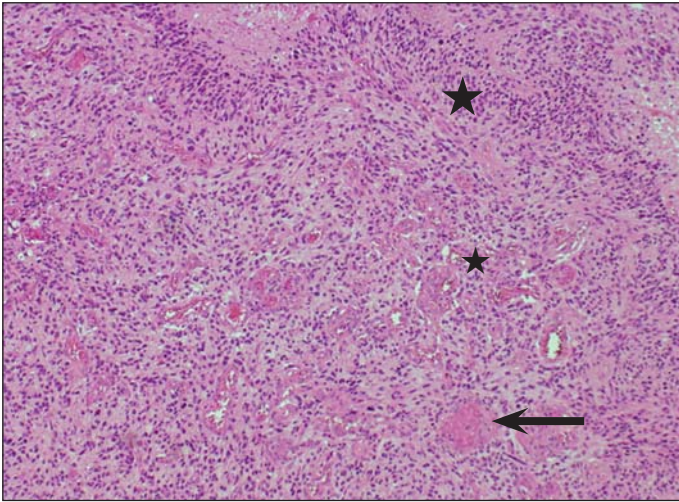


Abb. 2b: Darstellung (HE-Färbung, x 10) eines Glioblastoms mit charakteristischen Nekrosen (Pfeil), unmittelbar darunter außerdem Kapillarproliferate (Stern) mit Endothelhyperplasien (großer Stern). Einzelne Gefäße sind durch Fibrinthromben verschlossen (Abbildungen aus dem Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie und Neuropathologie des Universitätsklinikum des Saarlandes, Priv.-Doz. Dr. med. J. Y. Kim).

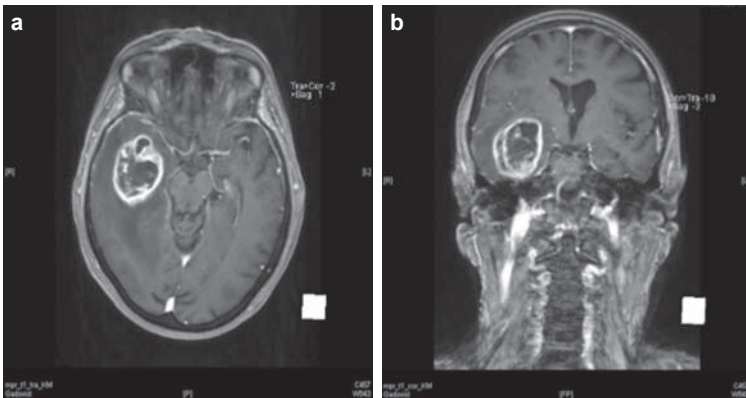


Abb. 3a, b: Darstellung eines Glioblastoms rechts temporal (axiale sowie koronare MRT-Aufnahmen mit T1-Sequenz und nach Kontrastmittelgabe) mit typischer girlandenförmiger Kontrastmittel-Anreicherung im Randbereich des Tumors (Klinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. W. Reith).

Weitere genetische Veränderungen sind bekannt und Gegenstand der aktuellen Forschung [38, 72, 74, 81]. Besondere Bedeutung für die Therapie hat hier die Identifikation des Gens für das DNA-Reparaturprotein O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) gewonnen, welches auf Chromosom 10q26 lokalisiert ist [14]. Bei Methylierung des MGMT-Gens ist der Promotor des Gens inaktiv, so dass eine durch MGMT induzierte Reparatur der Tumorzell-DNA verhindert wird. Bestimmte Chemotherapeutika, sog. Antialkylanzien, wirken ebenfalls auf DNA-Reparaturmechanismen von Tumorzellen und sind somit zytotoxisch und Apoptose-fördernd [14]. Bei Methylierung des MGMT-Promotors wird die zytotoxische Wirkung des Antialkylanz Temozolomid potenziert. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Glioblastomen besser auf das oral verabreichte Antialkylanz Temozolomid ansprechen, wenn eine Methylierung des MGMT-Promotors nachgewiesen wurde. Es wurde ein signifikant längeres Überleben dieser Patienten nachgewiesen (Abb. 4) [19, 21].

Aufgrund des hoch aggressiven und invasiven Wachstums überlebten auch Mitte des letzten Jahrzehnts trotz intensiver therapeutischer Bemühungen weniger als 20% der Patienten mit der Diagnose eines Glioblastoms das erste Jahr und weniger als 3% die

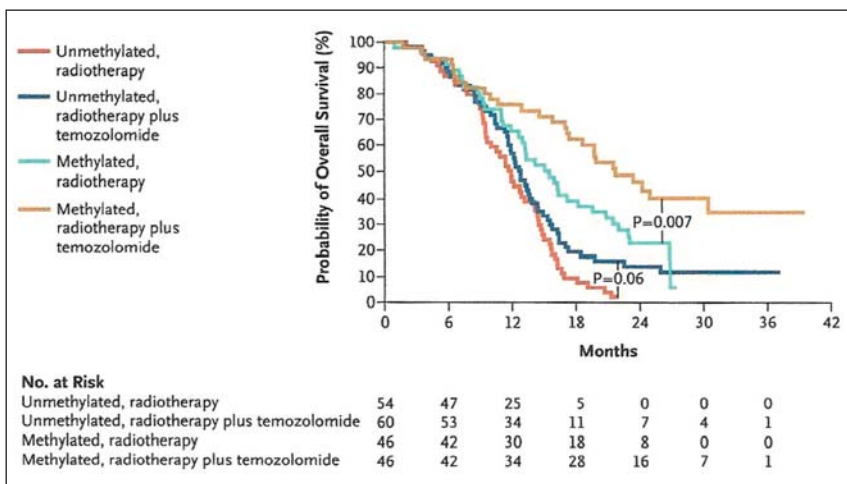


Abb. 4: Bei MGMT-Methylierung überlebten nach 12 Monaten 65% der Patienten nach erfolgter Strahlentherapie gegenüber 73% der Patienten nach erfolgter Strahlen- und Temozolomid-Therapie. Bei unmethyliertem MGMT-Promotor hingegen überlebten nach Strahlentherapie nur 46% der Patienten respektive 56% der Patienten nach Strahlen- und Temozolomid-Therapie. Nach 24 Monaten überlebten nach Strahlentherapie 17% gegenüber 34% der Patienten bei erfolgter Strahlen- und Temozolomid-Therapie und MGMT-Methylierung. Bei unmethyliertem MGMT-Promotor hingegen überlebten nach Strahlentherapie keiner der Patienten 24 Monate. Nach Strahlen- und Temozolomid-Therapie überlebten rund 12% der Patienten (Abbildung mit Genehmigung des NEJM: [19]).

ersten drei Jahre [52]. Zum aktuellen Zeitpunkt ist das Glioblastom auch unter multimodaler Therapie mit operativer Resektion, Chemotherapie und Bestrahlung nicht heilbar. Verschiedene klinische und experimentelle Ansätze werden seit Jahrzehnten intensiv erforscht. In den letzten Jahren wurden neuere Therapiemöglichkeiten inklusive immuntherapeutischer [22, 88] und chemotherapeutischer Verfahren [58, 86] entwickelt. Dennoch haben sich die Zeit des progressionsfreien Überlebens sowie die eigentliche Überlebenszeit unter Anwendung der multimodalen Therapie in den letzten Jahre nur um wenige Monate verbessert (Abb. 5) [9, 32, 43, 80, 85].

Die operative Tumoresektion stellt bei der überwiegenden Anzahl der Patienten den ersten Schritt in der Therapie des Glioblastoms dar. Direkt postoperativ hat sich in den letzten Jahren in Deutschland die simultane Radiochemotherapie bei Patienten mit einem Lebensalter von < 65 Jahren und einem Karnofsky-Index von mindestens 70 etabliert [34].

Autoren/Studie	Jahr	Behandlung	Mittlere Überlebenszeit
Stupp et al.	2005	OP + Bestrahlung + Temozolomid <i>gegenüber</i> OP + Bestrahlung	14,6 Monate 12,1 Monate
Brem et al.	1995	OP mit Gliadel <i>gegenüber</i> OP mit Placebo	7,8 Monate 5,8 Monate
Westphal et al.	2003	OP + Gliadel + Bestrahlung <i>gegenüber</i> OP + Placebo + Bestrahlung	13,9 Monate 11,6 Monate
Noel et al.	2012	OP + Gliadel + Bestrahlung + Stupp-Schema* <i>gegenüber</i> OP + Bestrahlung + Stupp-Schema	20,6 Monate 20,8 Monate
McGirt et al.	2009	OP + Gliadel + Bestrahlung + Stupp-Schema <i>gegenüber</i> OP + Gliadel + Bestrahlung	21,5 Monate 14 Monate
* 6 Monate Temozolomid-Chemotherapie oral in einer Dosierung von 150 mg/m ² Körperoberfläche/Tag und Zyklus [80].			

Abb. 5: Das Überleben von Patienten mit malignen Gliomen besserte sich in den letzten Jahren auch unter multimodaler Therapie nur um wenige Monate.

1.2 Operative Therapieverfahren

Bei neu diagnostizierten Glioblastomen wird – wenn möglich – eine operative Resektion durchgeführt. Anschließend erfolgen eine kombinierte Radio-Chemotherapie (60 Gy Gesamtdosis, Temozolomid-Chemotherapie 75 mg/m² Körperoberfläche) sowie eine Temozolomid-Monotherapie für 6 bis 12 Monate (150 mg je m² Körperoberfläche) nach Abschluss der Bestrahlung [80].

Die Bedeutung der chirurgischen Radikalität für die Prognose der Patienten wird international kontrovers diskutiert. Dennoch hat eine Vielzahl verschiedener Studien eine positive und signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Resektion, der Überlebenszeit und der Überlebensqualität nachgewiesen [1, 11, 29, 33, 42, 64, 66, 78, 79, 87] (Abb. 6). Aus diesem Grunde sollte die vollständige operative Resektion des soliden Tumoranteils das Ziel sein. Als solider Anteil des Tumors wird das Areal der Kontrastmittelaufnahme in der T1-gewichteten MRT-Aufnahme definiert [34]. Letztendlich muss jedoch bei jeder Tumoresektion die bestmögliche Radikalität gegenüber der bestmöglichen Sicherheit für den Patienten individuell abgewogen werden.

Autoren/Studie	Jahr	Anzahl Patienten	Besonderheiten
Simpson JR et al.	1993	645	keine
Devaux BC et al.	1993	263	davon 170 GBM, ansonsten WHO °III, Oligoastrozytome °III
Albert FK et al.	1994	60	frühes post-OP-MRT
Nitta & Sato	1995	101	keine
Barker et al.	1996	301	frühes post-OP-MRT
Scott et al.	1999	689	große retrospektive Studie
Keles et al.	1999	92	keine
Wirtz et al.	2000	97	intra-OP-MRT
Stummer et al.	2000	52	5-ALA
Lacroix et al.	2001	416	große retrospektive Studie
Laws et al.	2003	788	große retrospektive Studie
Stummer et al.	2006	322	5-ALA
Mehdorn et al.	2011	103	intra-OP-MRT, 75 GBM, 28 WHO °III

Abb. 6: Auswahl der klinischen Studien mit Nachweis einer signifikant verbesserten Prognose hinsichtlich verbesserter Überlebenszeit nach operativer Resektion von Glioblastomen. Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Resektion und der Überlebenszeit.

Durch die Einführung neuester apparativer Verfahren können heutzutage allerdings auch Hirntumoren im Bereich eloquenter Areale radikal mit akzeptablem Komplikationsrisiko operiert werden. Zu diesen Verfahren zählen insbesondere die Anwendung der Neuronavigation [40, 41, 60], die intraoperative Bildgebung mit CT oder MRT [33] oder Brain-Mapping-Techniken [70, 90].

Bezüglich des apparativen Vorgehens ist die Anwendung eines Operationsmikroskops zur optischen Vergrößerung sowie zur optimierten Ausleuchtung des Operations situs selbstverständlich. Moderne Mikroskope verfügen über eine Vielzahl von Zusatzfunktionen für die Dokumentation, für die Aufnahme bestimmter Operationssequenzen und für den Einsatz bestimmter Filter für die intraoperative Visualisierung von Tumorzellen mittels 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) [70, 77, 82]. Das 5-ALA wird von den Zellen mit einem schnelleren Porphyrinstoffwechsel in autofluoreszierendes Protoporphyrin IX umgewandelt. Im zentralen Nervensystem haben Tumorzellen – wie maligne Gliomzellen – einen schnelleren Stoffwechsel und metabolisieren das Protoporphyrin. Die Tumorzellen lassen sich unter einem modifizierten Operationsmikroskop mit einer Wellenlänge zwischen 375 und 440 nm darstellen und machen insbesondere im Bereich der Resektionsgrenzen eine radikalere Entfernung möglich [34].

Seit Ende der 1990er Jahre wendet die Arbeitsgruppe der Autoren die Technik der Wasserstrahldissektion zur Tumoraspiration und vor allem zur präzisen Trennung von Tumorgewebe und Hirnparenchym in der Hirnchirurgie an.

1.3 Operative Resektion mit dem Wasserstrahldissektor

Die Technik der Wasserstrahldissektion wird seit Jahrzehnten in der Industrie zur Trennung verschiedener Materialien eingesetzt [6, 28, 37]. Mit einem definierten Druck wird Wasser durch eine wenige μm durchmessende Düse gepresst. Dadurch entsteht ein hoch präziser Trennstrahl.

In der Medizin wurde diese Technik seit Beginn der 1980er Jahre erforscht und aufgrund der selektiven Trenneigenschaften zunehmend klinisch angewandt. Die Chirurgen Papachristou und Bartens setzten im Jahre 1982 die Wasserstrahldissektion in der Leberchirurgie ein und zeigten, dass Lebergewebe bei bestimmten Wasserdrücken selektiv unter Erhalt von Blutgefäßen und Gallengängen durchtrennt werden kann [55]. Es stellte sich heraus, dass die Wasserstrahldissektion im Vergleich zu herkömmlichen Operationstechniken eine exakte Trennung des Lebergewebes unter Reduktion des Blutverlustes erlaubt [3, 61]. Heutzutage ist die Wasserstrahltechnik in der Leberchirurgie weltweit etabliert [18, 23, 62] (Abb. 7a, b) und findet auch in anderen chirurgischen Disziplinen Anwendung [27, 30, 57, 83] (Abb. 8a, b).

Eine hoch präzise und dabei schonende Technik, welche die Dissektion von Hirngewebe und Gefäßen bzw. Hirngewebe und Tumorgewebe erlaubt, ist in der Neurochirurgie von zentraler Bedeutung. Die Arbeitsgruppe der Autoren begann 1998 mit der Untersuchung möglicher neurochirurgischer Anwendungsmöglichkeiten der Was-



Abb. 7a: Wasserstrahldissektor „Erbejet 2“ bestehend aus einer mobilen Einheit mit Generator, Absaugeinheit sowie mechanischer Pumpeinheit und angeschlossenem Handstück.

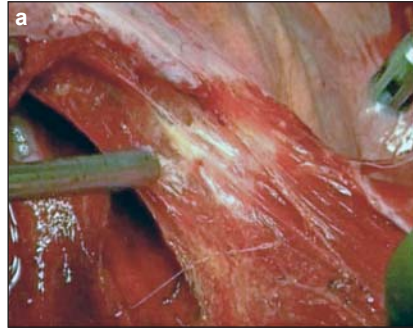


Abb. 8a, b: Sog. „Totale mesorektale Resektion“ mit Hilfe der Wasserstrahldissektion unter Schonung des autonomen Nervensystems im kleinen Beckens (a). Darstellung der Dissektion von Lebergewebe unter Schonung von Lebergefäßen und Gallengängen (b) (Quelle: ERBE Elektromedizin GmbH)



Abb. 7b: Das sterile Handstück, aus dessen Düse eine 120 µm dicker Strahl emittiert wird, und die Saugeinheit werden einmalig verwendet. In der Neurochirurgie wird das bajonettförmige Handstück verwendet (Abbildungen mit freundlicher Genehmigung Peter Pulkowski, Mainz).

serstrahldissektion. Zunächst wurden die Eigenschaften des Wasserstrahls und Gewebewiderstandes in Abhängigkeit von Handstück und Saugung experimentell untersucht [44-46, 59]. Es zeigte sich, dass ein nahezu linearer Zusammenhang von angewandtem Wasserdruck und resultierender Schnitttiefe im Hirngewebe mit sehr geringer Variabilität besteht (Abb. 9).

Es konnte nachgewiesen werden, dass das Hirnparenchym bis auf Zellkernniveau hochpräzise disseziert werden kann (Abb. 10). Zusätzlich konnte dargestellt werden, dass Hirngefäße bei gleichzeiti-

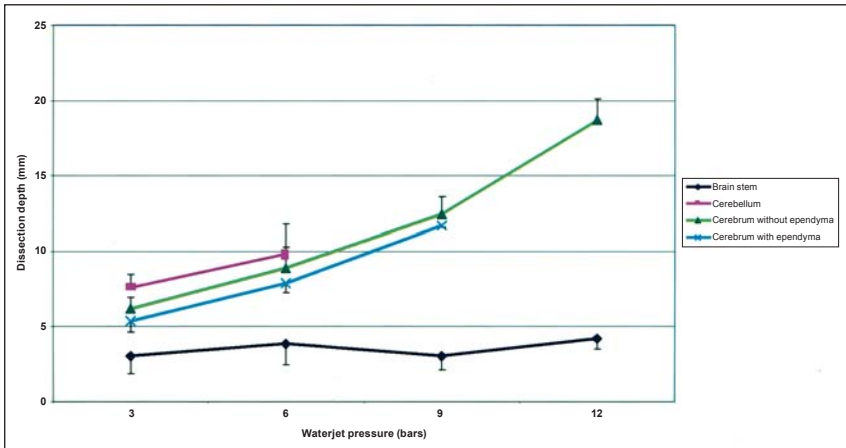


Abb. 9: Darstellung der Dissektionstiefe in Abhängigkeit der Druckstärke. Nachweis einer signifikanten Korrelation von Tiefe des Schnitts und angewandter Barstärke. Eine Ausnahme bildet der Hirnstamm – hier ist keine Korrelation von Schnitttiefe und Barstärke zu verzeichnen (Abbildung mit Genehmigung von Neurosurgery: [44]).

ger tiefer Durchtrennung von Hirngewebe bei Drücken unter 20 bar selektiv geschont werden können (Abb. 11 und 12) [44].

Experimentelle *In-vivo*-Studien zeigten, dass die Anwendung des Wasserstrahldis-sektors im Vergleich zu anderen chirurgischen Resektionstechniken wie dem Ultraschallaspirator mit einem geringeren postoperativen Hirnödem sowie einer Reduktion des Blutverlustes verbunden ist [44].

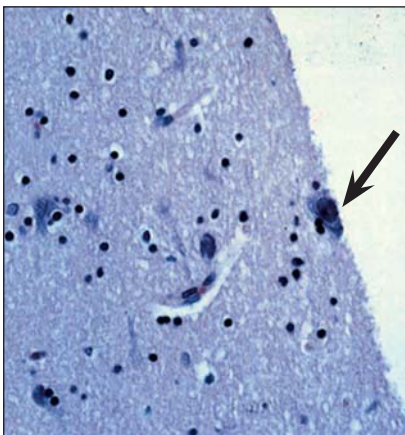


Abb. 10: Darstellung der präzisen Dissektionsgrenze auf Zellkernebene (Pfeil); HE-Färbung, 240-fache Vergrößerung (Abbildung mit Genehmigung von Neurosurgery: [44]).