

Aus dem Institut für Neuropathologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. W. Feiden

Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**CD 147-EXPRESSION IN HIRNTUMOREN
- EINE IMMUNHISTOCHEMISCHE STUDIE -**

D I S S E R T A T I O N

ZUR ERLANGUNG DES GRADES
EINES DOKTORS DER MEDIZIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2010

vorgelegt von
Benjamin Reinhold Theodor Olschewski
geboren am 21.06.1984
in Saarbrücken

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. W. Feiden
Univ.-Prof. Dr. R. M. Bohle

Prüfungsvorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. Meese

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Zusammenfassung	4
Summary	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung und Fragestellung	8
1.1 Einleitung.....	8
1.1.1 Tumorinvasion und Metastasierung	8
1.1.2 EMMPRIN (CD147) – ein multifunktionales Glykoprotein.....	8
1.1.3 EMMPRIN und Tumorwachstum.....	9
1.1.4 EMMPRIN im ZNS.....	11
1.2 Fragestellung.....	13
2. Material und Methode	14
2.1 Material.....	14
2.1.1 Auswahl des Materials	14
2.2 Immunhistochemische Methode	16
2.2.1 Prinzip der angewandten immunhistochemischen Methode.....	16
2.2.2 Hirngewebe ohne pathologische Veränderung.....	17
2.2.3 Positivkontrolle.....	17
2.2.4 Vorversuche.....	17
2.2.5a Färbeprotokoll Immunhistochemie CD 147	17
2.2.6 Auswertung.....	19
2.2.7 Verwendete Reagenzien.....	19
2.2.8 Statistische Tests.....	21
3. Ergebnisse	22
3.1 Low Grade Astrozytome (WHO II)	26
3.2 Anaplastische Astrozytome (WHO III).....	27
3.3 Glioblastome (WHO IV)	28
3.4 Low Grade Oligodendrogliome (WHO II)	29
3.5 Anaplastische Oligodendrogliome (WHO III).....	30
3.6 Oligoastrozytome (WHO II+III).....	31
3.7 Pilozytische Astrozytome (WHO I).....	31
3.8 Ependymome (WHO II+III)	32
3.9 Gangliogliome (WHO I+III).....	33
3.10 Medulloblastome (WHO IV)	35
3.11 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL).....	36
3.12 Metastasen	37
3.13 Akute disseminierte Enzephalomyelitiden (ADEM)	38
3.14 Hirngewebe ohne pathologische Veränderung	39
3a. Statistische Auswertung	42
4. Diskussion	48
5. Literatur	61
6. Tabellen	72
Dank	83
Lebenslauf	84

Zusammenfassung

Der Abbau Extrazellulärer Matrix (ECM) durch Matrix Metalloproteasen (MMPs) stellt einen entscheidenden Schritt in Gewebsumbau, Tumorinvasion und Metastasierung dar. Bei der Tumorinvasion sind nicht nur die Tumorzellen selbst, sondern auch Stromazellen - besonders Fibroblasten - verantwortlich für die Produktion von MMPs. CD147 (EMMPRIN) stimuliert die Expression von MMPs in Fibroblasten und Endothelzellen. CD 147-Expression konnte primär bei Tumorzellen unterschiedlicher Gewebsarten (Bronchial-, Mamma-, Blasen-Ovarial-, Hirntumoren und bei Lymphomen) nachgewiesen werden. Bisherige Studien zeigten, dass Astrozytome höherer Malignität eine ausgeprägtere CD-147-Tumorzellexpression aufwiesen als niedergradige Astrozytome. Am stärksten war sie im Glioblastom. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Kapillaren des normalen Hirngewebes sich als durchweg CD147-positiv darstellten - im Gegensatz zu veränderten Kapillaren in Tumoren hohen Malignitätsgrades, welche überwiegend kein CD147 exprimierten.

In der vorliegenden Studie wurde die EMMPRIN-Expression in Tumorzellen und Kapillaren an Hirntumorpräparaten untersucht. Hierzu wurden CD147-Immunhistochemien angefertigt.

In der Gruppe der Gliome zeigte sich hinsichtlich Tumorzellen und veränderter Kapillaren eine bestimmte Ordnung: Das Vorkommen CD147-positiver Tumorzellen sowie CD147-negativer veränderter Kapillaren stieg von den Low Grade Oligodendrogliomen über Low Grade Astrozytome, Anaplastische Oligodendrogliome und Anaplastische Astrozytome zu den Glioblastomen hin signifikant an. Das Vorkommen CD147-positiver normaler Kapillaren fiel von den Low Grade Oligodendrogliomen über die Low Grade Astrozytome und Anaplastischen Oligodendrogliome zu den Anaplastischen Astrozytomen hin signifikant ab.

Die in den Kategorien „CD147-positive Tumorzellen“ und „veränderte CD147-negative Kapillaren“ gefundene Reihenfolge gleicht der Rangordnung, die entsteht, wenn man die diffusen Gliome nach ihren in der Literatur beschriebenen Überlebensprognosen anordnet. Außerdem zählen viele der Tumorgruppen, welche in dieser Studie besonders häufig veränderte CD147-negative Kapillaren enthielten, zu der Gruppe intrazerebraler Raumforderungen, die in der bildgebenden Diagnostik Kontrastmittel aufnehmen - bei denen also mutmaßlich eine Störung der Bluthirnschrankenfunktion vorliegt.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass CD147 zum einen in der Progression maligner Hirntumoren verstärkt exprimiert wird und zum anderen durch seine Herunterregulierung in veränderten Tumorkapillaren auch eine Rolle beim Zusammenbruch der Bluthirnschrankenfunktion spielen könnte.

Summary

The degradation of extracellular matrix (ECM) by matrix metalloproteinases (MMPs) represents a crucial step in tissue remodeling, tumor invasion and metastasis. During tumor invasion both tumor cells and stroma cells, especially fibroblasts, are responsible for MMP production. CD147 (EMMPRIN) stimulates the MMP expression in fibroblasts and endothelial cells. CD147-expression was primarily detected in tumor cells of different tissue types (pulmonary, mammary, vesical, ovarian and brain tumors, lymphomas). As previous studies showed, astrocytomas of higher malignancy had a more distinctive tumor cell CD147 expression than astrocytomas of low grade. Glioblastomas as brain tumors with markedly worse clinical prognosis had the strongest CD147 expression. Furthermore, blood capillaries of normal brain tissue could be shown to be consistently CD147-positive contrary to altered capillaries in high-grade gliomas predominantly showing no CD147 expression.

In the present study EMMPRIN expression of tumor cells and capillaries was examined in brain tumor samples. Therefore, CD147 was investigated by immunohistochemistry.

Gliomas showed in respect to tumor cells and mutated capillaries a definite order: Appearance of CD147-positive tumor cells and CD147-negative altered capillaries increased significantly from low grade oligodendrogliomas over low grade astrocytomas, anaplastic oligodendrogliomas and anaplastic astrocytomas to glioblastomas. Appearance of CD147-positive normal capillaries decreased significantly from low grade oligodendrogliomas over low grade astrocytomas and anaplastic oligodendrogliomas to anaplastic astrocytomas.

The order found in the categories „CD147-positive tumor cells“ and „CD147-negative altered capillaries“ equals hierarchy generated by arranging diffuse gliomas after their survival rates described by literature. Furthermore in this study, many tumor groups showing CD147-negative altered capillaries belong to space occupying lesions with contrast-enhancement in imaging studies. This is probably a sign for a blood brain barrier function breakdown.

Respective to these results it is supposed that CD147 is involved in progression of malignant brain tumors. Furthermore, EMMPRIN could also play a role in blood brain barrier function breakdown by his downregulation in altered tumor capillaries.

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
A. dest.	Aqua destillata
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
Akt	Proteinkinase B (Serin-/Threoninkinase)
BAD	ionizing radiation responsive gene
Bp	Basenpaare
CD	Cluster of Differentiation
CDK	Cyclin-dependent kinase (Zellzyklusregulation)
CLA	Common Leucocyte Antigen
CT	Computertomographie
DAB	Diaminobenzidin
DANN	Desoxyribonukleinsäure
EAE	Experimentell-allergische Enzephalomyelitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECM	Extrazelluläre Matrix
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERBB2	Rezeptor-Tyrosinkinase HER-2/Neu
Erk	Extracellular signal-regulated Kinase
FAK	Focal adhesion kinase
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylen-Triamin-Penta-Essigsäure
HAS	Hyaluronsäuresynthetase
HRP	Horseradish (=Meerrettich) Peroxydase
IFN	Interferon
IL	Interleukin
Kb	Kilobasen
kDa	Kilodalton
LSAB	Labelled Streptavidin-Biotin
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MBP	Basisches Myelinprotein
MCT	monocarboxylate transporter
MDM-2	murine double (2) minute oncogene
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMP	Matrix Metalloproteasen
MRM	Marimastat
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MT-MMP	membrane-type matrix metalloproteinase
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
p19 ^{ARF}	Tumorsuppressorprotein p19 ^{ARF}
PBS	Phosphate-buffered Solution
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCV	Chemotherapie aus Procarbazin + Lomustin + Vincristin
PFS	Progression-free-survival
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
PTAH	Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin-Färbung

p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzniveau
PZNSL	Primäre ZNS-Lymphome
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms
Tab.	Tabelle
TCSF	Tumour Collagenase Stimulating Factor
TMZ	Temozolomid
TP53	Tumorsupressorprotein 53
TRS	Target Retrieval Solution
UTR	Untranslatierte Region
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

1.1.1 Tumorinvasion und Metastasierung

Im Prozess von Gewebsumbau, Tumorinvasion und Metastasierung stellt der Abbau extrazellulärer Matrix (ECM) durch Matrix Metalloproteasen (MMPs) einen entscheidenden Mechanismus dar (Biswas et al. 1987; Liotta et al. 1991). Es konnte hierbei nachgewiesen werden, dass bei der Tumorinvasion nicht nur die Tumorzellen selbst, sondern auch die peritumoralen Fibroblasten MMPs produzieren. Mehrere Studien berichten von relevanten Tumorzell-Fibroblasten-Interaktionen (Biswas et al. 1982; Dabbous et al. 1983; Goslen et al. 1985; Nabeshima et al. 1994; Himmelstein et al. 1994; Ito et al. 1995; Kurogi et al. 1996). Andere Autoren konnten zeigen, dass die häufigsten tumorassoziierten MMPs in vivo (Interstitial Collagenase (MMP-1), Stromelysin-1 (MMP-3), Stromelysin-3(MMP-11), Gelatinase-A (72 kDa Gelatinase, MMP-2)) in peritumoralen Fibroblasten stärker synthetisiert werden als in den Tumorzellen (Basset et al. 1990; Gray et al. 1992; Pyke et al. 1992; Poulsom et al. 1992; Poulsom et al. 1993; Majmudar et al. 1994a; Noel et al. 1994; Okada et al. 1995; Heppner et al. 1996; Polette et al. 1997). Außerdem wurde berichtet, dass die MMP-Produktion durch Fibroblasten das Tumorwachstum signifikant fördert (Itoh et al. 1998; Noel et al. 1998; Masson et al. 1998; Sameshima et al. 2000).

1.1.2 EMMPRIN (CD147) – ein multifunktionales Glykoprotein

Der „Extracellular Matrix Metalloprotease Inducer“

Biswas et al. untersuchten als erste ein Protein, das von Tumorzellen exprimiert wird und in Fibroblasten die MMP-Expression stimuliert (Biswas et al. 1982; Biswas et al. 1984; Ellis et al. 1989). Das Protein wurde ursprünglich als „tumour collagenase stimulating factor“ (TCSF) bezeichnet. Eine weitere Entdeckung war die Expression von TCSF in nicht-malignen Zellen (Yan et al. 2005). Schließlich konnte TCSF als 58 kDa schweres transmembranäres Glykoprotein identifiziert werden, welches zur Immunglobulin-Superfamilie gehört. Biswas et al. schufen für TCSF den neuen Namen EMMPRIN (Extracellular Matrix Metalloprotease Inducer) (Biswas et al. 1995).

Verschiedene Autoren untersuchten EMMPRIN zeitgleich in unterschiedlichen Spezies (Muramatsu et al. 2003), woraus viele unterschiedliche Namen (Basigin, Neurothelin, OX-47, gp42, CE9, 5A11, M6, HT7) für das gleiche Protein resultierten. EMMPRIN besitzt als Mitglied der Immunglobulin-Superfamilie Homologien zur β -Kette des MHC-II-Komplexes sowie zur variablen Region der Immunglobuline (Miyachi et al. 1990; Seulberger et al.

1990; Miyauchi et al. 1991; Fossum et al. 1991). Von Koch et al. wurde EMMPRIN als CD 147 klassifiziert (Koch et al. 1999).

Genlokus, Aufbau von EMMPRIN und dessen Bedeutung

Das EMMPRIN-Gen, welches 7,5 kb umfasst, befindet sich auf dem Chromosomenabschnitt 19p13.3 und enthält sieben Exons und sechs Introns (Guo et al. 1998; Miyauchi et al. 1995). Das EMMPRIN-Protein besitzt zwei extrazelluläre Immunglobulindomänen, eine Transmembranregion und eine zytoplasmatische Domäne. Für die Induktion der MMP-Expression in Fibroblasten durch EMMPRIN scheint vorrangig die N-terminale Ig-Domäne bedeutsam zu sein (Sun et al. 2001; Nabeshima et al. 2004). Man geht davon aus, dass EMMPRIN bei der Induktion von MMPs als Selbstrezeptor wirkt (Sun et al. 2001), indem es in der Plasmamembran Homo-Oligomere bildet (Yoshida et al. 2000). Die Unterbindung dieses Mechanismus führt zur Hemmung der MMP-Produktion und zu verminderter Tumorzellinvasion (Sun et al. 2001).

Abb. 1.1 zeigt eine schematische Darstellung des EMMPRIN-Proteins.

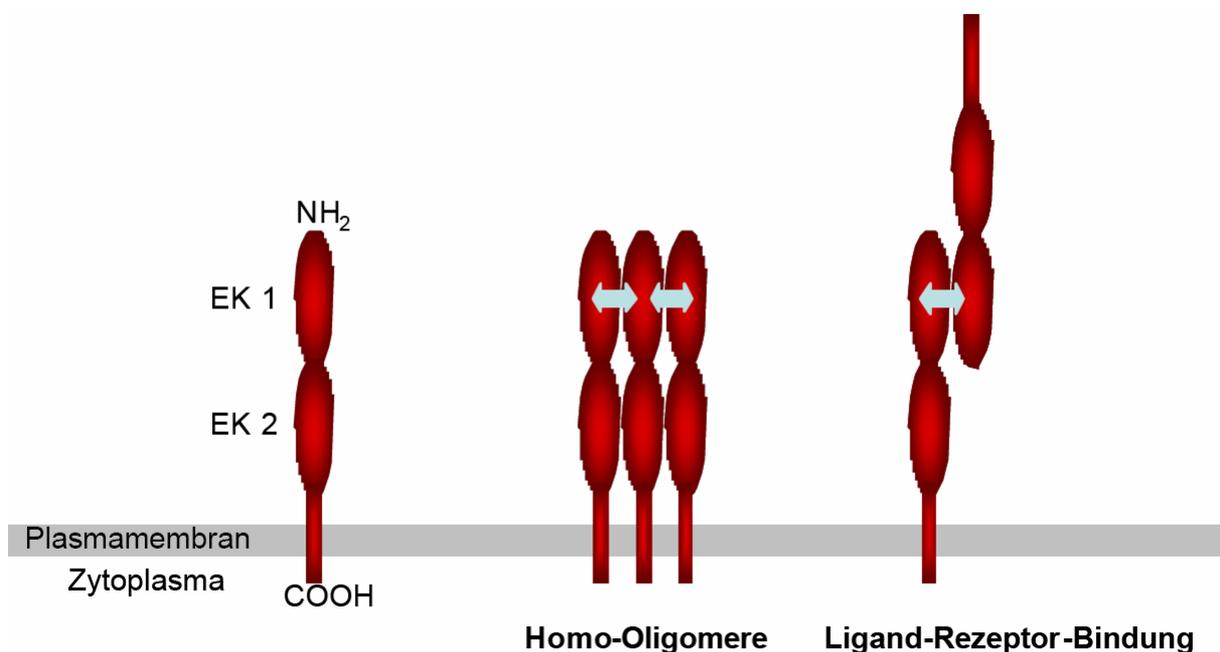


Abb. 1.1.: Schematische Darstellung des EMMPRIN-Proteins. Bildung von Homo-Oligomeren oder Ligand-Rezeptor-Bindungen über die N-terminale Ektodomäne (EK) (aus Reimers 2006).

Ferner konnte ein EMMPRIN-Mechanismus nachgewiesen werden, der mit den Integrinen $\alpha_3\beta_1$ und $\alpha_6\beta_1$ zusammenhängen scheint (Berditchevski et al. 1997). Außerdem besteht ein Bezug von EMMPRIN zu Caveolin (Tang et al. 2004a), einem Strukturprotein in den Caveola (Omega-förmige Einstülpungen der Zytoplasmamembran) (Anderson et al. 1998), bei dessen Überexpression die Oligomerisation von EMMPRIN und folglich die MMP-1-Expression gehemmt werden (Tang et al. 2004b). Caveolin könnte auf diese Art als Tumorsuppressor wirken (Williams et al. 2005).

Neben der Induktion der MMP-Expression in Fibroblasten regt EMMPRIN ebenfalls die aktive MMP-Bindung an die Tumorzelloberfläche an. Dies kann zusätzlich zum Abbau peritumorale Extrazellulärmatrix beitragen (Guo et al. 2000).

Pinin - ein im Zellkern lokalisiertes Protein - hemmt die EMMPRIN-Expression unter physiologischen Bedingungen (Shi et al. 2001). Shi et al. (2000) konnten außerdem nachweisen, dass Pinin in vielen Tumorzellen vermindert exprimiert wird.

1.1.3 EMMPRIN und Tumorwachstum

EMMPRIN in malignen Tumoren

Bisherige Studien an unterschiedlichen Tumorgeweben konnten die Expression verschiedener MMPs durch Fibroblasten in Tumoren der Mamma, des Kolons, der Lunge sowie der Haut nachweisen (Okada et al. 1995; Polette et al. 1997; Basset et al. 1993; Majmudar et al. 1994b). EMMPRIN wurde vorwiegend von Tumorzellen selbst exprimiert - gezeigt werden konnte dies an Lungen- (Polette et al. 1997), Mamma- (Polette et al. 1997), Blasen- (Muraoka et al. 1993), Ovarial- (Davidson et al. 2003) und Hirntumoren (Sameshima et al. 2000) sowie bei Lymphomen (Nabeshima et al. 2004). Daneben wird EMMPRIN auch in Fibroblasten und Endothelzellen exprimiert (Davidson et al. 2003; Dalber et al. 2000). Ein EMMPRIN-Rezeptor auf Fibroblasten, der zu verstärkter MMP-Expression führt, ist bislang nicht bekannt (Kataoka et al. 1993; Guo et al. 1997). Nachgewiesen werden konnte, dass die Bindung von EMMPRIN an ein anderes EMMPRIN-Protein eine verstärkte MMP-Expression in Tumorzellen induziert (Sun et al. 2001) - ein Mechanismus, der allerdings die hauptsächlich in peritumoralen Fibroblasten stattfindende MMP-Expression nicht erklären kann, da Fibroblasten selbst kaum EMMPRIN exprimieren (Muramatsu et al. 2003). Dennoch konnte nachgewiesen werden, dass in Fibroblasten stimulierenden Tumorzellen EMMPRIN wiederum verstärkt exprimiert wird (Tang et al. 2004c).

Signaltransduktion

In Tumorzellen scheint die hohe EMMPRIN-Expression eng mit der EGFR-Signaltransduktion verknüpft zu sein. EMMPRIN-, MMP-Expression und Tumorwachstum werden induziert durch Amphiregulin, welches Teil des EGFR-Signalwegs ist (Menashi et al. 2003).

Über die Signaltransduktionskaskade, die durch EMMPRIN angestoßen wird und schließlich zur vermehrten MMP-Produktion führt, ist wenig bekannt. Möglicherweise steht die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) p38 in Zusammenhang mit der Expression von MMP-1 (Lim et al. 1998). Die Aktivierung von 5-Lipoxygenase und Phospholipase A2 führt zu MMP-2-Expression (Taylor et al. 2002).

Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass EMMPRIN das Tumorzellwachstum außerhalb von Gewebeverband und extrazellulärer Matrix (ECM) induziert (Marieb et al. 2004). Ferner aktiviert EMMPRIN die Hyaluronsynthetase HAS 2 sowie die Hyaluronsäure-abhängige Phosphorylierung von Akt, Erk, BAD, FAK und ERBB2, allesamt Bestandteile von zellulären Überlebens-Signalwegen (Marieb et al. 2004; Ghatak et al. 2002; Ghatak et al. 2005). Hyaluronsäure, ein Hauptbestandteil des Bindegewebes, trägt zur Aufrechterhaltung des Gewebesturgors bei.

Außerdem konnte beobachtet werden, dass Tumorzellen mit „Multidrug Resistance“ im Rahmen einer Chemotherapie hohe EMMPRIN-Expressionsraten sowie starke MMP-1, MMP-2 u. MMP-9-Konzentrationen aufweisen (Yang et al. 2003).

1.1.4 EMMPRIN im ZNS

EMMPRIN in gesundem Hirngewebe und in Gliomen

Sameshima et al. (Sameshima et al. 2000) konnten EMMPRIN-Expression sowohl in gesundem Hirngewebe als auch in Gliomen nachweisen. Allerdings waren die Expressionsraten von EMMPRIN-mRNA und -Protein in Gliomgewebe signifikant höher als in Hirngewebe ohne pathologische Veränderung. Außerdem korrelierten sowohl die mRNA-Expressionsraten als auch die semiquantitative Analyse CD-147-positiver Tumorzellen in der Immunhistochemie mit dem Gliom-Malignitätsgrad. Dieser Befund wird von zwei weiteren Studien gestützt (Riethdorf et al. 2006; Gu et al. 2008). Gu et al. zeigten außerdem, dass Gliompatienten mit MMP2- und EMMPRIN-Expression eine schlechtere Überlebensrate aufwiesen als Patienten ohne MMP2- und EMMPRIN-Expression (Gu et al. 2008).

Außerdem zeigte die EMMPRIN-Lokalisation in Gliomen ein anderes Verteilungsmuster als im normalen Hirngewebe. So wurde EMMPRIN nur in Kapillarendothelien des normalen Hirngewebes nachgewiesen, wohingegen es in malignen Gliomen nur auf den Tumorzellen

vorhanden war. Das Gefäßendothel abnorm proliferierter Tumorkapillaren stellte sich EMMPRIN-negativ dar (Sameshima et al. 2000). Diese Erkenntnisse sprechen zum einen dafür, dass EMMPRIN mitverantwortlich für die Tumorprogression zu sein scheint. Auf der anderen Seite könnte es aber an den Kapillarendothelien des normalen Hirngewebes Aufgaben erfüllen, die zur Aufrechterhaltung einer intakten Blut-Hirn-Schranken-Funktion beitragen.

EMMPRIN und die Blut-Hirn-Schranke

Im Rahmen einer weiteren Studie (Sameshima et al. 2003) konnten Sameshima et al. zeigen, dass die EMMPRIN-Expression im Zusammenhang mit der Blut-Hirn-Schranken-Funktion steht. Die Blut-Hirn-Schranke kontrolliert einerseits den Stofftransport vom Blut ins Hirngewebe, andererseits verfügt sie über Mechanismen, die eine effektive Einfuhr der vom ZNS benötigten Substanzen erlauben (Ehrlich 1885; Goldmann 1913; Pardridge 1998; Schlosshauer et al. 1990). Diese Hauptfunktionen der Blut-Hirn-Schranke werden durch die Endothelzellen der Hirnkapillaren aufrechterhalten. In den Kapillarendothelzellen des ZNS findet man keine Pinozytosevesikel. Außerdem sorgen interzelluläre Tight Junctions für eine sehr enge Verbindung dieser Zellen (Goldstein et al. 1986). Um die Funktion der Blut-Hirn-Schranke klinisch zu demonstrieren, können bildgebende Verfahren wie das Computertomogramm (CT) und das Magnetresonanztomogramm (MRT) in Verbindung mit einem Kontrastmittel eingesetzt werden. In astrozytären Tumoren kann beobachtet werden, dass sich eine Kontrastmittelanreicherung umso stärker darstellt, je maligner der Tumor ist. Eine Ausnahme hierbei bilden die Pilozytischen Astrozytome, die zwar Kontrastmittel anreichern, aber eine klinisch günstige Prognose aufweisen. Das Kontrastmittel-Aufnahmeverhalten der übrigen Astrozytome wird darauf zurückgeführt, dass die im Grad-II-Astrozytom („low grade“) vorhandenen Kapillaren überwiegend noch dem normalen Endothel mit intakter Blut-Hirn-Schranke ähneln, während die Kapillaren in maligneren Tumoren fenestriert sind. Diese pathologischen Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke erlaubt es dem Kontrastmittel Gd-DTPA, in diese Gehirnläsionen zu diffundieren und sich dort anzureichern (Schmiedle et al. 1992). Sameshima et al. (2003) konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen EMMPRIN-Expression und der Blut-Hirn-Schranken-Funktion in Gliomen, Hirnmetastasen und Hirngewebe ohne pathologische Veränderung zeigen. EMMPRIN-Expression wurde in Kapillarendothelzellen von Regionen nichtneoplastischen oder neoplastischen Hirngewebes gefunden, welche im MRT kein Kontrastmittel aufnahmen. Hingegen hatten diejenigen Endothelzellen ihre EMMPRIN-Expression verloren, welche sich in Tumorarealen mit gezeigter Kontrastmittelanreicherung befanden. Dieses Erkenntnis legt eine enge Beziehung zwischen EMMPRIN-Expression und der Blut-Hirn-Schranken-Funktion nahe.

1.2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Expression von CD147 in intrazerebralen Tumoren zu untersuchen. Folgende Fragestellungen sollen hierbei untersucht werden:

1. Korreliert die CD147-Expression von Tumorzellen, normalen und hyperplastischen Kapillaren mit dem Grad der Tumor-Malignität?
2. Welches Ausmaß der CD147-Expression weisen normale Kapillaren, welches Ausmaß weisen hyperplastische Kapillaren auf?
3. Welche Tumorgruppen enthalten besonders häufig hyperplastische Kapillaren? Welche CD147-Expression weisen diese auf? Gehören diese Tumorgruppen mehrheitlich zu der Gruppe intracerebraler Raumforderungen, die in der bildgebenden Diagnostik Kontrastmittel aufnehmen - bei denen also eine Störung der Blut-Hirn-Schranken-Funktion vorliegt?

Die Untersuchung der genannten Fragestellungen soll in einer quantitativen Analyse erfolgen. Es sollen auch Tumorgruppen untersucht werden, über deren CD147-Expressionsprofil in der Literatur bisher nicht berichtet wurde. Bereits vorhandene Daten aus den Studien von Sameshima et al. 2000, Sameshima et al. 2003, Riethdorf et al. 2006 und Gu et al 2008 sollen mit den eigenen Untersuchungsergebnissen verglichen werden.

2. Material und Methode

2.1 Material

2.1.1 Auswahl des Materials

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Gewebe waren vom 17.01.1989 bis 21.09.2007 im Institut für Neuropathologie der Universität des Saarlandes eingegangen. Die Ermittlung geeigneter Präparate erfolgte mithilfe des EDV-Programms „pathopro“ (ifms, Institut für medizinische Software, Saarbrücken). Die Suchbegriffe waren „Gliom“, „Astrozytom“, „Oligodendrogliom“, „Glioblastom“, „Pilozytisches Astrozytom“, „Medulloblastom“, „Ependymom“, „Non-Hodgkin-Lymphom“, „ADEM“, „Metastase“ und „unauffälliger Hirnbefund“. Zusätzlich wurden während der Arbeit für diese Dissertation eingehende Präparate in die Studie eingeschlossen. Die im Rahmen der Befundstellung angefertigten HE-Färbungen dienten der Erfassung geeigneter Proben.

Die Gewebeproben waren in gepuffertem Formalin fixiert und im Vakuum-Tissue-Prozessor „VIP 2000“ (SAKURA, Tokyo) entwässert und in Paraffin eingebettet worden. Von den Paraffinblöcken standen 3-4 µm dicke Serienschnitte für die immunhistochemischen Färbungen zur Verfügung.

In die Analyse und statistische Auswertung gingen insgesamt 431 Gewebeproben ein, die in Tabelle 2.1.1 aufgeführt werden.

Gruppe	Gesamt
Low Grade Astrozytome (WHO II)	n = 48
Anaplastische Astrozytome (WHO III)	n = 24
Glioblastome (WHO IV)	n = 53
Low Grade Oligodendrogliome (WHO II)	n = 49
Anaplastische Oligodendrogliome (WHO III)	n = 40
Low Grade Oligoastrozytome (WHO II)	n = 27
Anaplastische Oligoastrozytome (WHO III)	n = 7
Pilozytische Astrozytome (WHO I)	n = 53
Ependymome (WHO II)	n = 11
Anaplastische Ependymome (WHO III)	n = 2
Gangliogliome (WHO I)	n = 16
Gangliogliome (WHO III)	n = 7
Medulloblastome (WHO IV)	n = 27
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	n = 10
Metastasen <ul style="list-style-type: none"> - 5 bei Mammakarzinom - 5 bei Adenokarzinom der Lunge - 2 bei kleinzelligem Bronchialkarzinom - 2 bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom - 1 bei kolorektalem Karzinom 	n = 15
Akute disseminierte Enzephalomyelitiden (ADEM)	n = 23
normales Hirngewebe	n = 19

Tab. 2.1.1.: Material

2.2 Immunhistochemische Methode

2.2.1 Prinzip der angewandten immunhistochemischen Methode

In der vorliegenden Studie wurde nach verschiedenen Vorversuchen die indirekte immunhistochemische Nachweismethode mit dem „EnVision“-System angewendet (Sabattini et al. 1998).

Bei dieser Methode bindet der spezifische monoklonale Primär-Antikörper gegen CD 147 (Maus IgG) an das im Gewebe vorhandene Antigen. Im Folgenden bindet der zweite Antikörper des Detektionssystems „EnVision“ (Ziege-Anti-Maus IgG) an den Primär-Antikörper. Der zweite Antikörper enthält ein Dextran-Polymer mit einer sehr großen Zahl von Meerrettich-Peroxidase-Molekülen (Abb. 2.1), so dass auch geringe Antigen-Mengen im Schnittpräparat mit großer Sensitivität dargestellt werden können.

In einem weiteren Schritt wird das Gewebe mit Diaminobenzidin (DAB) versetzt. Diese Substanz wird durch die an den zweiten Antikörper gebundenen Enzyme oxidiert und kommt im Präparat als stabiler brauner Farbniederschlag zur Darstellung. Danach erfolgt die Gegenfärbung der Zellkerne mit Hämalaun, um eine gute Orientierung im Schnittpräparat zu gewährleisten.

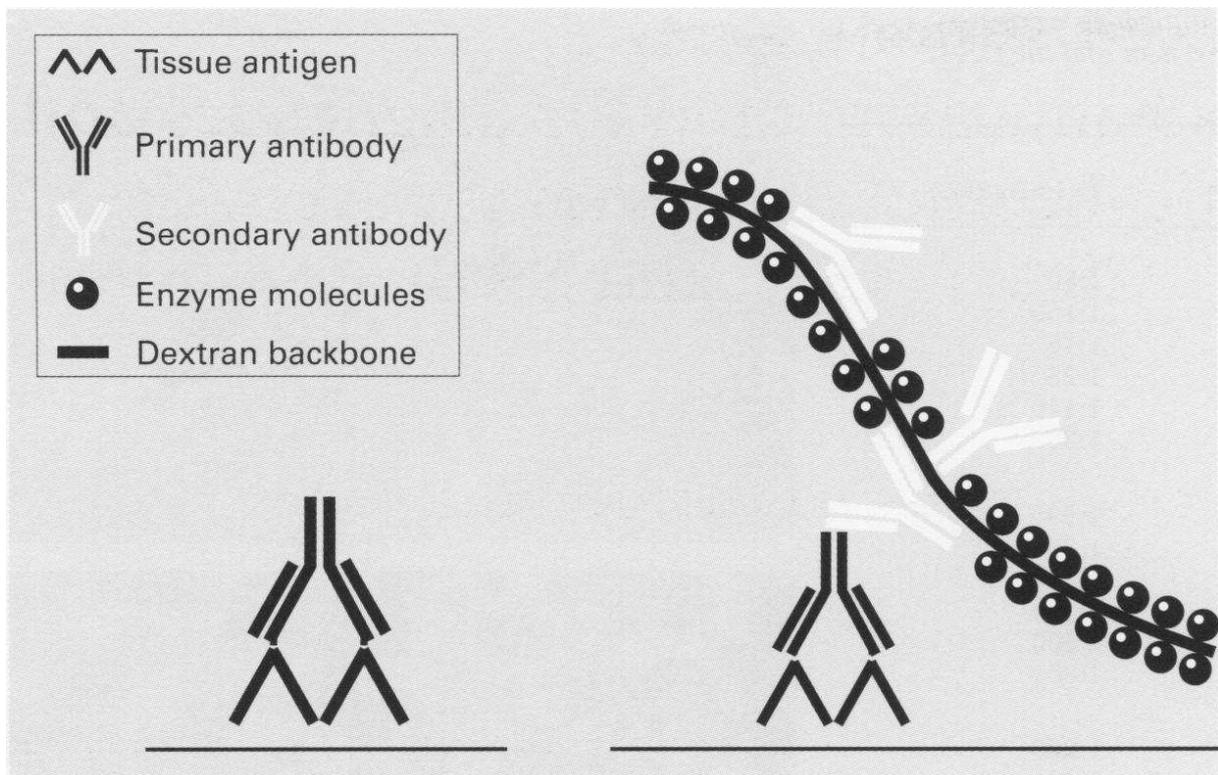


Abb. 2.1.: Das Envision System (aus Sabattini et al. 1998)

2.2.2 Hirngewebe ohne pathologische Veränderung

Neben der semiquantitativen Analyse der Hirntumoren wurden 19 Präparate aus Sektionsfällen mit unauffälligem Hirnbefund rein deskriptiv ausgewertet. Sie deckten verschiedene Hirnareale ab (siehe Ergebnisse). Die Kenntnis dieser physiologischen CD147-Expressionsmuster diente als Grundlage für die Interpretation der pathologischen Befunde.

2.2.3 Positivkontrolle

Als endogene Positivkontrolle dienten in jedem Präparat die im Normalgewebe des Tumorrandes mitdargestellten histomorphologisch normalen Hirnkapillaren. Diese stellen sich stets CD147-positiv dar (vgl. Sameshima et al. 2000, Sameshima et al. 2003). Waren diese nicht oder nur schwach diffus angefärbt, musste das Präparat als unspezifisch verworfen und erneut immunhistochemisch gefärbt werden.

2.2.4 Vorversuche

Ergebnisse, die mit der in der Immunhistochemie ebenfalls eingesetzten Peroxidase-Streptavidin-Biotin-Methode (LSAB: Labelled Streptavidin-Biotin) herbeigeführt wurden, waren ungenügend. Normale Hirnkapillaren wiesen nur eine schwache diffuse Färbung auf. In weiteren Versuchen zeigte sich schließlich, dass mit der Anwendung des „Envision“-Systems der CD147-Nachweis aussagekräftig gelang.

2.2.5 Färbeprotokoll Immunhistochemie CD 147

- Entparaffinisieren der Gewebeschnitte zunächst in warmem, im Anschluss in kaltem Xylol (insgesamt 5 Minuten)
- Bad in absteigend konzentrierten Ethanollösungen (100% - 95% - 70%)
- Spülen in destilliertem Wasser
- Herstellen einer verdünnten Wasserstoffperoxidlösung (7,5%). Bad der Schnitte (20 min) zur Blockierung der zelleigenen Peroxidase.
- Spülen in Wasser und destilliertem Wasser.
- Herstellen einer 1:10 verdünnter Pufferlösung: Target Retrieval Solution (TRS) (1) in destilliertem Wasser. Einlegen der Schnitte in die Lösung.

- Antigendemaskierung in der Mikrowelle 7 Minuten bei 700 Watt, danach 30 Minuten bei 250 Watt.
- Abkühlen der Schnitte in Wasser. Spülen in Wasser und destilliertem Wasser.
- Bad in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (2) (PBS-Puffer) zur Neutralisierung.
- Herstellen der Antikörperlösung, 1:50 verdünnt: Maus-Primärantikörper CD 147 (3) in Antikörper-Diluent mono (4).
- Inkubation mit der Antikörperlösung in feuchter Kammer für 30 Minuten bei 37°C.
- Spülen in Wasser und destilliertem Wasser.
- Bad in PBS-Puffer.
- Inkubation mit der Sekundärantikörperlösung EnVision (5) (anti-Maus) in feuchter Kammer für 30 Minuten bei Raumtemperatur.
- Spülen in Wasser.
- Herstellen der 3`3-Diaminobenzidin-Lösung (DAB), 1:50 verdünnt: 3`3-Diaminobenzidin (6) in DAB-Puffer (7).
- Inkubation 10 Minuten bei Raumtemperatur. Dabei Oxidation von DAB (Bildung eines braunen Farbniederschlags) unter Katalysation der an Envision gekoppelten Peroxidase.
- Spülen in Wasser. Bad in Kupfersulfat (30 Sekunden).
- Spülen in Wasser und destilliertem Wasser.
- Bad in Hämatoxylin (1 Minute), im Anschluss Spülen in destilliertem Wasser.
- Bad in Ammoniakwasser (10 Sekunden), im Anschluss Spülen in Wasser.
- Bad in ansteigend konzentrierten Ethanollösungen (50% - 75% - 100%).
- Xylol-Bad, Eindeckeln mit Deckglas.

2.2.6 Auswertung

Die Auswertung erfolgte am Durchlichtmikroskop. In den Tumorgruppen erfolgte sie getrennt nach den Aspekten „Tumorzellen“, „Normale Kapillaren“ und „Veränderte Kapillaren“. Erfasst wurde zum einen das bloße Vorhandensein normaler bzw. veränderter Kapillaren sowie die Anzahl CD147-positiver Tumorzellen, normaler und veränderter Kapillaren im Tumorgewebe. Da eine automatische histomorphometrische Analyse mithilfe eines Computerprogrammes bei CD147 nicht möglich ist, erfolgte die Erfassung der Anzahl CD147-positiver Tumorzellen, normaler und veränderter Kapillaren semiquantitativ wie folgt:

- **keine** positive Reaktion
- (+) **vereinzelt** Reaktion (überwiegend negative Reaktion)
- + **mäßige** Reaktion (positive neben negativen Reaktionen)
- ++ **mittelgradige** Reaktion (keine durchgehend positive Reaktion)
- +++ **durchgehend** positive Reaktion

Für die im Ergebnisteil durchgeführte statistische Analyse wurde zusätzlich ein vereinfachtes, objektives Ja/Nein - Schema gefunden. Für jeden Tumor war hierbei entscheidend, ob er CD147-positive Tumorzellen, CD147-positive normale Kapillaren bzw. CD147-negative veränderte Kapillaren enthält oder nicht.

2.2.7 Verwendete Reagenzien

1) Antigendemaskierung

Taget Retrieval Solution,

pH 6,1

10fach konzentriert

DAKO Code-Nr. S 1699

pH 9,9

Fertiglösung

DAKO Code-Nr. S 3307

2) Verdünnungs- und Waschpuffer

PBS, Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung

pH 7,0

DAKO Code-Nr. S 3024

3) Primäramtikörper

Monoklonal Maus Anti-Human
CD 147
Klon: AB1843
Novocastra Code-Nr. 149803
(NCL-CD147)

4) Antikörperverdünnungsmedium

Antikörper-Diluent-mono
Hintergrundreduzierendes Reagens
DAKO Code-Nr. S 3022

5) Detektionssystem

EnVision + HRP (=Meerrettichperoxidase). Ziege Anti-Maus
DAKO Code-Nr. K 4000

6) DAB Plus Substratlösung

2 Komponenten: 1. konzentrierte DAB-Lösung
 2. peroxidhaltiger Substratpuffer
DAKO Code-Nr. K 3468

7) Hämalun

Zubereitung: 950ml A. dest., 100g Kaliumaluminiumsulfat-Dodecahydrat $\geq 98\%$ ig (Carl Roth Code-Nr. P724.1), 50ml abs. Alkohol, 5g Hämatoxylin-Monohydrat (AppliChem Code-Nr. A38650025), 370mg Natriumjodat (Merck Code-Nr. B270025928), 4ml Eisessig.

2.2.8 Statistische Tests

Die Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0 für Windows. Zur Veranschaulichung der gefundenen Daten wurden Kreuztabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten erstellt und Balkendiagramme angefertigt.

Zur statistischen Signifikanzprüfung kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Bei Kreuztabellen mit 2x2 Zellen wurde die Kontinuitätskorrektur nach Yates vorgenommen, welche zu einem konservativeren Testergebnis führt. Waren die Testvoraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test, die in gängigen Statistiklehrbüchern beschrieben sind, nicht erfüllt, wurde der Fisher Exakt Test durchgeführt. Ein P-Wert $\leq 0,05$ wurde für beide Tests als signifikant erachtet.

Die Zusammenhangsstärke zweier Variablen wurde mit dem CramerV gemessen. Er kann Werte zwischen 0 (=keinerlei Zusammenhangsstärke) und 1 (=maximale Zusammenhangsstärke) annehmen und erlaubt Vergleiche zwischen verschiedenen Kreuztabellen.

3. Ergebnisse

Die immunhistochemischen Präparate jedes einzelnen Tumors wurden semiquantitativ ausgewertet - getrennt nach den Aspekten „Tumorzellen (T)“, „Normale Kapillaren (NK)“ und „Veränderte Kapillaren (VK)“ - jeweils wie folgt:

- **keine** positive Reaktion
- (+) **vereinzelt** Reaktion (überwiegend negative Reaktion)
- + **mäßige** Reaktion (positive neben negativen Reaktionen)
- ++ **mittelgradige** Reaktion (keine durchgehend positive Reaktion)
- +++ **durchgehend** positive Reaktion

Die Tabellen 3.1-3 zeigen eine Zusammenfassung der gefundenen Ergebnisse.

Tabelle 3.1 zeigt die CD147-Expression der Tumorzellen (T). Die Tumore, die als „T (+)“ und „T +“ beurteilt wurden, werden in der Tabelle und nachfolgender Auswertung als Gruppe „**geringe** Anzahl positiver T (Tumorzellen)“ zusammengefasst. In der Kategorie „**hohe** Anzahl positiver T“ werden die Tumoren aufgeführt, welche als „T ++“ und „T +++“ klassifiziert wurden. Für jede Tumorgruppe wird außerdem genannt, wieviele Tumoren der jeweiligen Gruppe CD147-positive Tumorzellen enthielten („positive T“) und wieviele nicht („T negativ“).

Tumorgruppe	T negativ	Geringe Anzahl positiver T (+) / +	Hohe Anzahl positiver T ++ / +++	Positive T	Gesamt
Low Grade Astrozytome (WHO II)	n = 26 54,2%	n = 22 45,8%	n = 0 0,0%	n = 22 45,8%	n = 48 100,0%
Anaplastische Astrozytome (WHO III)	n = 1 4,2%	n = 9 37,5%	n = 14 58,3%	n = 23 95,8%	n = 24 100,0%
Glioblastome (WHO IV)	n = 0 0,0%	n = 10 18,9%	n = 43 81,1%	n = 53 100,0%	n = 53 100,0%
Low Grade Oligodendrogliome (WHO II)	n = 47 95,9%	n = 2 4,1%	n = 0 0,0%	n = 2 4,1%	n = 49 100,0%
Anaplastische Oligodendrogliome (WHO III)	n = 16 40,0%	n = 24 60,0%	n = 0 0,0%	n = 24 60,0%	n = 40 100,0%
Oligoastrozytome (WHO II u. III)	n = 14 41,2%	n = 19 55,9%	n = 1 2,9%	n = 20 58,8%	n = 34 100,0%
Pilozytische Astrozytome (WHO I)	n = 49 92,5%	n = 4 7,5%	n = 0 0,0%	n = 4 7,5 %	n = 53 100,0%
Ependymome (WHO II u. III)	n = 1 7,7%	n = 0 0,0%	n = 12 92,3%	n = 12 92,3%	n = 13 100,0%
Gangliogliome (WHO I u. III)	n = 7 30,4%	n = 10 43,5%	n = 6 26,1%	n = 16 69,6	n = 23 100,0%
Medulloblastome (WHO IV)	n = 2 7,4%	n = 10 37,0%	n = 15 55,6%	n = 25 92,6%	n = 27 100,0
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	n = 3 30,0%	n = 6 60,0%	n = 1 10,0%	n = 7 70,0%	n = 10 100,0%
Metastasen	n = 0 0,0%	n = 11 73,3%	n = 4 26,7%	n = 15 100,0%	n = 15 100,0%

Tab 3.1.: Tumorzellen

Die Tabellen 3.2 und 3.3 zeigen das Kapillarprofil aller untersuchten Tumorgruppen. Die in den Färbungen mitdargestellten Hirnarteriolen waren durchgehend CD147-negativ. Die Gruppe „unauffälliges Hirngewebe“ entstand durch die semiquantitative Kapillaranalyse des am Rand der ADEM-Herde enthaltenen normalen Hirngewebes.

Tabelle 3.2 zeigt die absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten des Vorkommens von Tumoren mit CD147-positiven normalen Kapillaren für jede untersuchte Gruppe (Spalte „CD147-positiv normale Kapillaren vorhanden“). Ebenso sind die entsprechenden absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten von Tumoren ohne CD147-positiv normale Kapillaren für jede untersuchte Gruppe dargestellt (Spalte „Keine CD147-positiv normalen Kapillaren vorhanden“).

Tumorgruppe	CD147-positiv normale Kapillaren vorhanden	Keine CD147-positiv normalen Kapillaren vorhanden	n (Gruppe)
Low Grade Astrozytome (WHO II)	n = 45 93,8%	n = 3 6,2%	48
Anaplastische Astrozytome (WHO III)	n = 12 50,0%	n = 12 50,0%	24
Glioblastome (WHO IV)	n = 32 60,4%	n = 21 39,6%	53
Low Grade Oligodendrogliome (WHO II)	n = 48 98,0%	n = 1 2,0%	49
Anaplastische Oligodendrogliome (WHO III)	n = 31 77,5%	n = 9 22,5%	40
Oligoastrozytome (WHO II u. III)	n = 34 100,0%	n = 0 0,0%	34
Pilozytische Astrozytome (WHO I)	n = 34 64,2%	n = 19 35,8%	53
Ependymome (WHO II u. III)	n = 1 7,7%	n = 12 92,3%	13
Gangliogliome (WHO I u. III)	n = 17 73,9%	n = 6 26,1%	23
Medulloblastome (WHO IV)	n = 5 18,5%	n = 22 81,5%	27
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	n = 2 20,0%	n = 8 80,0%	10
Akute disseminierte Enzephalomyelitiden (ADEM)	n = 18 78,2%	n = 5 21,8%	23
Metastasen	n = 3 20,0%	n = 12 80,0%	15
unauffälliges Hirngewebe	n = 16 100,0%	n = 0 0,0%	16

Tab. 3.2.: CD147-positiv normale Kapillaren

Tabelle 3.3 zeigt die absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten des Vorkommens von Tumoren mit CD147-negativen veränderten Kapillaren für jede untersuchte Gruppe (Spalte „CD147-negative veränderte Kapillaren vorhanden“). Ebenso sind die entsprechenden absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten von Tumoren ohne CD147-negative veränderte Kapillaren für jede untersuchte Gruppe dargestellt (Spalte „Keine CD147-negativen veränderten Kapillaren vorhanden“).

Tumorgruppe	CD147-negative veränderte Kapillaren vorhanden	Keine CD147-negativen veränderten Kapillaren vorhanden	n (Gruppe)
Low Grade Astrozytome (WHO II)	n = 30 62,5%	n = 18 37,5%	48
Anaplastische Astrozytome (WHO III)	n = 19 79,2%	N = 5 20,8%	24
Glioblastome (WHO IV)	n = 53 100,0%	N = 0 0,0%	53
Low Grade Oligodendrogliome (WHO II)	n = 27 55,1%	N = 12 44,9%	49
Anaplastische Oligodendrogliome (WHO III)	n = 28 70,0%	N = 12 30,0%	40
Oligoastrozytome (WHO II u. III)	n = 27 79,4%	N = 7 20,6%	34
Pilozytische Astrozytome (WHO I)	n = 39 73,6%	N = 14 26,4%	53
Ependymome (WHO II u. III)	n = 12 92,3%	N = 1 7,7%	13
Gangliogliome (WHO I u. III)	n = 19 82,6%	N = 4 17,4%	23
Medulloblastome (WHO IV)	n = 27 100,0%	N = 0 0,0%	27
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	n = 10 100,0%	N = 0 0,0%	10
Akute disseminierte Enzephalomyelitiden (ADEM)	n = 13 56,5%	N = 10 43,5%	23
Metastasen	n = 14 93,3%	N = 1 6,7%	15
unauffälliges Hirngewebe	n = 0 0,0%	N = 16 100,0%	16

Tab. 3.3.: CD147-negative veränderte Kapillaren

3.1 Low Grade Astrozytome (WHO II) (n = 48)

In 54,2% (26) der Präparate waren die Tumorzellen CD147-negativ. 45,8% (12) der Low Grade Astrozytome wiesen eine geringe Anzahl CD147-positiver Tumorzellen auf.

93,8% (45) der Tumore enthielten histomorphologisch normale Kapillaren im Tumorareal, welche sich in allen Fällen CD147-positiv darstellten.

75% (36) der Astrozytome WHO II enthielten beginnend veränderte Kapillaren mit geschwollenen Endothelzellkernen, welche mehrheitlich (in 83,3% (30) der Fälle) CD147-negativ waren.

Abb. 3.1 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines Low Grade Astrozytoms.

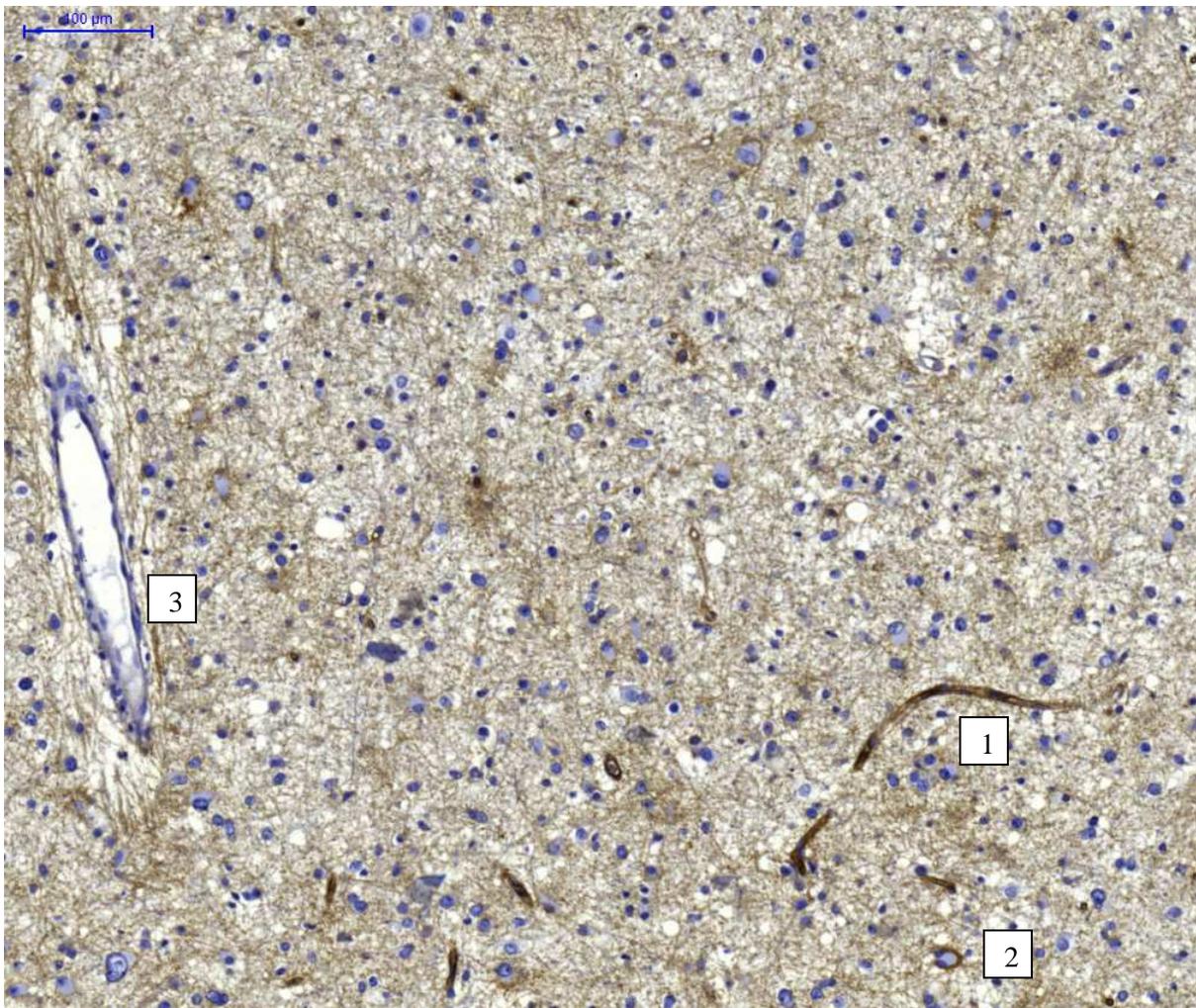


Abb. 3.1: Low Grade Astrozytom (10x): Wenige CD147-positive Tumorzellen (z.B. Ziffer 2). Die histomorphologisch intakten Kapillaren exprimieren durchgehend EMMPRIN (z.B. Ziffer 1). Am linken Bildrand mitdargestellt ist eine Arteriole (z.B. Ziffer 3). Die Arteriolen waren stets EMMPRIN-negativ.

3.2 Anaplastische Astrozytome (WHO III) (n = 24)

In nahezu allen anaplastischen Astrozytome (95,8% (23) der Fälle) konnten CD147-positive Tumorzellen nachgewiesen werden. In 37,5% (9) der Präparate war eine geringe Anzahl der Tumorzellen EMMPRIN-positiv, in 58,3% (14) der Fälle exprimierte eine hohe Anzahl Tumorzellen CD147.

50% (12) der Tumore enthielten histomorphologisch normale Kapillaren im Tumoreal, welche sich nahezu immer (in 91,7% (11) der Fälle) CD147-positiv darstellten.

Fast alle Astrozytome WHO III (95,8% (23) der Fälle) enthielten beginnend veränderte Kapillaren mit geschwollenen Endothelzellkernen, welche mehrheitlich (in 82,6% (19) der Fälle) CD147-negativ waren.

Abb. 3.2 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines Anaplastischen Astrozytoms.

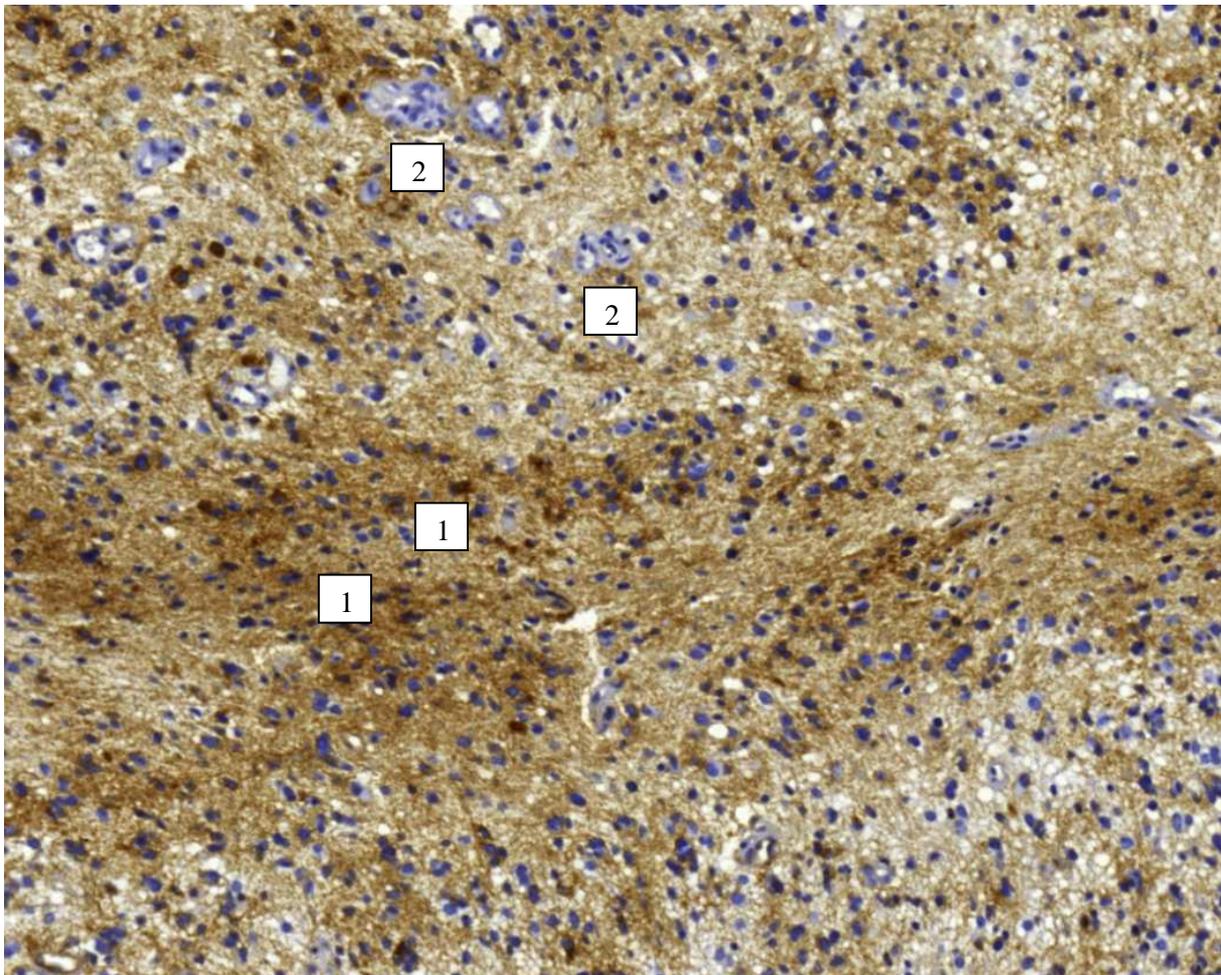


Abb. 3.2: Anaplastisches Astrozytom (10x): CD147-positive Tumorzellen (1) in hoher Antahl. CD147-negative beginnend veränderte Kapillaren (2).

3.3 Glioblastome (WHO IV) (n = 53)

Alle untersuchten Glioblastome enthielten CD147-positive Tumorzellen. In 18,9% (10) der Fälle war eine geringe Anzahl der Tumorzellen EMMPRIN-positiv, in 81,1% (43) der Fälle exprimierte eine hohe Anzahl Tumorzellen CD147.

Alle Glioblastome enthielten histomorphologisch veränderte Kapillaren, welche sich durchgehend CD147-negativ darstellten.

Abb. 3.3 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines Glioblastoms.

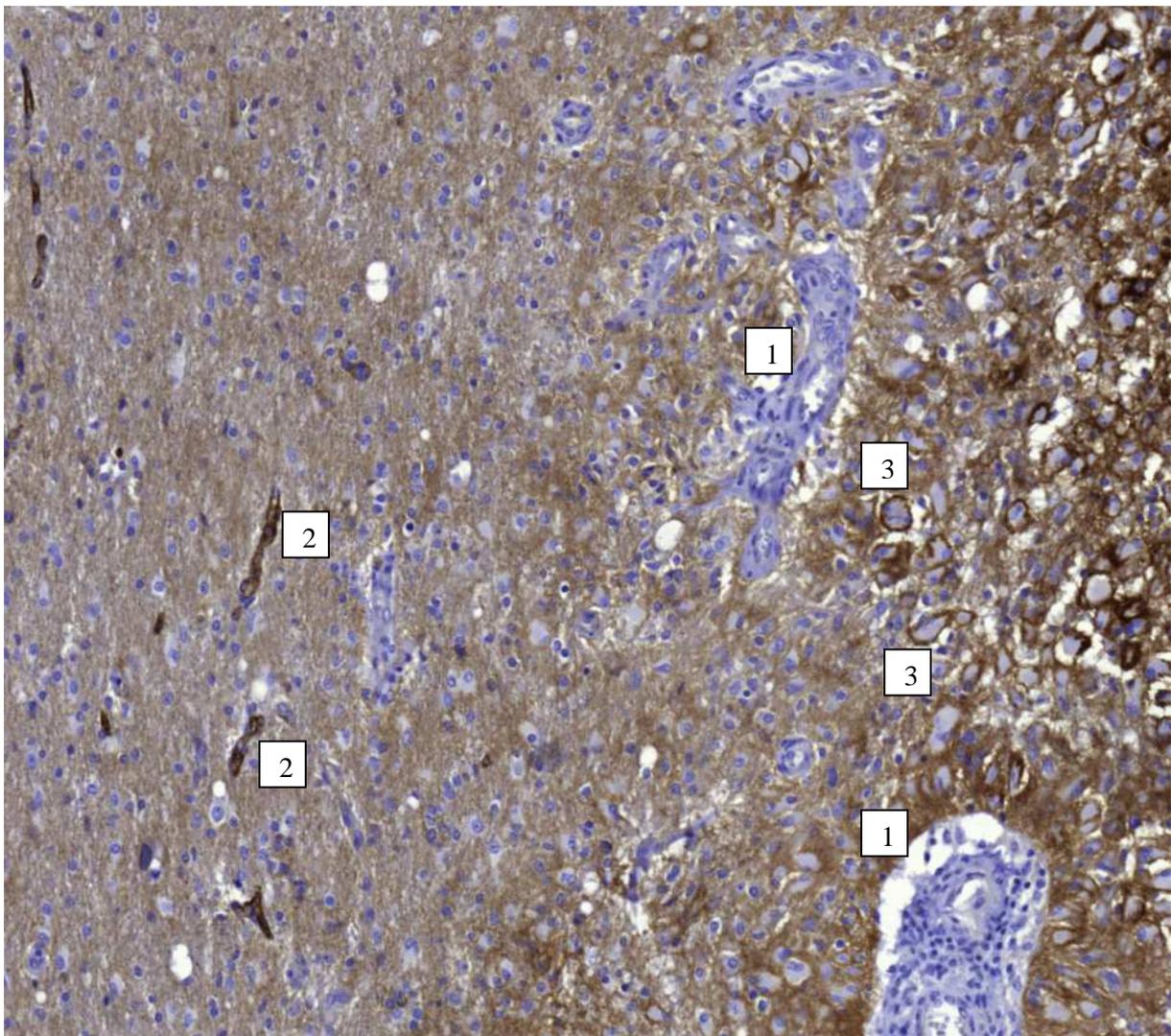


Abb. 3.3: Glioblastom (20x): CD147-negative hyperplastische Kapillaren (1), Tumorrand mit CD147-positiven normalen Kapillaren (2), hohe Anzahl CD147-positiver Tumorzellen (3).

3.4 Low Grade Oligodendrogliome (WHO II) (n = 49)

In fast allen Low Grade Oligodendrogliomen (95,9% (47) der Fälle) waren die Tumorzellen CD147-negativ.

Ebenso enthielten nahezu alle Tumore (98,0% (48) der Fälle) histomorphologisch zarte, dünnwandige Gefäße mit oftmals Ypsilonförmiger Konfiguration, welche durchweg CD147-positiv waren.

Abb. 3.4 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines Low Grade Oligodendroglioms.

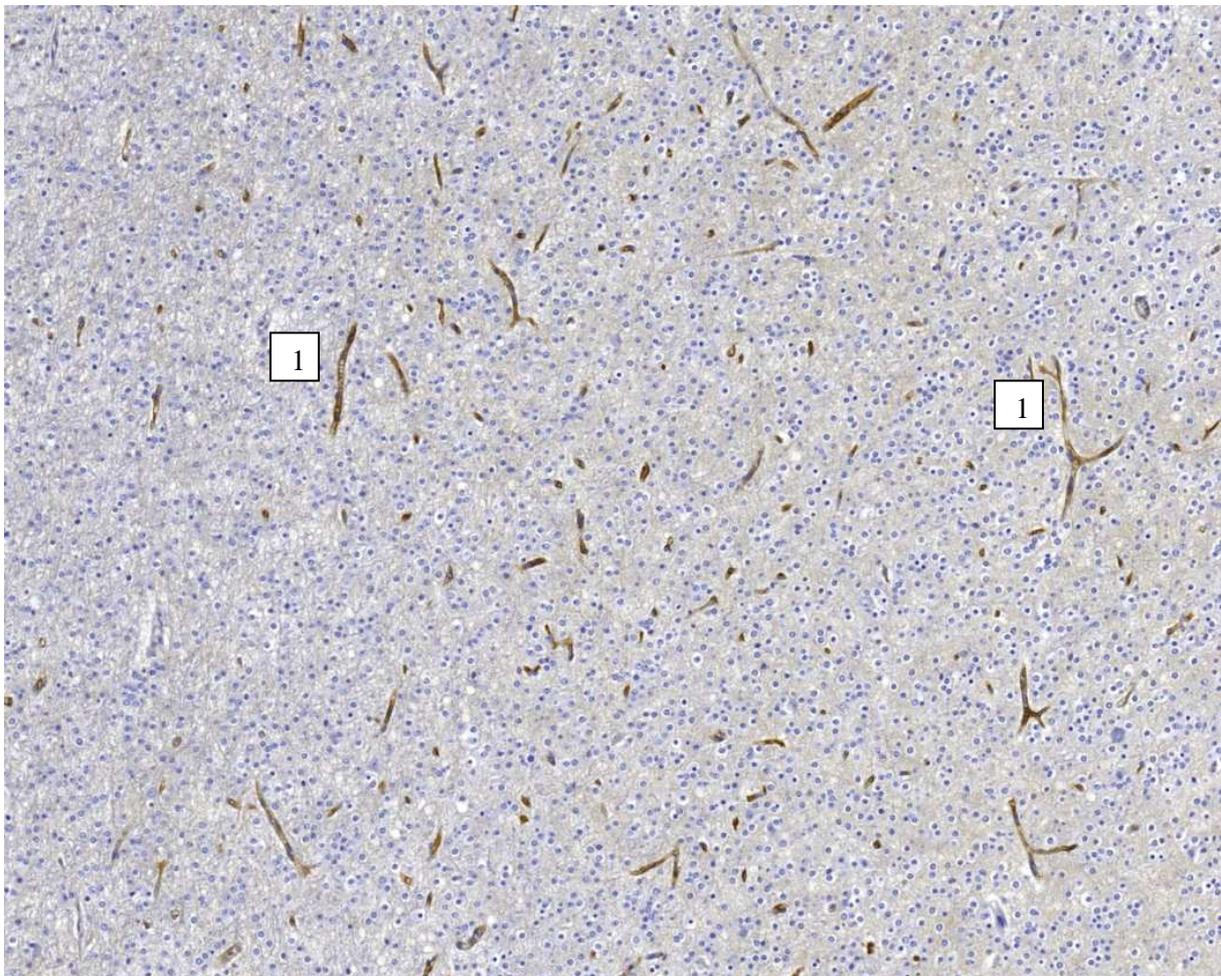


Abb. 3.4: Low Grade Oligodendrogliom (10x): CD147-positive, dünnwandige Kapillaren, oft ypsilonförmig (1). Tumorzellen durchgehend CD147-negativ.

3.5 Anaplastische Oligodendroglione (WHO III) (n= 40)

In 40,0% (16) der Präparate waren die Tumorzellen CD147-negativ. 60,0% (24) der anaplastischen Oligodendroglione wiesen eine geringe Anzahl CD147-positiver Tumorzellen auf.

77,5% (31) der Tumore enthielten histomorphologisch normale Kapillaren im Tumoreal, welche sich nahezu immer (96,8% (30) der Fälle) CD147-positiv darstellten.

85,0% (34) der Oligodendroglione WHO III enthielten veränderte Kapillaren mit Endothelzellhyperplasien sowie Kapillarproliferaten, welche mehrheitlich (in 82,3% (28) der Fälle) CD147-negativ waren.

Abb. 3.5 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines anaplastischen Oligodendroglions.

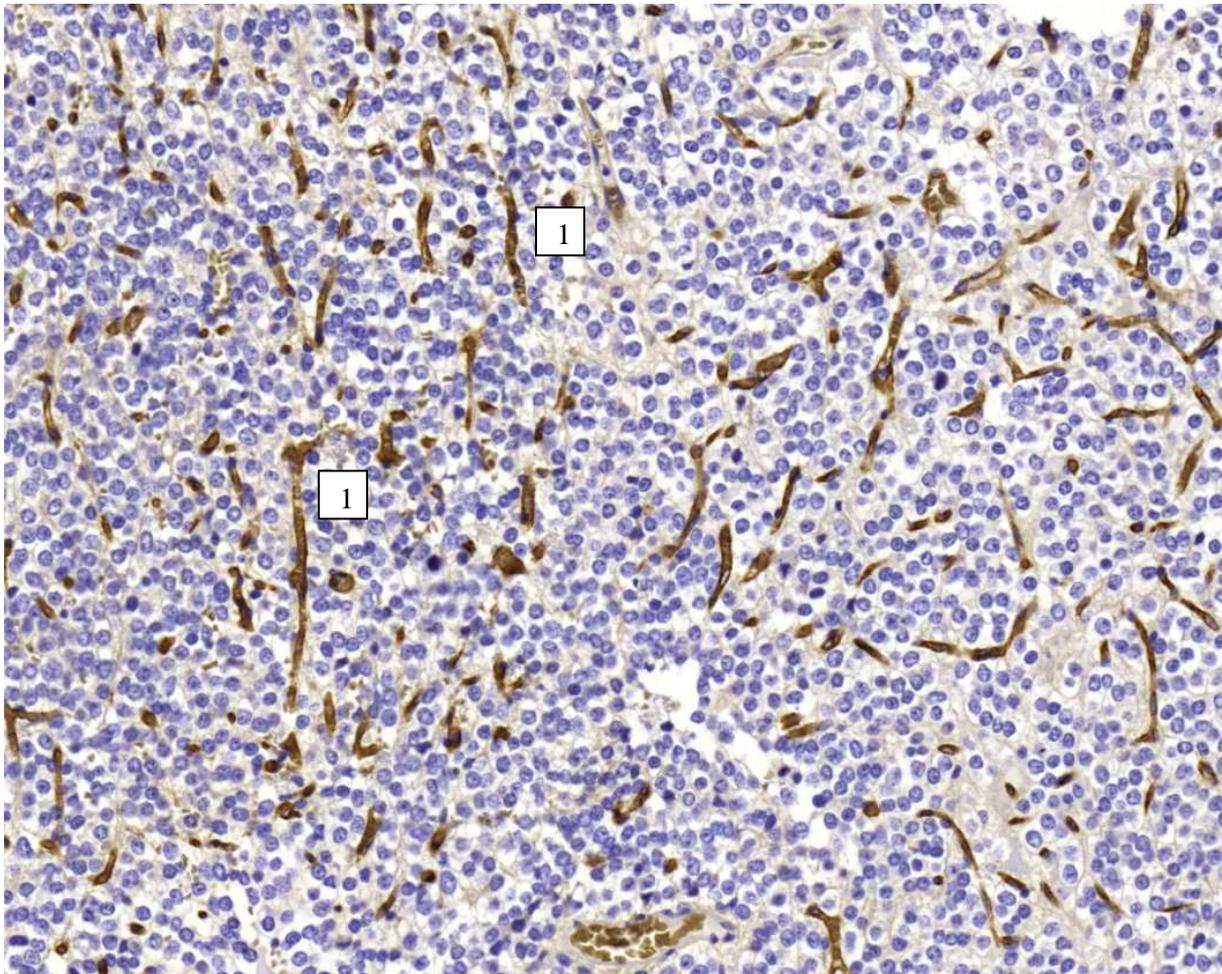


Abb. 3.5: Anaplastisches Oligodendroglion (20x): CD147-positive zartwandige Kapillaren (1). Auffallend ist die hohe Kapillardichte.

3.6 Oligoastrozytome (WHO II+III) (n= 34)

In 41,2% (14) der Präparate waren die Tumorzellen CD147-negativ. 55,9% (19) der Oligoastrozytome wiesen eine geringe Anzahl CD147-positiver Tumorzellen auf.

Alle Tumore enthielten histomorphologisch normale Kapillaren im Tumorareal, welche durchgehend CD147-positiv waren.

85,3% (29) der Oligoastrozytome enthielten veränderte Kapillaren, welche nahezu immer (in 93,1% (27) der Fälle) CD147-negativ waren.

Bzgl. des Auftretens CD147-positiver Tumorzellen ergaben sich innerhalb der Gruppe der Oligoastrozytome zwischen WHO II (n=27)- und WHO III (n=7)- Tumoren erwähnenswerte Unterschiede. Während 48,1% (13) der WHO II - Tumoren tumorzellnegativ waren, stellte sich lediglich ein Oligoastrozytom WHO III als solches dar. 85,7% (6) der anaplastischen Oligoastrozytome wiesen hingegen CD147-positive Tumorzellen auf - hiervon ein Fall mit durchgehend positiver Reaktion („+++“). In 51,8% (14) der Low Grade Oligoastrozytome zeigten sich EMMPRIN-positive Tumorzellen - stets in geringer Anzahl.

3.7 Pilozytische Astrozytome (WHO I) (n = 53)

In 92,5% (49) der Fälle waren die Tumorzellen CD147-negativ. Vier (7,5%) Pilozytische Astrozytome wiesen eine geringe Anzahl CD147-positiver Tumorzellen auf.

64,2% (34) der Tumore enthielten histomorphologisch normale Kapillaren im Tumorareal, welche nahezu immer (97,1% (33) der Fälle) CD147-positiv waren.

Fast alle Pilozytischen Astrozytome (94,3% (50) der Fälle) enthielten veränderte Kapillaren, welche mehrheitlich (in 78,0% (39) der Fälle) CD147-negativ waren.

Abb. 3.7 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines Pilozytischen Astrozytoms.

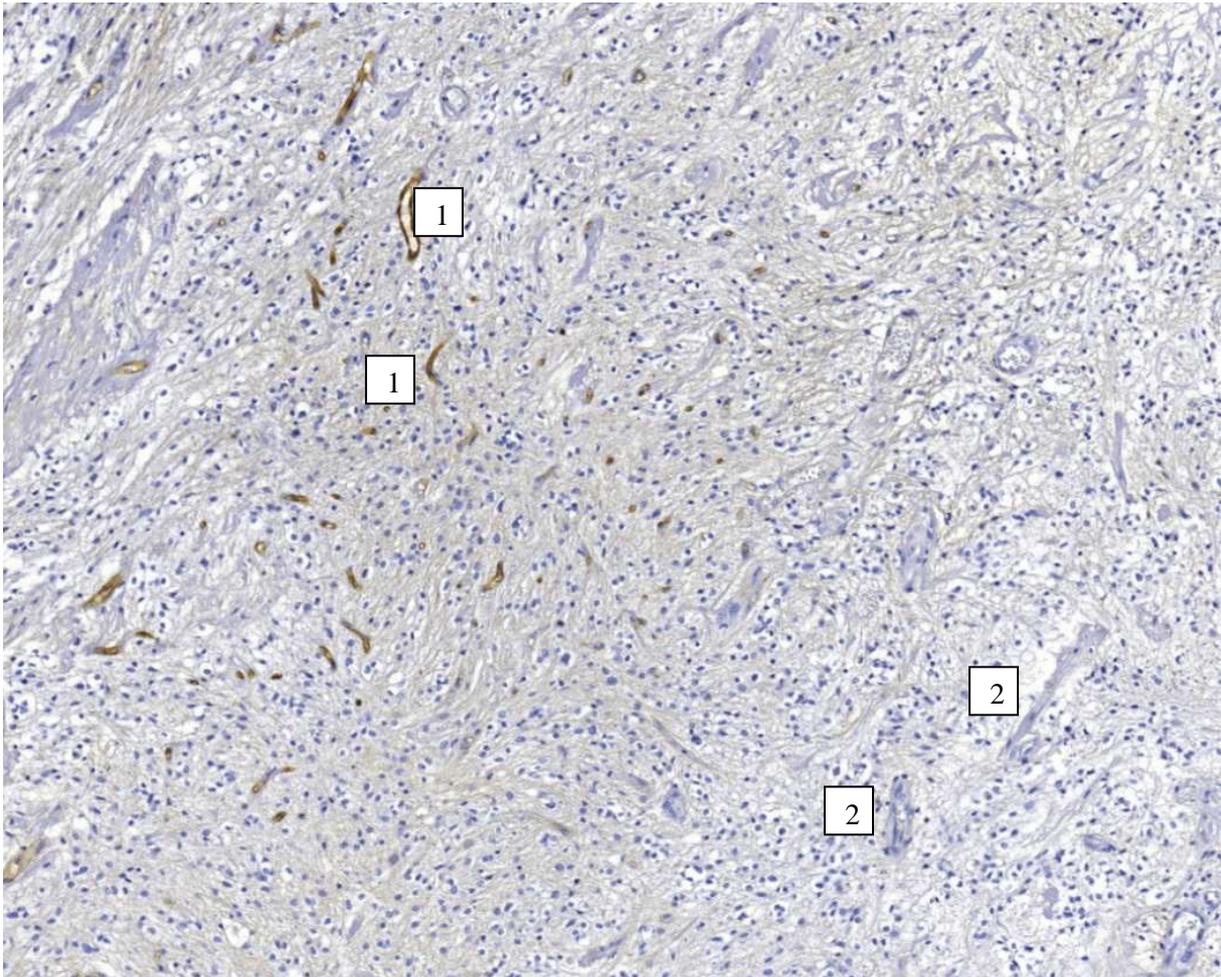


Abb. 3.7: Pilozytisches Astrozytom (10x): Tumorzellen negativ, CD147-positive normale Kapillaren (1), Kapillaren mit hyperplastischem Endothel CD147-negativ (2).

3.8 Ependymome (WHO II+III) (n = 13)

In 92,3% (12) und somit fast allen Präparaten waren ein hohe Anzahl der Tumorzellen CD147-positiv.

Abb. 3.8 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines Ependymoms.

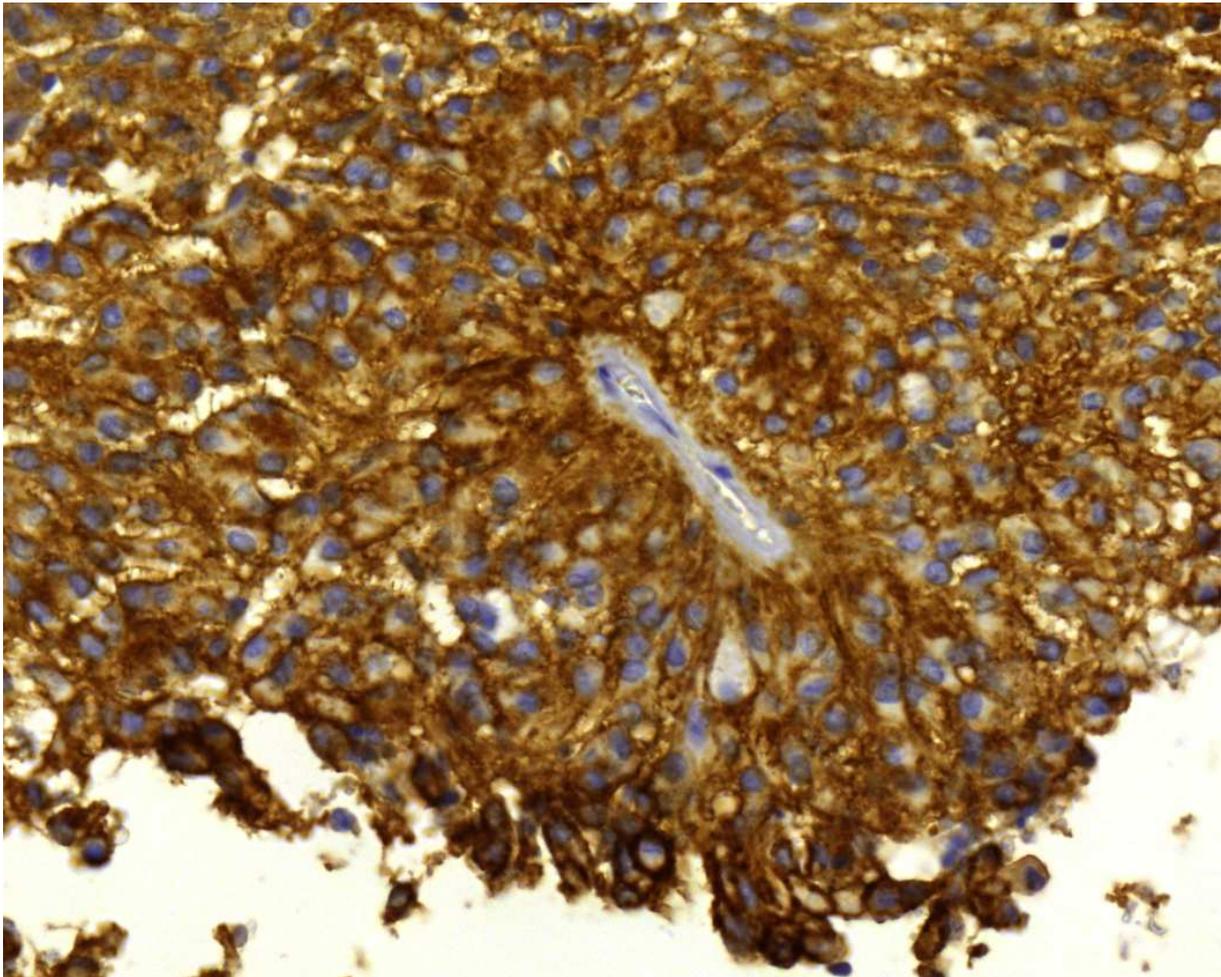


Abb. 3.8: Ependymom (20x): durchgehende CD147-Expression in den Tumorzellen, negative veränderte Kapillare (Bildmitte).

3.9 Gangliogliome (WHO I+III) (n = 23)

In 30,4% (7) der Präparate waren die Tumorzellen CD147-negativ. 43,5% (10) der Gangliogliome wiesen eine geringe Anzahl CD147-positiver Tumorzellen auf. In 26,1% (6) der Fälle exprimierte eine hohe Anzahl Tumorzellen CD147.

73,9% (17) der Gangliogliome enthielten histomorphologisch normale Kapillaren, welche sich in allen Fällen CD147-positiv darstellten.

Fast alle Gangliogliome (91,3% (21) der Fälle) enthielten veränderte Kapillaren, welche nahezu immer (in 90,5% (19) der Fälle) CD147-negativ waren.

In der Gruppe der Gangliogliome zeigten sich zwischen WHO I (n=16)- und WHO III (n=7)- Tumoren erwähnenswerte Unterschiede. Alle anaplastischen Gangliogliome (WHO III) enthielten CD147-positive Tumorzellen. Hingegen waren 43,75% (7) der Gangliogliome

WHO I tumorzellnegativ. In keinem WHO I-Tumor fand sich eine hohe Anzahl CD147-positiver Tumorzellen, während dies in sechs der sieben anaplastischen Gangliogliome der Fall war.

Außerdem enthielten mehr Gangliogliome WHO I (81,25% (13) der Fälle) histomorphologisch normale CD147-positive Kapillaren als anaplastische Gangliogliome (57,1% (4) der Fälle).

Abb. 3.9 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines Ganglioglioms.

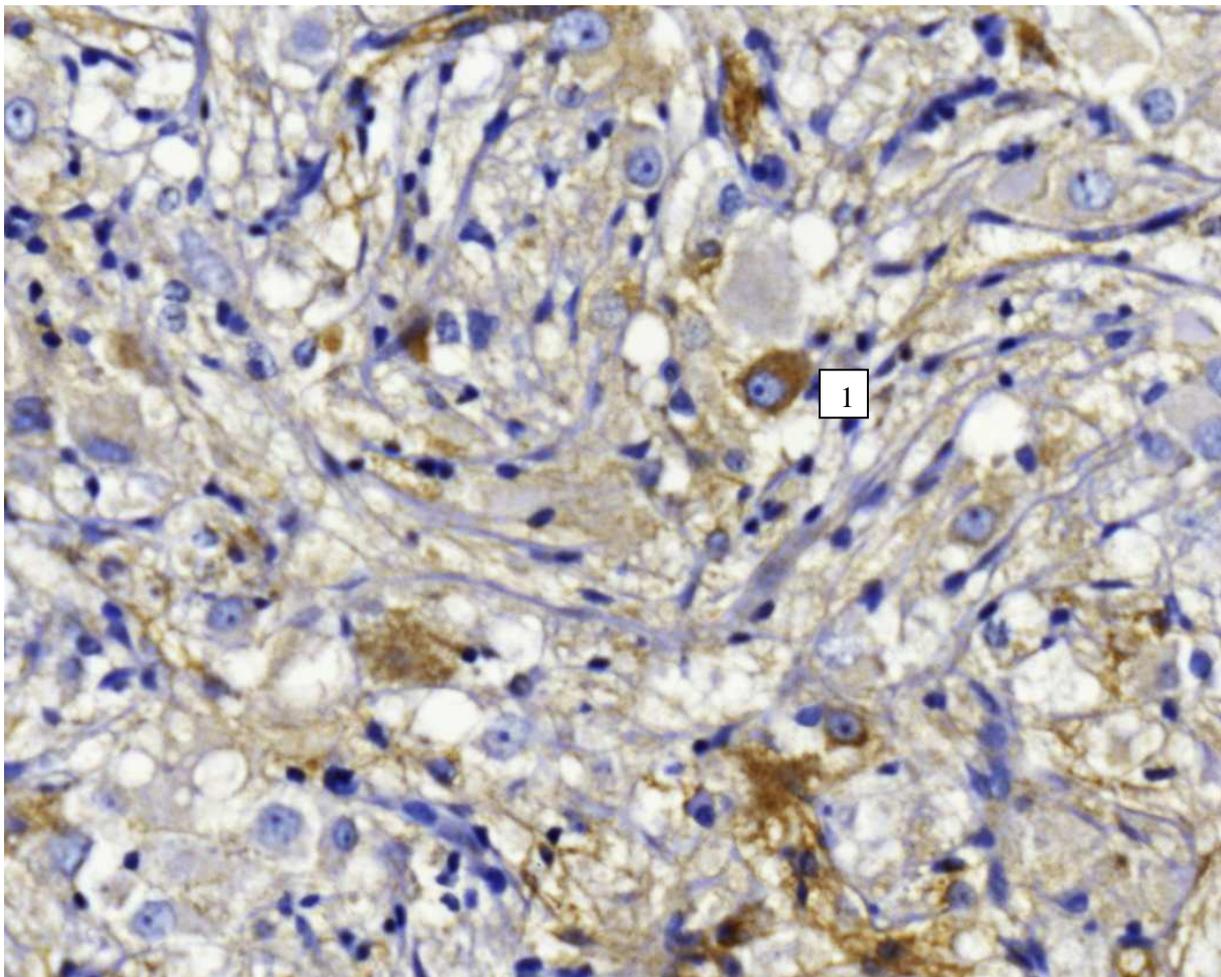


Abb. 3.9: Gangliogliom (20x): Positive ganglioid Tumorzelle (1).

3.10 Medulloblastome (WHO IV) (n = 27)

In fast allen Präparaten (92,6% (25) der Fälle) waren CD147-positive Tumorzellen vorhanden. In 37,0% (10) der Medulloblastome war eine geringe Anzahl Tumorzellen CD147-positiv, in 55,6% (15) der Fälle exprimierte eine hohe Anzahl Tumorzellen EMMPRIN.

Alle untersuchten Medulloblastome wiesen veränderte tumoreigene Kapillaren auf, welche durchgehend CD147-negativ waren.

Abb. 3.10 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines Medulloblastoms.

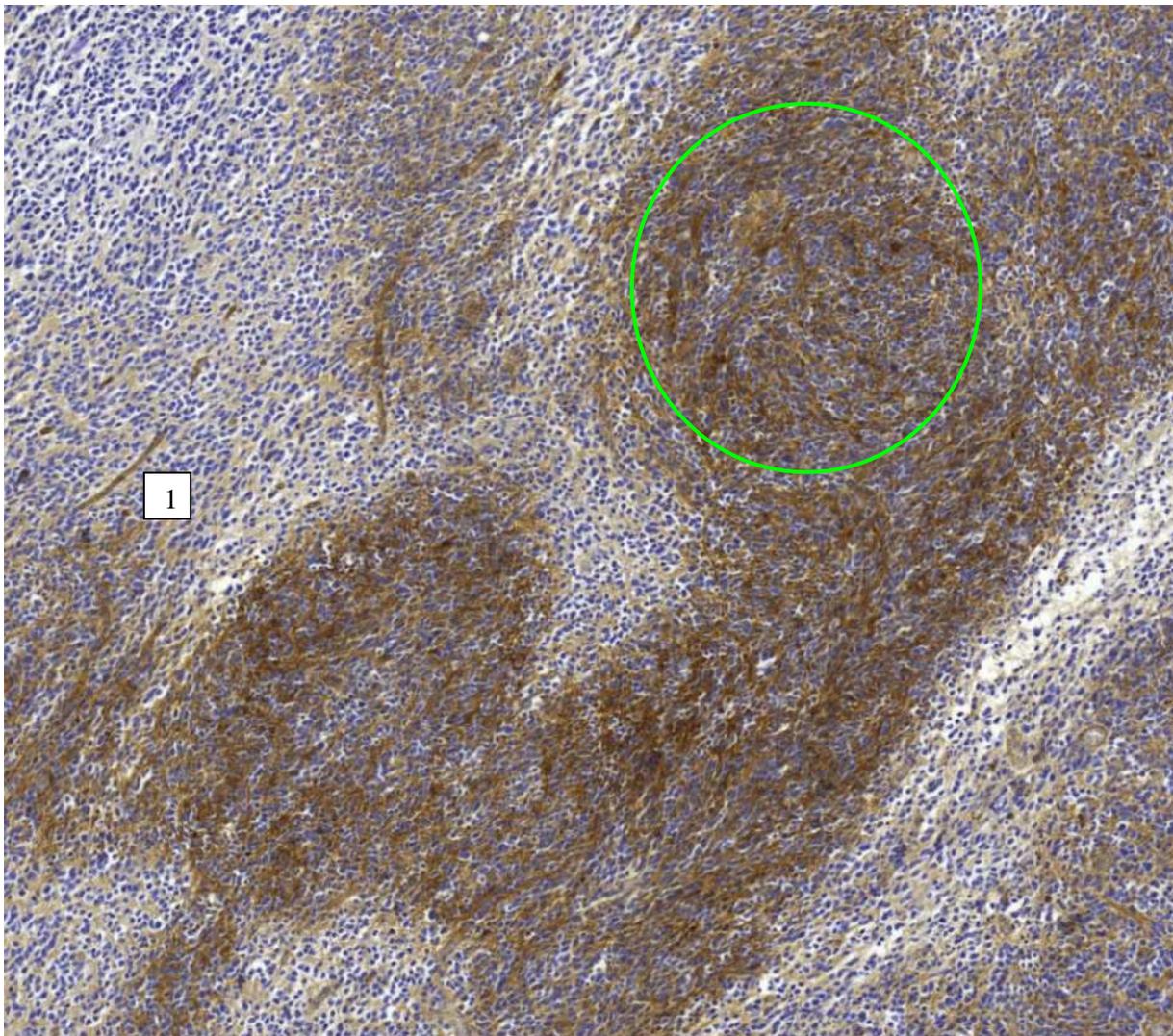


Abb. 3.10: Medulloblastom (10x): Fleckförmig CD147-positive Tumorzellareale (grüner Kreis), CD147-positive normale Kapillare (1).

3.11 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (n = 10)

In drei der untersuchten NHL waren die Tumorzellen CD147-negativ. In sechs Fällen zeigte sich eine geringe Anzahl EMMPRIN-positiver Tumorzellen, während in einem Fall eine hohe Anzahl Tumorzellen CD147 exprimierte.

Alle NHL wiesen Kapillaren mit geschwollenen Endothelien auf, welche durchgehend CD147-negativ waren.

Abb. 3.11 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines NHL.

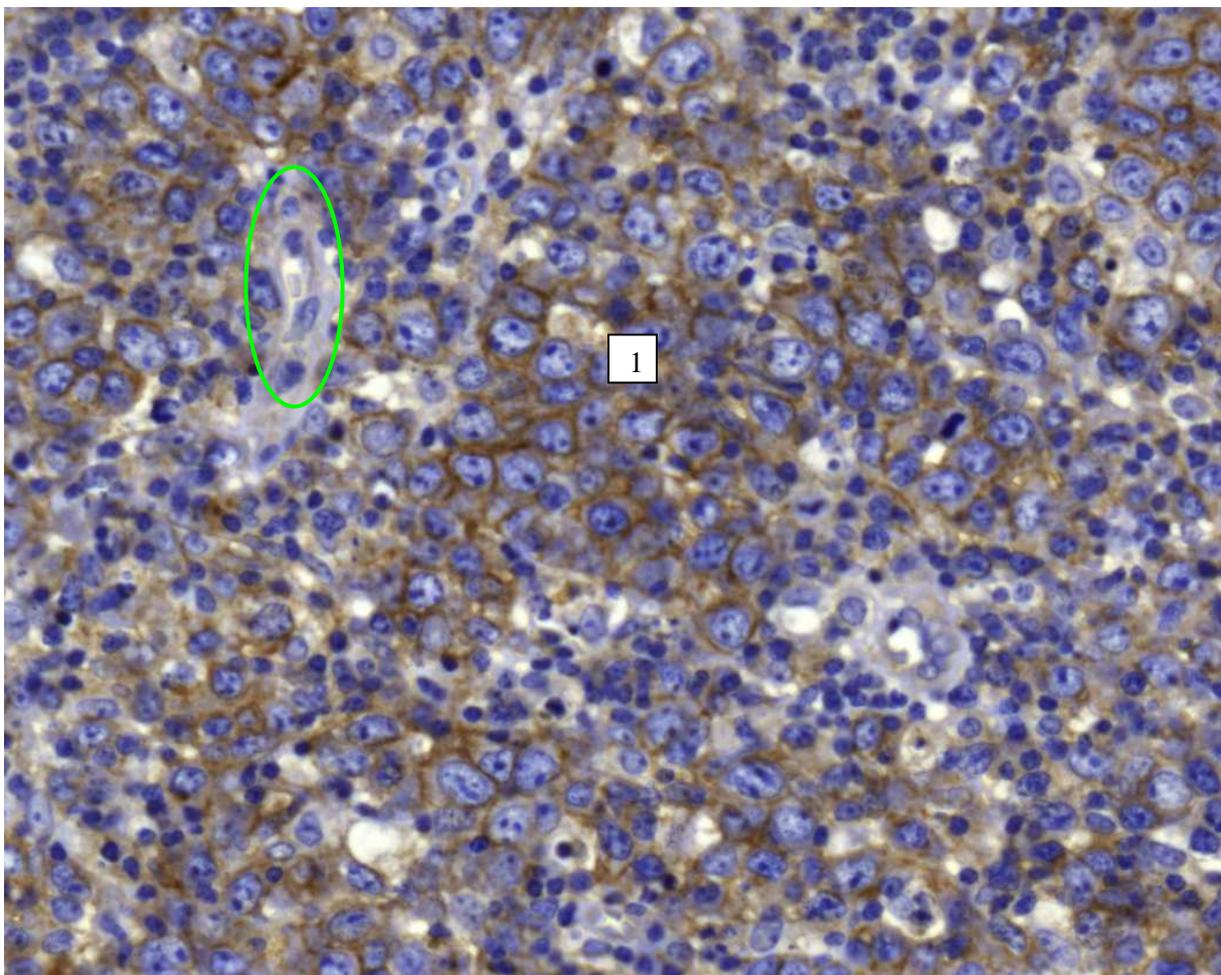


Abb. 3.11: Non-Hodgkin-Lymphom (20x): CD147-negative histomorphologisch auffällige Kapillare (Kreis), CD147-positive Blasten.

3.12 Metastasen (n = 15)

In allen Präparaten waren CD147-positive Tumorzellen vorhanden. In 73,3% (11) der Metastasen war eine geringe Anzahl Tumorzellen CD147-positiv, in 26,4% (4) der Fälle exprimierte eine hohe Anzahl Tumorzellen EMMPRIN.

In 80% (12) der untersuchten Präparate lagen keine normalen Kapillaren vor, in 20% (3) der Fälle waren normale Kapillaren im Tumorareal noch vorhanden und CD147-positiv.

In allen Gewebeproben lagen veränderte tumoreigene Kapillaren vor, welche nahezu immer (93,3% (14) der Fälle) CD147-negativ waren.

Abb. 3.12 zeigt die CD147-Immunhistochemie einer Hirnmetastase eines Adeno-CAs der Lunge.

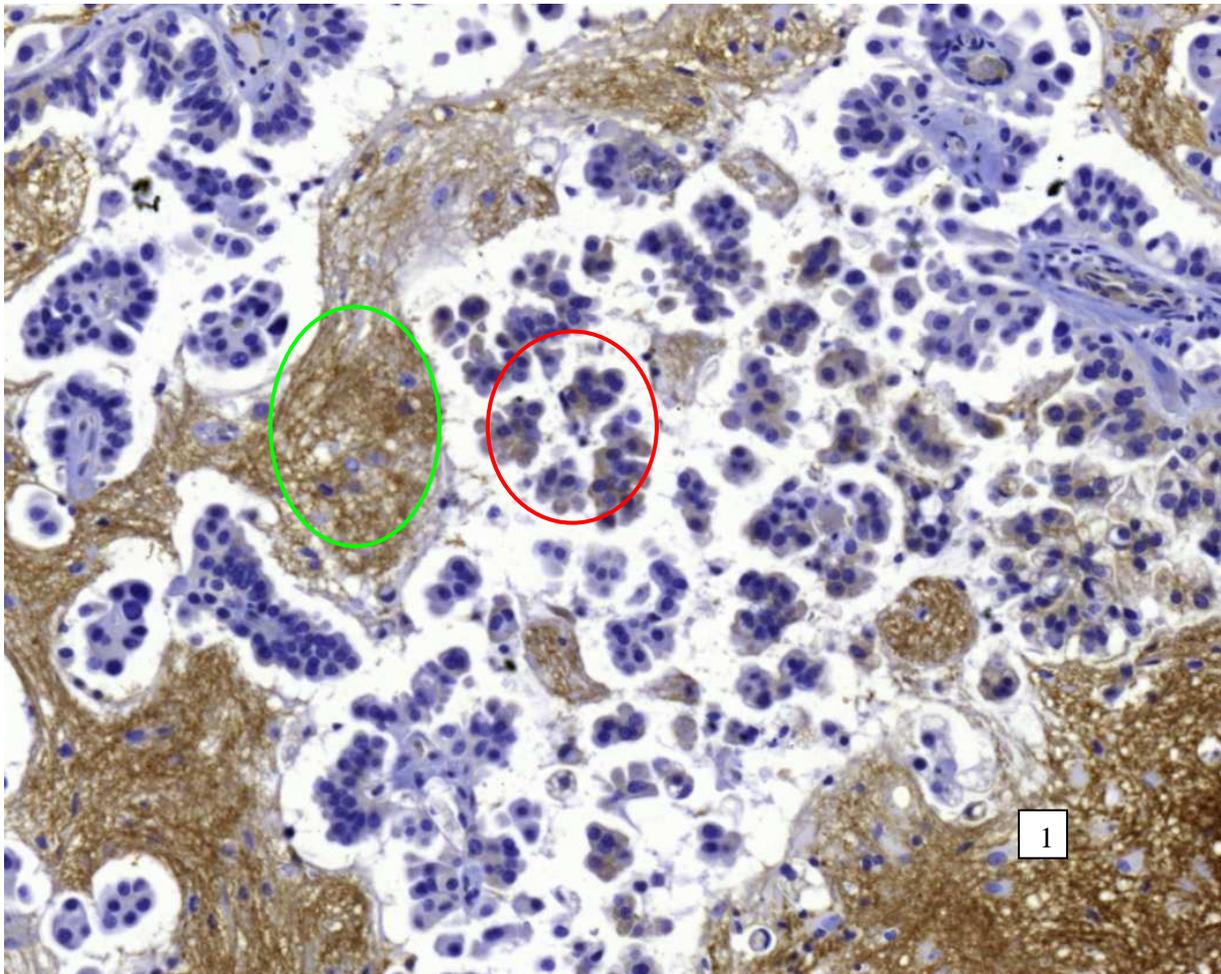


Abb. 3.12: Metastase (20x): Hirngewebe (grüner Kreis) mit CD147-positivem Neuropillem (Netzwerk axonaler Zellfortsätze), darin eingestreut CD147-positive Tumorzellen mit epitheliale Wachstumsmuster (roter Kreis), reaktive Astrozyten (1).

3.13 Akute disseminierte Enzephalomyelitiden (ADEM) (n = 23)

In nahezu allen ADEM-Geweben (91,3% (21) der Fälle) konnten histomorphologisch normale Kapillaren nachgewiesen werden, welche mehrheitlich (85,7% (18) der Fälle) CD147-positiv waren.

78,3% (18) aller ADEM-Präparate enthielten histomorphologisch beginnend auffällige Kapillaren mit geschwollenen Endothelkernen, welche mehrheitlich (72,2% (13) der Fälle) kein EMMPRIN exprimierten.

Im unauffälligen Hirngewebe am Rand der ADEM-Herde waren durchgehend normale Kapillaren vorhanden, welche immer CD147 exprimierten.

Abb. 3.13 zeigt die CD147-Immunhistochemie eines ADEM-Herdes.

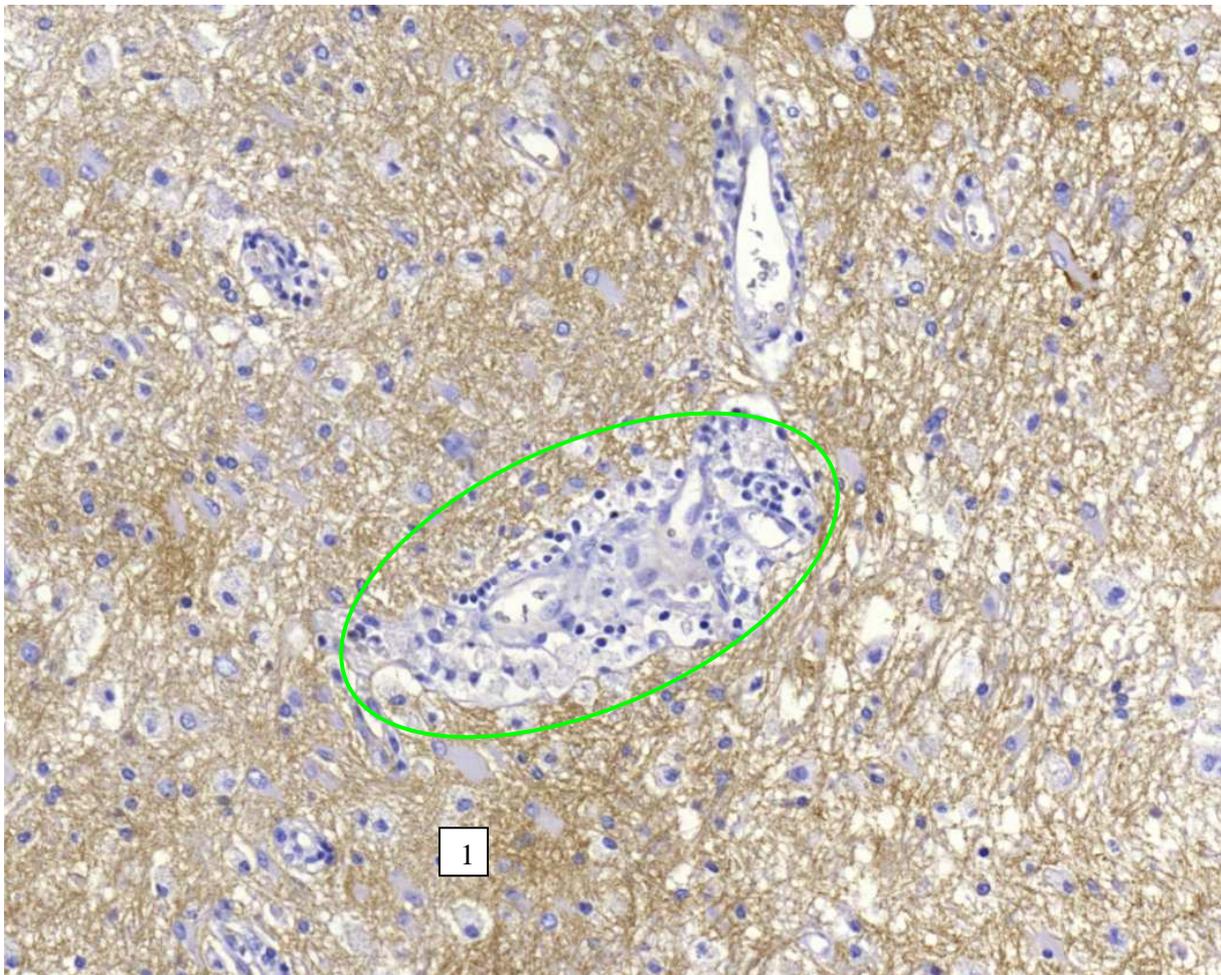


Abb. 3.13: ADEM-Herd (20x): Reaktive Astrozyten (1), CD147-positives Pilem (Netzwerk axonaler Zellfortsätze), histomorphologisch auffälliges Blutgefäß mit perivalem Entzündungszellinfiltrat, Makrophagen und CD147-negativem Endothel (grüner Kreis).

3.14 Hirngewebe ohne pathologische Veränderung (n = 19)

In dieser Gruppe zeigten sich einige Proben als unspezifisch auf CD147 angefärbt - insbesondere bezüglich des Neuropilems. Da die untersuchten Hirngewebeproben ohne pathologische Veränderung ausschließlich von Sektionsfällen stammten, kann vermutet werden, dass die in einigen Präparaten beobachtete unspezifisch fleckige immunhistochemische Anfärbung nächstliegend auf eine beginnende Autolyse des autoptischen Gewebematerials zurückzuführen ist.

Abb. 3.14.1 zeigt, dass die CD-147-Expression im Pilem des Kortex deutlich stärker ist als im Pilem der weißen Substanz. Hingegen sind im Kortex wie in der weißen Substanz Arteriolen durchweg negativ sowie die dargestellten Kapillaren stets positiv (Abb. 3.14.2 u. Abb. 3.14.3). Abb. 3.14.4 stellt ebenfalls die unterschiedlich stark ausgeprägte CD-147-Expression des Neuropilems in Kortex und weißer Substanz dar - hier am Beispiel des Hippocampus.

Abb. 3.14.5 zeigt einen Präparat-Ausschnitt im Bereich des Seitenventrikels. Sowohl das dargestellte Ependym als auch das Plexusepithel exprimieren stark CD147.

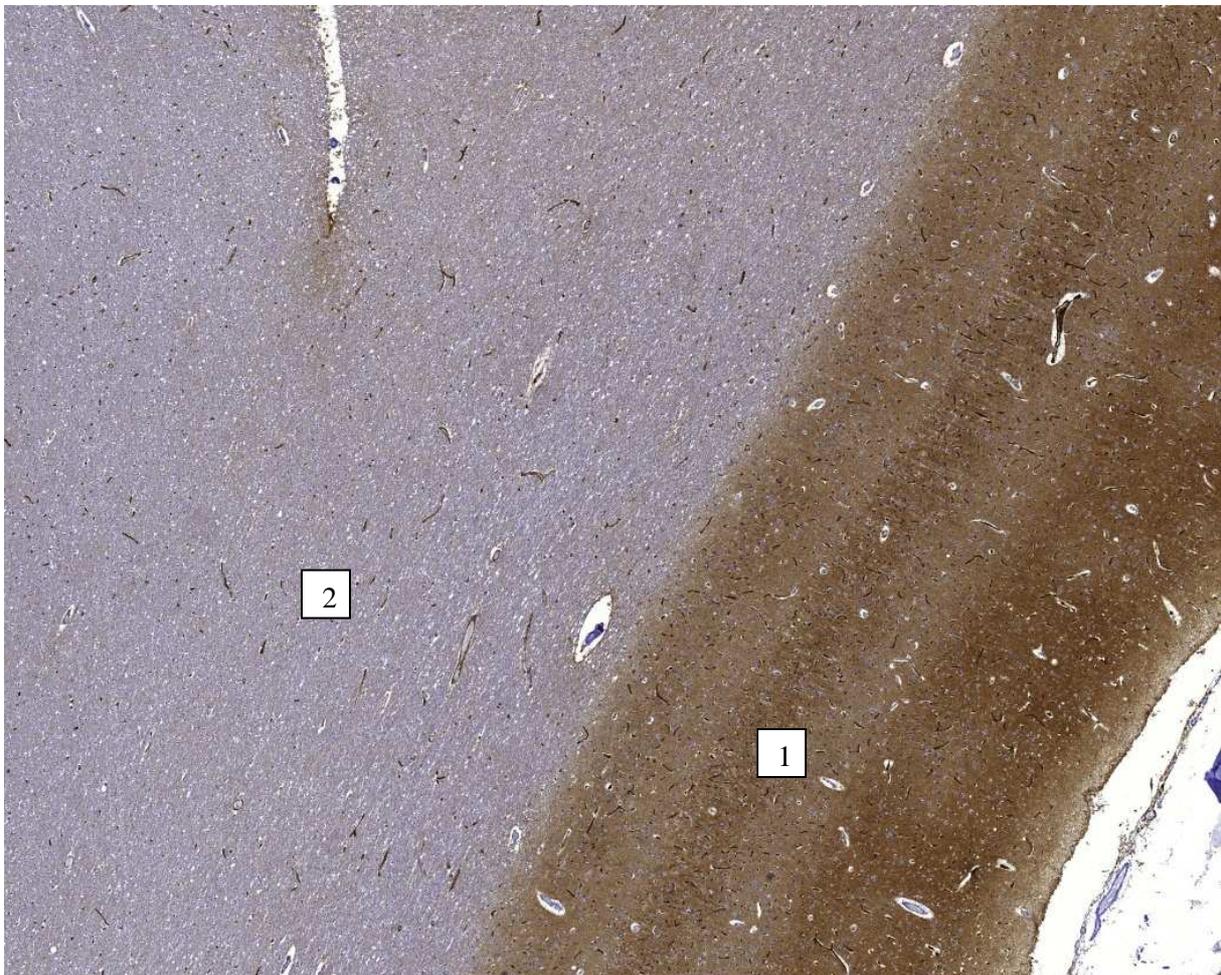


Abb. 3.14.1: Normales Hirngewebe (autoptisch): Neuropilem des Kortex (1) und der weißen Substanz (2).

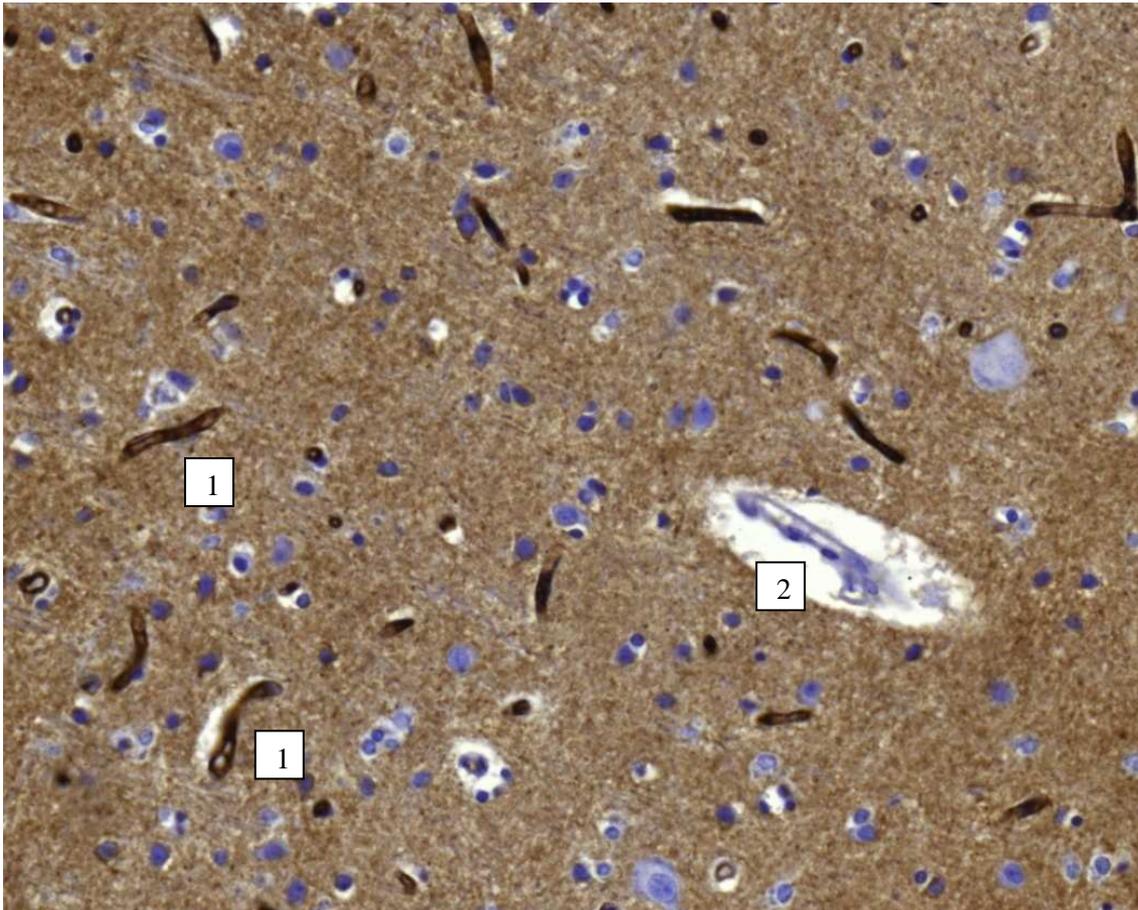


Abb. 3.14.2: Normales Hirngewebe (autoptisch) – Kortex (40x): Positive normale Kapillaren (1), negative Arteriole (2).

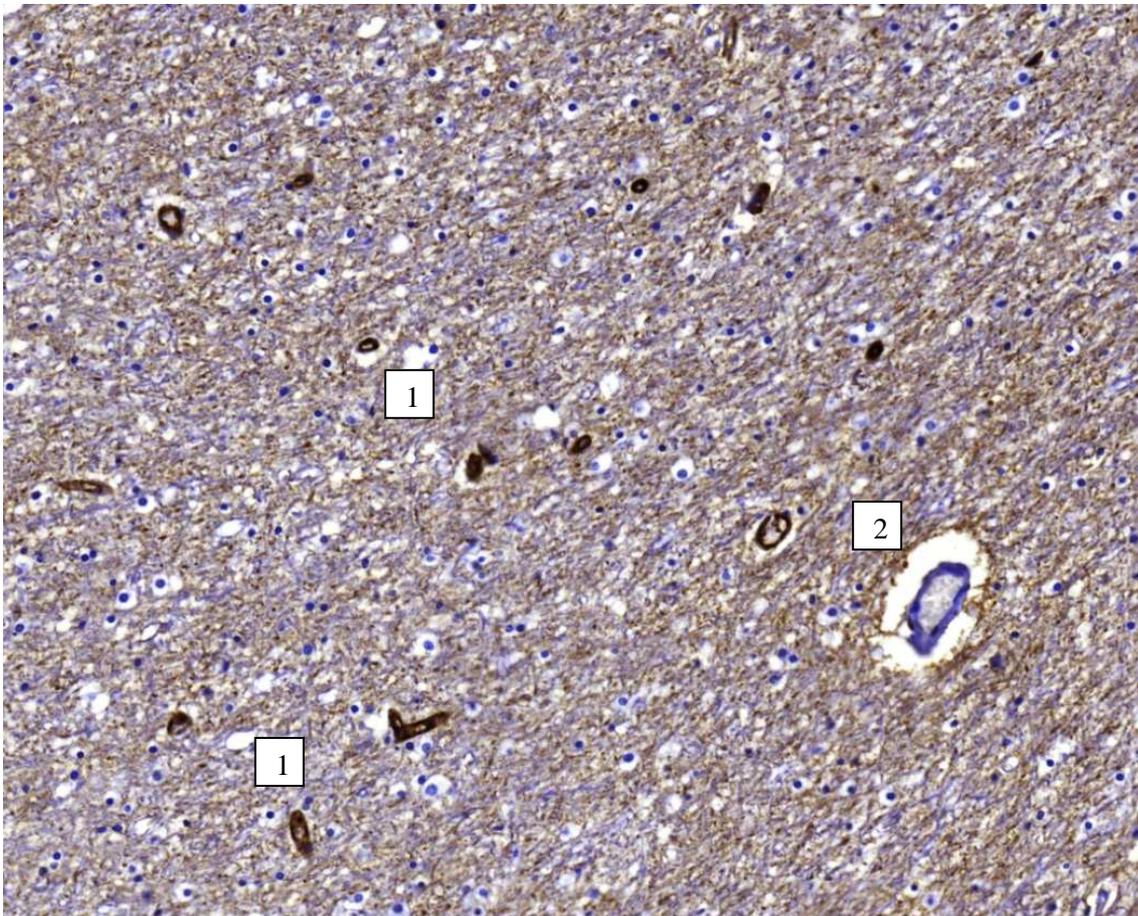


Abb. 3.14.3: Normales Hirngewebe (autoptisch) – Weiße Substanz (20x): Positive normale Kapillaren (1), negative Arteriole (2).

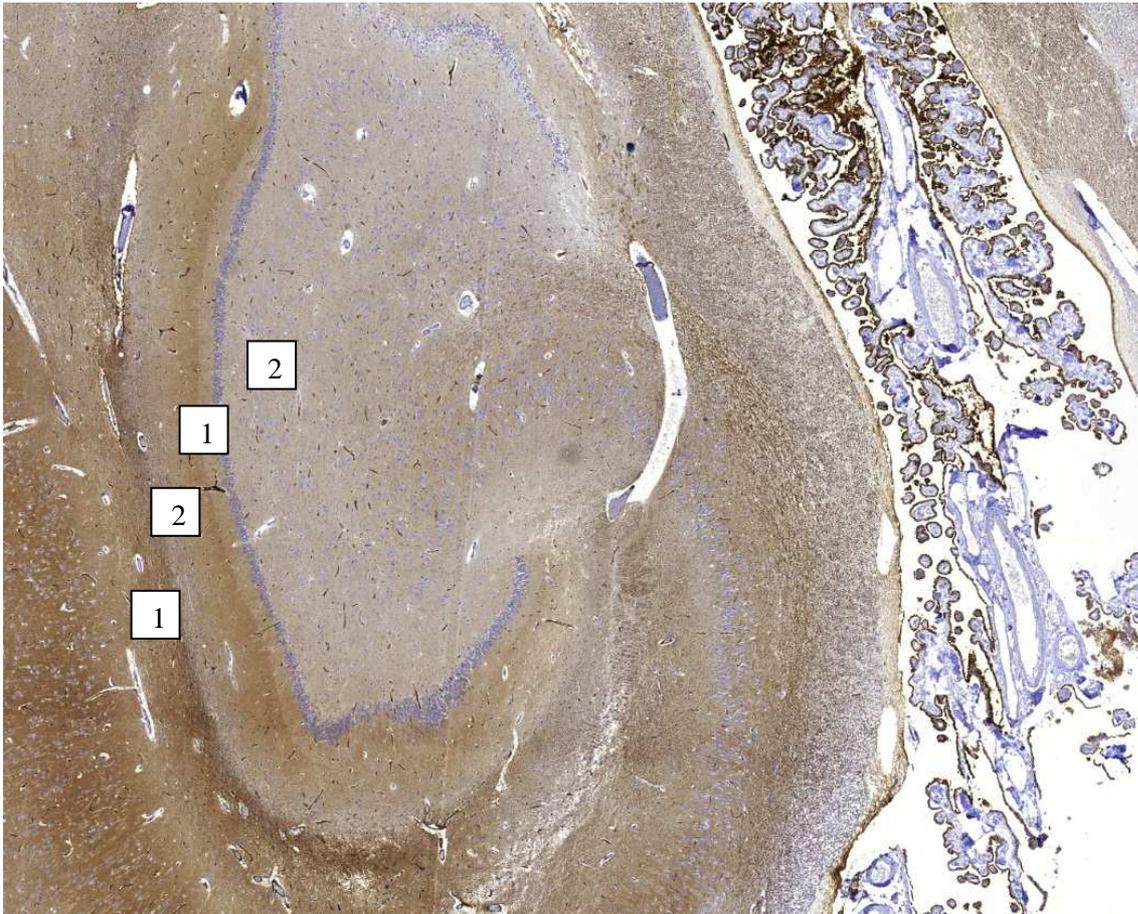


Abb. 3.14.4: Normales Hirngewebe (autoptisch) – Hippocampus (Übersicht): Kortex (1) und weiße Substanz (2).

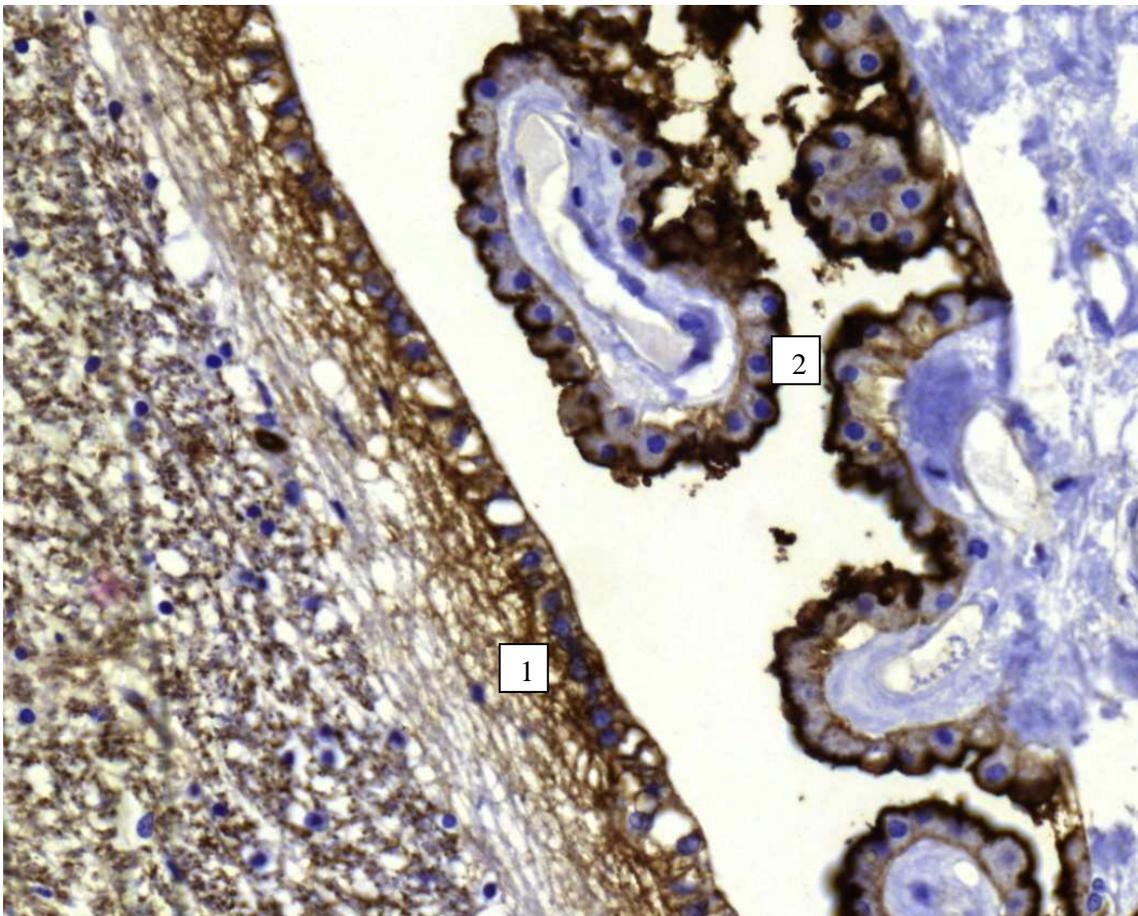


Abb. 3.14.5: Normales Hirngewebe (autoptisch) – Seitenventrikel (40x): Ependym (1) und Plexusepithel (2).

3a. Statistische Auswertung

In der Durchsicht der gefundenen Häufigkeitstabellen fiel auf, dass die diffusen Gliome (unter Ausklammerung der sogenannten Oligoastrozytome) bezüglich des Vorkommens CD147-positiver Tumorzellen, CD147-positiver normaler Kapillaren und CD147-negativer veränderter Kapillaren in folgende Reihenfolge gebracht werden können:

1. Low grade Oligodendrogliome (WHO II)
2. Low grade Astrozytome (WHO II)
3. Anaplastische Oligodendrogliome (WHO III)
4. Anaplastische Astrozytome (WHO III)
5. Glioblastome (WHO IV)

CD147-positive Tumorzellen

So steigt der Anteil der Tumoren, die positive Tumorzellen enthalten, von den Low Grade Oligodendrogliomen (4,1%) bis zu den Glioblastomen (100%) an (s. Tab. 3a.1 u. Abb. 3a.1). Dieser Anstieg erwies sich als statistisch signifikant im Chi-Quadrat-Test ($p < 0,01$). Hierbei konnte ein starker Zusammenhang zwischen Tumorgruppe und Vorhandensein CD147-positiver Tumorzellen ermittelt werden (CramerV=0,73). Hierbei besteht auch ein Anstieg zwischen Oligodendrogliomen und Astrozytomen des jeweils gleichen WHO-Grades, wobei sich die Tumorzellen der Oligodendrogliome seltener CD147-positiv zeigten als die der Astrozytome.

Betrachtet man die Gruppe der astrozytären Tumoren (WHO II, III u. IV) isoliert, ist der Anstieg der CD147-positiven Tumoren mit steigendem WHO-Grad ebenfalls signifikant verknüpft ($p < 0,01$ im Chi-Quadrat-Test) bei starkem Zusammenhangsmaß (CramerV=0,626). Der Anstieg der CD-147-positiven Oligodendrogliome WHO II zu WHO III stellt sich ebenfalls signifikant dar ($p < 0,01$ im Chi-Quadrat-Test mit Kontinuitäts-Korrektur) – bei moderater Zusammenhangsstärke (kontinuitätskorrigiertes CramerV=0,587).

Kreuztabelle

			Tumorzellen		Gesamt
			negativ	positiv	
Tumor	Low Grade Oligodendrogliome	n	47	2	49
		%	95,9%	4,1%	100,0%
	Low Grade Astrozytome	n	26	22	48
		%	54,2%	45,8%	100,0%

Anaplastische Oligodendrogliome	n	16	24	40
	%	40,0%	60,0%	100,0%
Anaplastische Astrozyome	n	1	23	24
	%	4,2%	95,8%	100,0%
Glioblastome	n	0	53	53
	%	,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	n	90	124	214
	%	42,1%	57,9%	100,0%

Tab. 3a.1: CD147-positive Tumorzellen

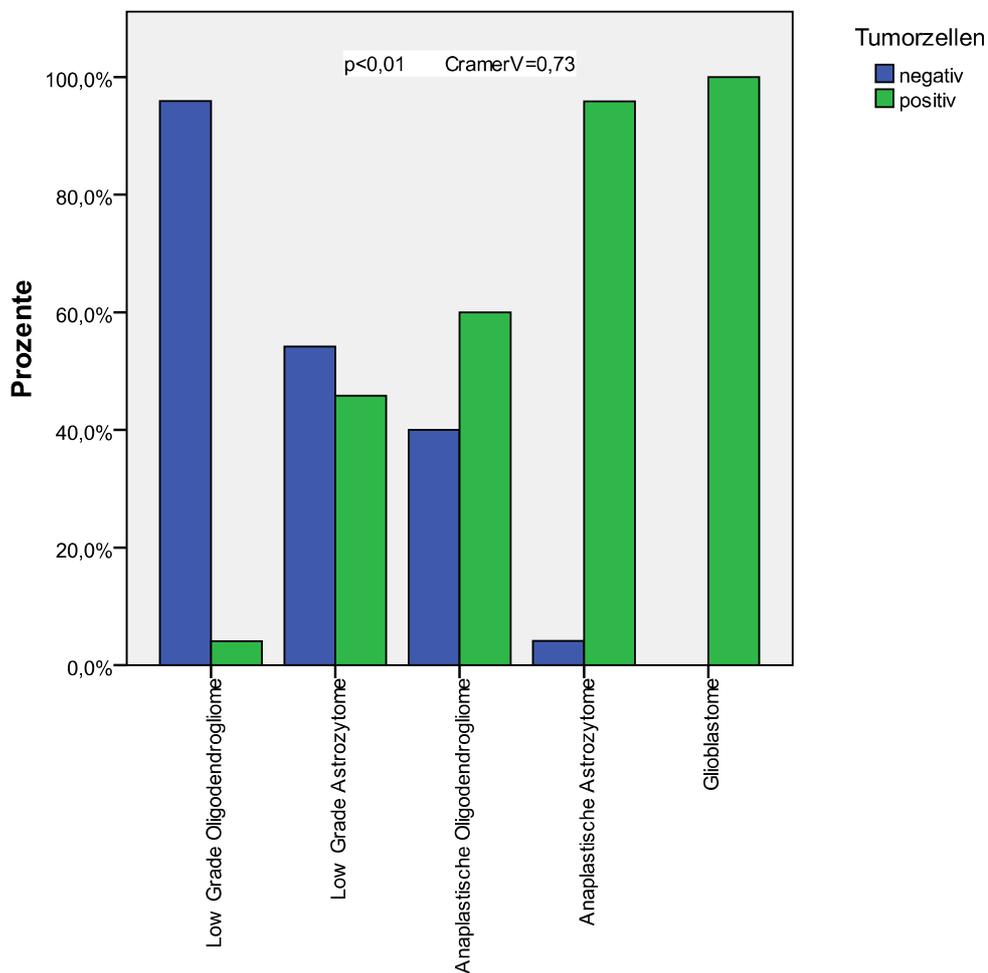


Abb. 3a.1: CD147-positive Tumorzellen

Normale CD147-positive Kapillaren

Der Anteil der Tumoren, die CD147-positive normale Kapillaren enthalten, fällt von den Low Grade Oligodendrogliomen (98%) bis zu den Anaplastischen Astrozytomen (50%) ab (s. Tab. 3a.2 u. Abb. 3a.2). Dies erwies sich als statistisch signifikant im Chi-Quadrat-Test ($p < 0,01$).

Hierbei konnte ein moderater Zusammenhang zwischen Tumorgruppe und Vorhandensein positiver normaler Kapillaren ermittelt werden (CramerV=0,454). Wenn die CD147-Positivität nicht berücksichtigt, sondern lediglich das Vorhandensein normaler Kapillaren anhand der Histomorphologie erfasst worden wäre, ergäbe sich ein geringerer CramerV von 0,425. Hierbei besteht auch ein Abfall zwischen Oligodendrogliomen und Astrozytomen des jeweils gleichen WHO-Grades, wobei die Oligodendrogliome häufiger CD147-positive normale Kapillaren enthielten als die Astrozytome.

Von den Anaplastischen Astrozytomen zur Gruppe der Glioblastome ist ein Anstieg der Tumoren mit positiven normalen Kapillaren zu beobachten (n.s. im Fischer Exakt Test). Betrachtet man isoliert die Gruppe der Astrozytome, so ist der Abfall der Tumoren mit CD147-positiven normalen Kapillaren von WHO II zu WHO III signifikant ($p < 0,01$ im Chi-Quadrat-Test mit Kontinuitätskorrektur) bei moderatem Zusammenhangsmaß (kontinuitätskorrigiertes CramerV=0,471). Der Abfall der Oligodendrogliome mit positiven normalen Kapillaren von WHO II zu WHO III stellt sich ebenfalls signifikant dar ($p < 0,01$ im Fisher Exakt Test).

Kreuztabelle

			positive normale Kapillaren		Gesamt
			vorhanden	nicht vorhanden	
Tumor	Low Grade Oligodendrogliome	N	48	1	49
		%	98,0%	2,0%	100,0%
	Low Grade Astrozytome	N	45	3	48
		%	93,8%	6,3%	100,0%
	Anaplastische Oligodendrogliome	N	31	9	40
		%	77,5%	22,5%	100,0%
	Anaplastische Astrozytome	N	12	12	24
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Glioblastome	N	32	21	53
		%	60,4%	39,6%	100,0%
Gesamt		N	168	46	214
		%	78,5%	21,5%	100,0%

Tab. 3a.2: Normale CD147-positive Kapillaren

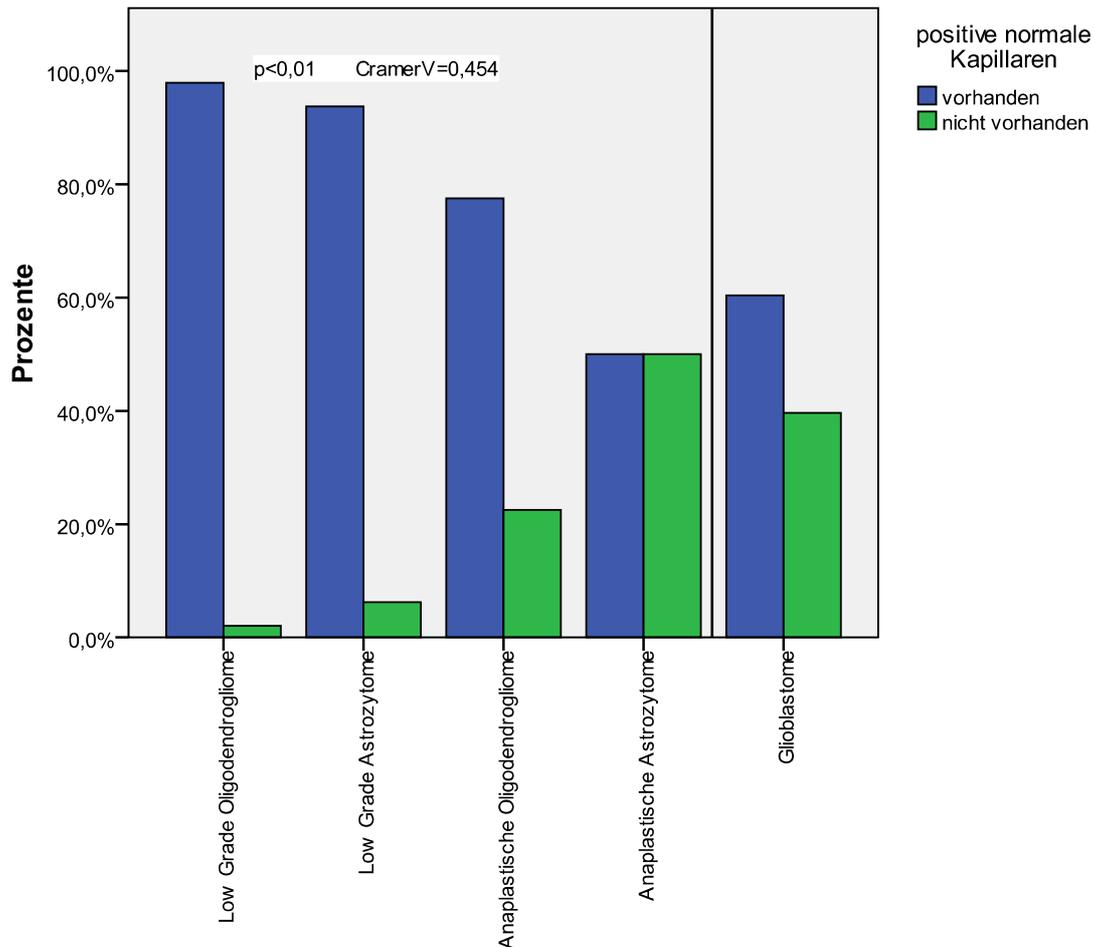


Abb. 3a.2: Normale CD147-positive Kapillaren

Veränderte CD147-negative Kapillaren

Der Anteil der Tumoren, die CD147-negative veränderte Kapillaren enthalten, steigt von den Low Grade Oligodendrogliomen (55,1%) bis zu den Glioblastomen (100%) an (s. Tab. 3a.3 u. Abb. 3a.3). Dies erwies sich als statistisch signifikant im Chi-Quadrat-Test ($p < 0,01$). Hierbei konnte ein moderater Zusammenhang zwischen Tumorgruppe und Vorhandensein negativer veränderter Kapillaren ermittelt werden (CramerV=0,382). Wenn die CD147-Negativität nicht berücksichtigt, sondern lediglich das Vorhandensein veränderter Kapillaren anhand der Histomorphologie erfasst worden wäre, ergäbe sich ein geringerer CramerV von 0,320.

Hierbei besteht auch ein Anstieg zwischen Oligodendrogliomen und Astrozytomen des jeweils gleichen WHO-Grades, wobei die Astrozytome häufiger CD147-negative veränderte Kapillaren enthielten als die Oligodendrogliome.

Betrachtet man isoliert die Gruppe der astrozytären Tumoren, so ist der Anstieg der Tumoren mit CD147-negativen veränderten Kapillaren von WHO II zu WHO IV signifikant ($p < 0,01$ im

Chi-Quadrat-Test mit Kontinuitäts-Korrektur) bei moderatem Zusammenhangsmaß (kontinuitätskorrigiertes CramerV=0,436). Der Anstieg der Oligodendrogliome mit CD147-negativen veränderten Kapillaren von WHO II zu WHO III ist jedoch nicht signifikant ($p>0,05$ im Chi-Quadrat-Test).

			Negative veränderte Kapillaren		Gesamt
			vorhanden	Nicht vorhanden	
Tumor	Low Grade Oligodendrogliome	N	27	22	49
		%	55,1%	44,9%	100,0%
	Low Grade Astrozytome	N	30	18	48
		%	62,5%	37,5%	100,0%
	Anaplastische Oligodendrogliome	N	28	12	40
		%	70,0%	30,0%	100,0%
	Anaplastische Astrozytome	N	19	5	24
		%	79,2%	20,8%	100,0%
	Glioblastome	N	53	0	53
		%	100,0%	,0%	100,0%
Gesamt		N	157	57	214
		%	73,4%	26,6%	100,0%

Tab. 3a.3: Veränderte CD147-negative Kapillaren

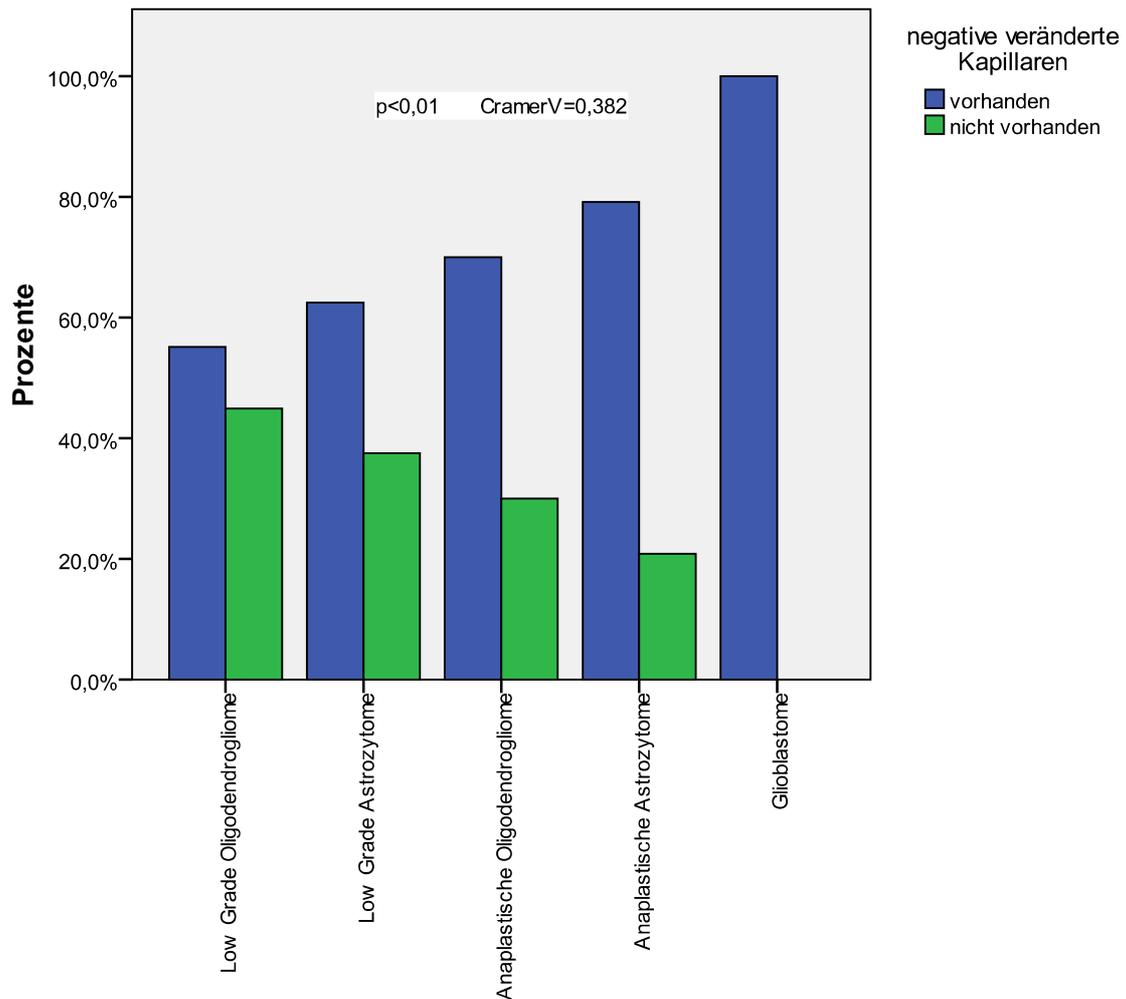


Abb. 3a.3: Veränderte CD147-negative Kapillaren

Signifikante Unterschiede zwischen Oligoastrozytomen und Astrozytomen gleichen WHO-Grades

Mehr Anaplastische Oligoastrozytome (7/7 = 100%) enthielten CD147-positive normale Kapillaren als anaplastische Astrozytome (12/24 = 50%) ($p < 0,05$ im Fischer Exakt Test).

Signifikante Unterschiede zwischen Oligoastrozytomen und Oligodendrogliomen gleichen WHO-Grades

Mehr Low Grade Oligoastrozytome (14/27 = 51,9%) enthielten CD147-positive Tumorzellen als Low Grade Oligodendrogliome (2/49 = 4,1%) ($p < 0,01$ im Fischer Exakt Test).

Mehr Low Grade Oligoastrozytome (23/27 = 85,2%) enthielten CD147-negative veränderte Kapillaren als Low Grade Oligodendrogliome (27/49 = 55,1%) ($p = 0,05$ im Fischer Exakt Test).

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, Lokalisation und Ausmaß der CD147 (EMMPRIN) - Expression verschiedener Hirntumoren im Vergleich zu normalem Hirngewebe zu untersuchen. Anhand verschiedener Leitpunkte sollen die gefundenen Ergebnisse nun in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet und bewertet werden. Ebenso wird der aktuelle Forschungsstand zu EMMPRIN diskutiert.

Einordnung der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Zusammenhang

In früheren Arbeiten zu EMMPRIN wurden Hirngewebe ohne pathologische Veränderung, Astrozytome WHO II/III, Glioblastome und Metastasen untersucht (Sameshima et al. 2000; Sameshima et al. 2003).

Sameshima et al. (2000) wiesen in einer ersten Studie zum einen höhere Expressionsraten von CD147 in Glioblastomen (n=9) und Anaplastischen Astrozytomen (n=4) als in Low Grade Astrozytomen (n=5) nach. Sie erwähnten ferner ihre Beobachtung, dass CD147 in normalen Kapillaren vorhanden, in hyperplastisch veränderten jedoch negativ war. In ihrer Studie war keines der untersuchten Low Grade Astrozytome WHO II tumorzellpositiv, während in dieser Arbeit 45,8% der Low Grade Astrozytome EMMPRIN-positive Tumorzellen enthielten. Sameshima et al. wiesen EMMPRIN in 50% der anaplastischen Astrozytome WHO III nach - in der vorliegenden Studie exprimierten die Tumorzellen in nahezu allen anaplastischen Astrozytomen CD147 (95,8% der Fälle). In beiden Studien waren die Tumorzellen der Glioblastome stets EMMPRIN-positiv (100% der Fälle).

Gu et al. (2008) bestätigten den von Sameshima et al. beobachteten Expressionsanstieg in Gliomzellen mit zunehmendem Malignitätsgrad. In ihrer Untersuchung exprimierten in der Gruppe der Low Grade Astrozytome WHO II die Tumorzellen in einem Drittel der Fälle EMMPRIN, während dies alle Anaplastischen Astrozytome WHO III und Glioblastome taten. Sie stellten außerdem fest, dass CD147-exprimierende höhergradige Astrozytome eine signifikant schlechtere Überlebensprognose aufwiesen als niedergradige Astrozytome, welche keine CD147-Expression zeigten. Ferner ging eine stärkere CD147-Expression mit vermehrter MMP2-Expression einher.

Riethdorf et al. (2006) konnten in einer großen Studie erhöhte CD147-Expression in verschiedensten Tumoren und Normalgeweben nachweisen. In Glioblastomen (n=33) stellten sie die höchste CD147-Expressionsrate unter den Gliomen fest (in 78,8% der Glioblastome waren EMMPRIN-positive Tumorzellen vorhanden). Astrozytome WHO II/III (n=19) exprimierten seltener EMMPRIN (57,9% der Fälle) - gefolgt von den Oligodendrogliomen WHO II/III (n=13) (38,5% der Tumore). Diese von Riethdorf et al. gefundene Reihenfolge der Tumorzellexpression deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Nahezu alle der von ihnen untersuchten Ependymome (n=7) (85,7%

der Fälle) waren tumorzellpositiv - wie auch in dieser Studie (92,3% der Fälle). In der Studie von Riethdorf et al. exprimierten die Tumorzellen von zwei der drei untersuchten Medulloblastome EMMPRIN (=66,7%); in unserer Untersuchung waren 25 der 27 Medulloblastome (=92,6%) tumorzellpositiv.

Zusammenhänge zwischen CD147-Expression, Tumorprognose und Bluthirnschranke?

Um diese Frage diskutieren zu können, werden nun die untersuchten Tumorgruppen mittels weniger Zahlenwerte anhand der erfassten Merkmale miteinander verglichen. Tab. 4.1 zeigt ein Ranking für das Vorkommen CD147-positiver Tumorzellen, CD147-positiver normaler Kapillaren und CD147-negativer veränderter Kapillaren. In der Gruppe „unauffälliges Hirngewebe“ wurde die semiquantitative Auswertung der Areale mit normalem Hirngewebe in den ADEM-Präparaten verwendet. Die für das Auftreten der drei erfassten Merkmale gefundene Reihenfolge der Gliome (mit Ausnahme der Oligoastrozytome) wurde als „Grundgerüst“ in der Tabelle optisch markiert.

Hierbei muss das scheinbar häufigere Auftreten CD147-positiver normaler Kapillaren in Glioblastomen als in anaplastischen Astrozytomen erläutert werden. Diese Beobachtung kann nämlich sicher nicht durch die Biologie dieser beider Tumorgruppen erklärt werden. Vielmehr sind diese Befunde dadurch beeinflusst, dass es sich bei den meisten routinemäßig im neuropathologischen Institut eingehenden Glioblastompräparaten um große Resektate mit relativ weiten Tumorrändern handelt, die dort verstärkt (noch) histomorphologisch intakte Kapillaren enthalten. Anaplastische Astrozytome wurden hingegen häufiger als kleinere Präparate sowie als stereotaktische Biopsien erfasst.

Auffallend ist auch, dass die Gruppe der Ependymome in besonders hoher Rate CD147-positiv Tumorzellen enthält. Dieses Wissen könnte zukünftig nutzen, indem durch Zuhilfenahme der CD147-Immunhistochemie diese Tumorentität in der neuropathologischen Routine klarer gegen andere Tumoren differentialdiagnostisch abgegrenzt werden könnte. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang ebenso das Ergebnis dieser Studie, dass der WHO-Grad eines diffusen Gliomes statistisch stärker mit den CD147-Immunhistochemie-Befunden der normalen und veränderten Kapillaren zusammenhängt als mit dem unter Nichtberücksichtigung der EMMPRIN-Färbung bestimmten Gefäßprofil.

Tumorzellen	Normale positive Kapillaren	Veränderte negative Kapillaren
<u>1. Oligodendroglione WHO II</u> (4,1%)	1. unauffälliges Hirngewebe (100,0%)	1. unauffälliges Hirngewebe (0,0%)
2. Pilozytische Astrozytome (7,5%)	2. Oligoastrozytome (100,0%)	<u>2. Oligodendroglione WHO II</u> (55,1%)
<u>3. Astrozytome WHO II</u> (45,8%)	<u>3. Oligodendroglione WHO II</u> (98,0%)	3. ADEM-Herd (56,5%)
4. Oligoastrozytome (58,8%)	<u>4. Astrozytome WHO II</u> (93,8%)	<u>4. Astrozytome WHO II</u> (62,5%)
<u>5. Oligodendroglione WHO III</u> (60,0%)	5. ADEM-Herd (78,2%)	<u>5. Oligodendroglione WHO III</u> (70,0%)
6. Gangliogliome (69,6%)	<u>6. Oligodendroglione WHO III</u> (77,5%)	6. Pilozytische Astrozytome (73,6%)
7. Non Hodgkin Lymphome (70,0%)	7. Gangliogliome (73,9%)	<u>7. Astrozytome WHO III</u> (79,2%)
8. Ependymome (92,3%)	8. Pilozytische Astrozytome (64,2%)	8. Oligoastrozytome (79,4%)
9. Medulloblastome (92,6%)	<u>9. Glioblastome</u> (60,4%)	9. Gangliogliome (82,6%)
<u>10. Astrozytome WHO III</u> (95,8%)	<u>10. Astrozytome WHO III</u> (50,0%)	10. Ependymome (92,3%)
<u>11. Glioblastome</u> (100,0%)	11. Metastasen (20,0%)	11. Metastasen (93,3%)
12. Metastasen (100,0%)	12. Non Hodgkin Lymphome (20,0%)	<u>12. Glioblastome</u> (100,0%)
	13. Medulloblastome (18,5%)	13. Medulloblastome (100,0%)
	14. Ependymome (7,7%)	15. Non Hodgkin Lymphome (100,0%)

Tab. 4.1.: CD147 – Expression: Tumorzellen, normale positive Kapillaren, veränderte negative Kapillaren

Das in den Kategorien „Tumorzellen“ und „veränderte negative Kapillaren“ in Tab. 4.1 gefundene Ranking der diffusen Oligodendroglione, Astrozytome und Glioblastome entspricht der Reihenfolge, die entsteht, wenn man diese Tumorgruppen nach ihren in der Literatur berichteten Überlebensprognosen anordnet. Dies legt eine wichtige Rolle des EMMPRIN in der Progression maligner Gliome zumindest nahe. Tab. 4.2 zeigt alle in dieser Studie untersuchten Hirntumorentitäten geordnet nach fallenden 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) (Pfeiffer et al. 2002; Hakim et al. 1997; Kolles et al. 1998; Burger et al. 2002; Chandler et al. 1993; Robertson et al. 1998; Bouffet et al. 1998; Nazar et al. 1990; Pollack et al. 1995; Schwartz et al. 1999; Shaw et al. 1994; Majores et al. 2008).

Die Biologie und Prognose der sogenannten Oligoastrozytome wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Auf die Angabe einer 5-JÜR wurde daher verzichtet. Manche Autoren gehen von einer intermediären Prognose aus, die zwischen der des Oligodendroglioms und des Astrozytoms liegt (Shaw et al. 1994; Smith et al. 2000; Kros et al. 2007). In anderen Veröffentlichungen nimmt man für das Oligoastrozytom eine ähnlich gute Prognose wie für das Oligodendrogliom an (Kolles et al. 1998; Feiden et al. 2008). Zu einer korrekteren Einordnung dieser Tumorentität werden in Zukunft möglicherweise verstärkt neue Erkenntnisse aus der Molekulargenetik beitragen. So konnte nachgewiesen werden, dass die Deletion von 1p, als günstiger Prognosefaktor (in Kodeletion mit 19q) bisher nur für die Gruppe der Oligodendrogliome bestätigt, ein unabhängiger prognostischer Faktor in der Gesamtgruppe der Gliome WHO II + III ist (Iwamoto et al. 2008). Die Kodeletion von 1p und 19q wiederum konnte in 63,3% aller Oligodendrogliome, 21,6% der Oligoastrozytome, 7,5% der Astrozytome und 2,9% der Glioblastome gefunden werden (Metaanalyse aus Daten von 2666 Gliomen, Fontaine et al. 2008).

<u><i>Tumor</i></u>	<u><i>5-JÜR</i></u>
1. Pilozytische Astrozytome	≥85%
2. Gangliogliome	53-99%
3. Oligodendrogliome WHO II	70-75%
4. Medulloblastome	50-80%
5. Ependymome	50-77,5%
6. Oligoastrozytome	42-78%
6. Astrozytome WHO II	45-68%
7. Oligodendrogliome WHO III	30-41%
8. Astrozytome WHO III	15-35%
9. NHL	3-45%
10. Glioblastome	~5%
11. Metastasen	<2%

Tab. 4.2: 5-JÜR

Sameshima et al. (2003) wiesen in ihrer zweiten Studie zu EMMPRIN den Zusammenhang zwischen CD147-Negativität in hyperplastischen Hirnkapillaren (Anaplastische Astrozytome, Glioblastome u. Metastasen) und positivem Kontrastmittelenhancement in der MRT nach. In ihrer Studie zeigten die meisten Kapillarendothelien der untersuchten Low Grade Astrozytome CD147-Positivität. Diese Areale nahmen kein Kontrastmittel auf - Anzeichen dafür, dass hier eine intakte Blut-Hirn-Schranke vorliegt. In unserer Studie erhielten 62,5% der Low Grade Astrozytome bereits CD147-negative, beginnend veränderte Kapillaren mit geschwollenen Endothelzellkernen.

Tab. 4.3 zeigt die in der Literatur gefundenen KM-Aufnahmemuster der in unserer Studie untersuchten Tumorgruppen (Sameshima et al. 2003; Niedermayer et al. 2000; Warmuth-Metz et al. 2003; Meyers et al. 1996; Warmuth-Metz et al. 2002a; Warmuth-Metz et al. 2002b; Tortori-Donati et al. 1985; Grunwald et al. 2007; Zentner et al. 1994; Feiden et al. 2002; Reichem et al. 1998). Die Oligoastrozytome bleiben unerwähnt; in der zugrundeliegenden Literatur werden Oligodendrogliome und Oligoastrozytome als oligodendrogliale Tumoren gemeinsam behandelt.

<u><i>Tumor</i></u>	<u><i>KM-Enhancement</i></u>
Normalhirn	- in MRT/CT
Low grade Astrozytome	- in MRT/CT
Low grade Oligodendrogliome	meist - in MRT; - in CT
Gangliogliome	~44% + in MRT
Anaplastische Oligodendrogliome	+ in MRT; ~50% + in CT
Medulloblastome	~90-95% + in MRT
Anaplastische Astrozytome	meist + in MRT/CT
ADEM-Herd	+ in MRT/CT
Pilozytische Astrozytome	+ in MRT/CT
Gioblastome	+ in MRT/CT
Metastasen	+ in MRT/CT
NHL	+ in MRT/CT
Ependymome	+ in MRT/CT

Tab. 4.3: KM-Enhancement

Aufgrund einer intakten Blut-Hirn-Schranken-Funktion nehmen normales Hirngewebe, Low Grade Oligodendrogliome WHO II und Low Grade Astrozytome WHO II kein oder meist kein Kontrastmittel auf. Wie in Tab. 4.1 zu erkennen, enthalten in der vorliegenden Studie diese Gruppen häufiger CD147-positive normale Kapillaren und seltener CD147-negative veränderte Kapillaren als diejenigen Tumorgruppen, welche in der Literatur als kontrastmittelauffin beschrieben werden.

Eine Ausnahme von dieser Regel bilden die Gangliogliome, die vom gefundenen CD-147-Kapillarprofil her ebenfalls in die Gruppe der überwiegend KM-aufnehmenden Tumoren gehören müssten, dies jedoch nur in ~44% der Fälle tun.

Weiterhin fällt auf, dass neben den untersuchten Tumorgruppen auch die ADEM-Fälle in nennenswerter Häufigkeit (56,5% (13/23)) CD147-negative beginnend auffällige Kapillaren enthielten. ADEM stellen in der Bildgebung kontrastmittelauffine Herdbefunde dar.

Diese Beobachtungen legen nahe, dass ein Zusammenhang zwischen EMMPRIN-Expression der Kapillaren und einer intakten Blut-Hirn-Schranke zu bestehen scheint.

Diskussion eines Glioblastomfalles mit leptomeningealer Manifestation

Die Ergebnisse vorhandener Studien ließen vermuten, dass in höhermalignen Gliomen (WHO III/IV) keine morphologisch normalen, CD147-positiven Kapillaren zu finden sind (Sameshima et al. 2000; Sameshima et al. 2003). Dieser These entsprechen jedoch die Ergebnisse dieser Studie nicht.

Während der Auswertung dieser Arbeit fiel in der Routinefärbung ein Glioblastomfall auf, welcher sich leptomeningeal manifestiert hatte und extraaxial, d.h. im nicht der Bluthirnschranke zugehörigen leptomeningealen Raum tumoreigene morphologisch intakte Hirnkapillaren zu bilden schien.

In extraaxial gelegenen Kapillaren wurde laut Literatur bislang keine CD147-Expression gefunden (Seulberger et al. 1990; Schlosshauer et al. 1990; Albrecht et al. 1990), vereinbar mit ihrer Lage außerhalb der Bluthirnschranke.

Abb. 4.1 und 4.3 zeigen die CD147-Immunhistochemie des genannten Glioblastomfalles.

Abb. 4.1 zeigt sowohl das intraaxial gelegene Gewebe als auch das tumordichte leptomeningeal manifestierte Glioblastomgewebe. Die dargestellten extraaxial gelegenen hyperplastischen Kapillaren sowie die großen leptomeningealen Blutgefäße sind CD147-negativ.

Abb. 4.2 stellt eine NFP(Neurofilamentprotein)-Immunhistochemie des gleichen Glioblastomfalles dar. NFP-Immunhistochemien zeigen Positivität im Zytoplasma von Nervenzellen und Axonen (Pfeiffer et al. 2002). Diese stellen sich im intraaxialen Gewebsanteil (Cortex) unseres Falles erwartungsgemäß NFP-positiv dar, während sich der leptomeningeal manifestierte dichte Tumoranteil als NFP-negativ erwies – Zeichen dafür, dass hier kein Hirngewebe, sondern nur Glioblastomgewebe vorhanden ist.

Bei Durchsicht der CD147-Immunhistochemie in Abb. 4.3 fiel auf, dass die tumoreigenen, leptomeningeal (extraaxial) gelegenen, morphologisch intakten Kapillaren CD147-positiv waren. Dies legt die Vermutung nahe, dass hirneigene Tumoren zum einen selbst im Stande sein könnten, CD147-positive Kapillaren mit möglicherweise intakter Bluthirnschranke zu bilden und zum anderen diese Fähigkeit auch bei leptomeningealer (extraaxialer) Aussaat beibehalten – einem Areal, das physiologisch nicht mehr der Regulation durch die Bluthirnschranke unterliegt.

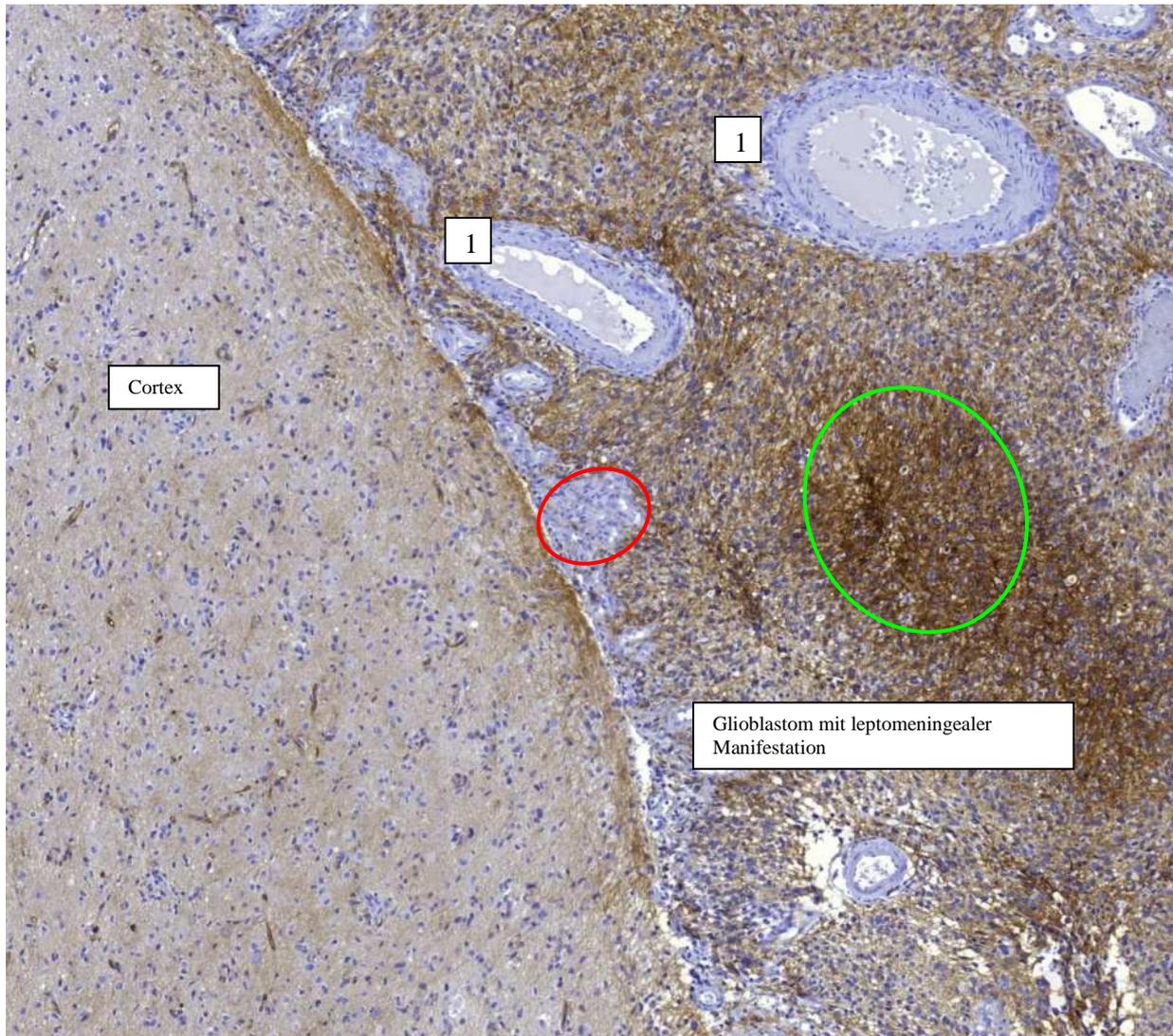


Abb. 4.1: Glioblastom (CD 147, 10x): Positives Plexus (grüner Kreis), negative hyperplastische Kapillaren (roter Kreis), negative leptomenigeale Blutgefäße (1).

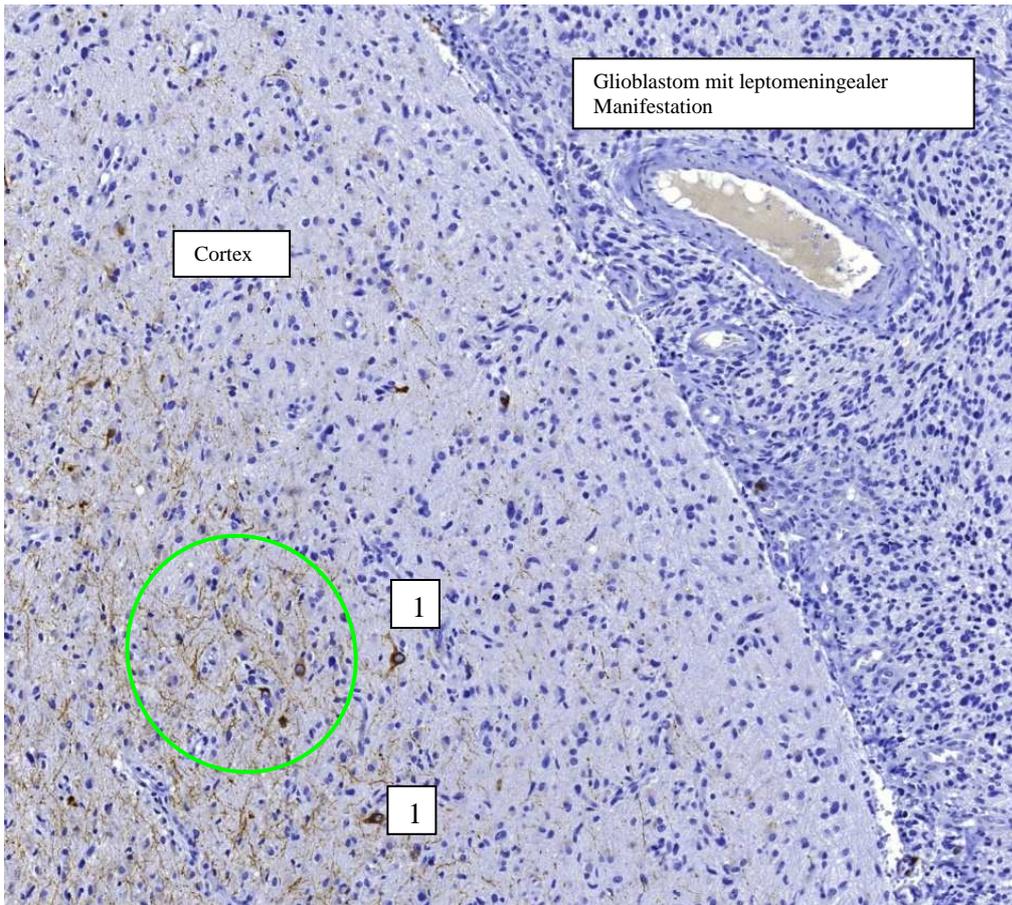


Abb. 4.2: Glioblastom (NFP, 10x): Positives Axone (grüner Kreis), positive Nervenzellen (1)

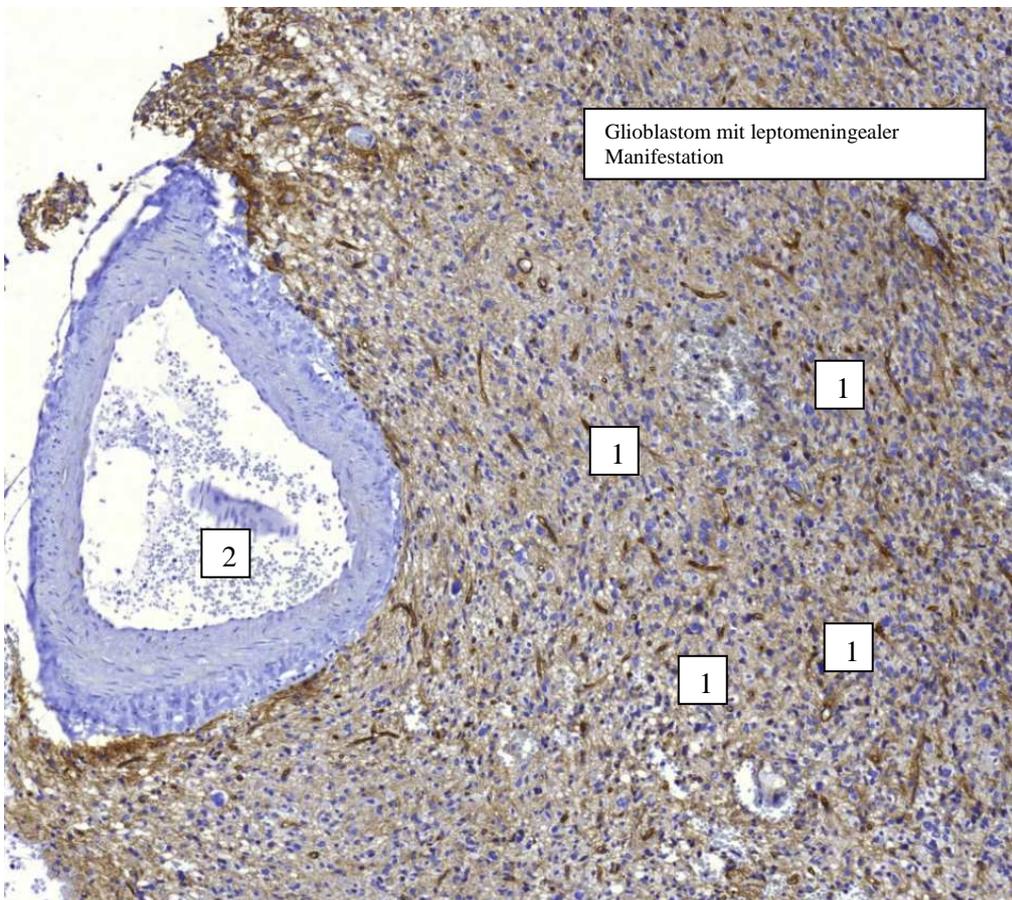


Abb. 4.3: Glioblastom (CD147, 20x): positive Kapillaren (1), negatives leptomeningeales Blutgefäß (2).

Diskussion des aktuellen Forschungsstandes zu EMMPRIN

Über die biochemischen Mechanismen, die der in dieser Studie gezeigten offenbar bedeutsamen Rolle des EMMPRIN in der malignen Progression von Hirntumoren zugrundeliegen, ist bisher nur wenig bekannt. Studien haben bisher gezeigt, dass EMMPRIN über eine Stimulation der Stroma-MMP-Produktion (insbesondere MMP-1, -2, -3, MT1-MMP, MT2-MMP) wirkt (Ellis et al. 1989; Kataoka et al. 1993; Prescott et al. 1989). Die Expression von MMP-2 und ihrer Aktivatoren MT1-MMP und MT2-MMP korreliert dabei mit der malignen Progression der Gliome in vivo (Nakano et al. 1995; Sawaya et al. 1996; Yamamoto et al. 1996; Lampert et al. 1998; Nakada et al. 1999). Außerdem konnte in vitro gezeigt werden, dass EMMPRIN in Glioblastom-Zellen direkt die Produktion von pro-MMP-2, MT1- und MT2-MMP in Fibroblasten stimuliert (Sameshima et al. 2000).

Im Hirn sind Stroma-Fibroblasten als EMMPRIN-Zielzellen in den Kapillaren an der Endothel-Außenseite lokalisiert (Zhang et al. 1997). Als Antwort auf Gewebsschädigung, z.B. bei bakteriellen Infektionen, kommt es zur Ausbildung von Granulationsgewebe mit Proliferation von Fibroblasten und Auswachsen von Kapillaren (Gray et al. 1997). Außerdem enthalten Hirnkapillaren bestimmte Extrazellulärmatrixproteine (Laminin, Typ-IV-Kollagen, Fibronectin, Vitronectin), die als Substrate von MMPs identifiziert wurden (Giese und Westphal 1996). Diese Proteine formen gemeinsam die Basalmembran.

Die sogenannte Glia limitans externa stellt eine komplette Basalmembran im intrakortikalen perivaskulären Raum (Virchow-Robin-Raum) dar, welche die Astrozyten-Fußfortsätze von den Zellen der der Pia mater trennt (Giese et al. 1996). Dieser perivaskuläre Raum ist einer der Wege, auf denen Gliomzellen aussprossen (Burger et al. 1994). Am häufigsten geschieht dies über die Fasernetzwerke der weißen Hirnsubstanz (Burger et al. 1994). Das Durchdringen der Basalmembran mit einer Invasion ins Kapillarlumen wird jedoch nur selten in vivo beobachtet. Unter diesem Aspekt, so glauben Sameshima et al. (2000), scheint es wahrscheinlicher, dass Gliomzellen einer Oberflächenmodifikation vaskulärer Basalmembranen und der Glia limitans externa bedürfen. Dass die Tumorzellen tatsächlich selbst über einen Mechanismus zum Durchdringen dieser Strukturen verfügen, scheint den Autoren unwahrscheinlich zu sein. Jedoch, so Sameshima et al. (2000), könnten von Fibroblasten produzierte und durch Gliomzell-EMMPRIN induzierte MMPs in dieses Basalmembran-Remodeling involviert sein und es so den Gliomzellen erlauben, perivaskulär auszusplassen (Sameshima et al. 2000).

Einen zweiten Mechanismus, durch den Gliomzell-EMMPRIN Tumorprogression beeinflussen könnte, stellt die Angiogenesestimulation dar, welche besonders charakteristisch ist für Glioblastome. Eine entscheidende Rolle scheinen in diesem Zusammenhang MMP-2 (Itoh et al. 1998) und MT1-MMP (Hiraoka et al. 1998) zu spielen.

Riethdorf et al. diskutieren in ihrer Veröffentlichung eine mögliche funktionelle Verknüpfung des EMMPRINs mit dem EGFR-Rezeptor (Riethdorf et al. 2006), welcher in Glioblastomen ebenfalls überexprimiert wird (Bei et al. 2004; Haas-Hogan et al. 2005). Ein weiterer Hinweis hierfür konnte erbracht werden in einer Zellreihe immortalisierter Brustdrüsenzellen des Klons NS2T2A1, in der die EMMPRIN-Expression durch Aktivierung von EGFR über seinen Liganden Amphiregulin induziert wurde (Menashi et al. 2003). Ferner konnte durch Gabe des spezifischen EGFR-Tyrosinkinaseinhibitors ZD1839 (IressaTM) eine signifikante Reduktion der EMMPRIN-Expression erreicht werden (Menashi et al. 2003).

Außerdem scheinen bestimmte posttranslationale Modifikationen des EMMPRIN-Moleküls eine Rolle zu spielen. Zum Beispiel scheinen nur hochglykolysierte Formen von CD147 zur Autoaggregation fähig und so zur Stimulation der MMP-Produktion im Stande zu sein (Sun et al. 2001; Tang et al. 2004a; Guo et al. 1997). Andererseits scheint wenig glykolysiertes EMMPRIN mit dem Tumorsuppressorprotein Caveolin-1 zu interagieren und reguliert somit möglicherweise seine Lokalisation und Funktion innerhalb der Zellen (Tang et al. 2004b; Tang et al. 2004c). Riethdorf et al. (2006) konnten ferner eine bemerkenswerte Heterogenität verschiedener EMMPRIN-Moleküle in malignen Zellen gleichen Gewebetyps feststellen. Es zeigten sich hierbei zwei bestimmte EMMPRIN-Proteine - HG65 und HG45 - in untersuchten Mamma-CA-Zellen. Eine detaillierte molekulare Analyse zeigte Lewis^x-Glykan-Strukturen in EMMPRIN HG65, die in EMMPRIN HG45 nicht vorhanden waren. Solche Carbohydratstrukturen und deren Rezeptoren sind maßgeblich in verschiedene Zellerkennungsprozesse involviert (Riethdorf et al. 2006). Unterschiedliche EMMPRIN-Modifikationen durch Glykolysierung könnten laut Riethdorf et al. (2006) somit Zell-Typ-spezifisch oder mit Zell-Malignität assoziiert sein. Es gibt auch Hinweise dafür, dass diese posttranslationalen Veränderungen des EMMPRIN-Proteins hormonreguliert sind (Nogushi et al. 2003). Die genauen Mechanismen jedoch, die diese unterschiedlichen Glykolysierungszustände der EMMPRIN-Moleküle steuern könnten, sind weitgehend unbekannt.

Auch über die biochemischen Grundlagen, die dazu führen, dass es zu einem Zusammenbruch der Bluthirnschrankenfunktion an Hirnkapillaren kommt, weiß man bisher wenig. Nach Sameshima et al. (2003) scheint der Verlust der Bluthirnschrankenfunktion, obwohl dies vor allem auf proliferierende Kapillaren aus KM-affinen Glioblastomregionen zutrifft, nicht durch Hypoxieschäden bedingt. Es konnte nämlich beobachtet werden, dass die Tumorendothelzellen keine degenerativen, sondern - mit mehreren Endothelschichten ausgestattet - vielmehr hyperplastische Veränderungen zeigten. Die Autoren vermuten, dass diese schnell proliferierenden Tumorkapillaren neben EMMPRIN-Verlust auch eine veränderte Expression verschiedener anderer Antigene aufweisen könnten.

Falls genetische Veränderungen im EMMPRIN-Gen/-Lokus für veränderte CD147-Expression auf Kapillarendothelien verantwortlich sein sollten, so müssten diese laut Sameshima et al. allerdings sehr gering sein, da die Größe der von ihnen gefundenen unterschiedlichen EMMPRIN-mRNA-Transskripte stets gleich war (Sameshima et al. 2000; Sameshima et al. 2003). Als Grund für den EMMPRIN-Expressionsverlust auf Endothelzellen mit gestörter Bluthirnschrankenfunktion kommen somit eher auch Veränderungen im perivaskulären Mikroenvironment aufgrund von neoplastischem Zellwachstum und Entzündungsprozessen in Betracht (Cavenee et al. 2000; Isobe et al. 1996).

Der Barrieremechanismus der Blut-Hirn-Schranke basiert vor allem auf den Tight junctions, die von benachbarten nonfenestrierten Endothelzellen gebildet werden. Diese tight-junction-assoziierte Bluthirnschrankenfunktion konnte bereits erfolgreich in Aortenendothelzellen induziert werden, nachdem man diese mit Zellen der Astroglia in Co-Kultur gebracht hatte (Isobe et al. 1996). Aortenendothelzellen verfügen physiologischerweise nicht über tight-junction-assoziierte Schrankenfunktionen. Auch HT7, ein spezifisches Homolog des EMMPRIN, wurde in Kapillarendothelzellen der Huhn-Allantois induziert, nachdem man diese mit Astroglia-Medium inkubiert hatte (Lobinus et al. 1992). Sameshima et al. (2003) vermuten, dass bei Interaktion mit Zellen der Astroglia EMMPRIN in Endothelzellen die Bildung von Tight junctions induziert. Außerdem scheint EMMPRIN mit selektiven Transportmechanismen in Endothelzellen assoziiert zu sein. In Rattenmyokard exprimiertes CD147 interagiert direkt mit den Laktattransportern MCT (Monocarboxylat-Transporter) 1 und MCT 4, begünstigt ihre Expression an Zelloberflächen und steigert ihre Aktivität (Kirk et al. 2000). Hohe MCT1- und CD147-Levels wurden im retinalen Pigmentepithel der Ratte gefunden (Sameshima et al. 2003). Das retinale Pigmentepithel, ein Nettoproduzent von Laktat, stellt die Barriere zwischen Retina und Choroidea-Blut dar (Finnemann et al. 1997; Gerhart et al. 1999). Für das Gehirn ist normalerweise Glukose der Hauptenergielieferant. Die Bluthirnschranke ist unter normalen Stoffwechselbedingungen relativ undurchlässig für Laktat und Ketonkörper. Bestehen jedoch Verhältnisse wie nach langem Hungern oder Diabetes mellitus, steigt die Permeabilität für solche Monocarboxylatverbindungen, sodass diese Substrate als Energielieferanten bedeutsam werden (Sameshima et al. 2003). Hierfür ist wohl MCT1 mitverantwortlich, das in solchen Situationen verstärkt auf Hirnkapillarendothelzellen exprimiert wird (Halestrap et al 1999).

Ausblick: Relevanz der Forschung zu EMMPRIN für mögliche zukünftige Tumorbehandlungsstrategien

Trotz erheblicher Fortschritte in der Tumorthherapie während der letzten Jahrzehnte ist die Prognose der Gliome immer noch schlecht. Besonders unbefriedigend ist das Outcome von Patienten mit Glioblastoma multiforme - trotz aggressiver multidisziplinärer Behandlung. So geben Levin et al. (2001) für Glioblastom-Patienten ein medianes Überleben von nur 42 bis 50 Wochen an. Verschiedene Chemotherapie-Regimes erzielten bisher keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Wong et al. (1999) berichten von einem 6-Monate-PFS (Progression-free-survival) von 15%, der Median des PFS lag bei 9 Wochen (unterschiedliche Regimes: Interferon beta; Interferon beta in Kombination mit 13-cis-Retinsäure; Menogaril; Carboplatin; eine Kombination von Carboplatin, 5-Fluorouracil und Procarbazin; Difluoromethylornithin). Nach Nieder et al. (2000) liegt das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit Glioblastomrezidiv nur zwischen 19 und 28 Wochen (verschiedene Regimes: Temozolomid; Carboplatin; Carboplatin mit Etoposid; Cisplatin mit Etoposid; Etoposid mit Ifosfamid; Cisplatin mit Ifosfamid).

Das Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ) zeigte in einer Studie von Yung et al. (2000) verglichen mit dem Chemotherapeutikum Procarbazin ein 6-Monate-PFS von 21% (versus 8% für Procarbazin).

Eine weitere mögliche Therapieoption bietet Marimastat (MRM) - ein Inhibitor der Familie der Matrixmetalloproteinasen (MMPs) (Folgueras et al. 2004), welche im Rahmen des Tumorwachstums verantwortlich gemacht werden für den Abbau extrazellulärer Matrix als eine Grundlage für Tumorzellinvasion, -intravasation, -extravasation und -migration (Biswas et al. 1987; Liotta et al. 1991). CD147 induziert die MMP-Produktion in Fibroblasten und kann somit über diesen Weg Tumorwachstum und -invasion fördern (Biswas et al. 1982; Biswas et al. 1984; Ellis et al. 1989; Biswas et al. 1995; Muramatsu et al. 2003; Koch et al. 1999). In präklinischen Studien hatten bereits Liotta et al. (2000) sowie Brown et al. (1995) gezeigt, dass MMP-Inhibitoren im Tiermodell das Wachstum solider Tumoren verminderten, Metastasierung hemmten und Tumorneovaskularisation blockierten. Tonn et al. (1999) fanden eine signifikante Hemmung von Gliomzellinvasion in vitro.

Groves et al. (2002) führten eine Studie durch, in der sie das Chemotherapeutikum TMZ mit MRM bei Patienten mit Glioblastomrezidiv kombinierten. Das 6-Monate-PFS betrug schließlich 39%, das mediane PFS lag bei 17 Wochen sowie das mediane Gesamtüberleben bei 45 Wochen. Das 12-Monate PFS betrug 16%. Die Kombination von TMZ und MRM führte somit zu einem 6-Monate-PFS, welches verglichen mit dem in der Literatur beschriebenen PFS unter TMZ-Monotherapie um 29% höher lag. Auch die allgemeine Response-Rate (Responder + Patienten ohne Progress) von 72,7% lag über der berichteten allgemeinen Response-Rate unter TMZ-Monotherapie von 45,6% (Groves et al. 2002).

In anderen Studien mit MRM konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Pankeaskarzinom ebenso effektiv wirkt wie die konventionelle Therapie mit Gemcitabin (Bramhall et al. 2001). Außerdem kann Marimastat das Überleben sowie die Zeit bis zur Progression bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom verlängern (Bramhall et al. 2002). Studien mit einem anderen MMP-Inhibitor, Batimastat, der intraperitoneal appliziert werden musste, zeigten jedoch keine signifikanten Ansprechraten (Wojtowicz-Praga et al. 1996).

Die herausragende Rolle der Matrix-Metalloproteinasen in der malignen Progression sowie die enge Verknüpfung des EMMPRIN in diesem Prozess lassen den weiterhin großen Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Entwicklung spezifischer (neuro-)onkologischer Pharmaka erkennen. Die bisherigen Studien untersuchten ausschließlich Hemmstoffe der Matrixmetalloproteinasen. Möglicherweise könnte die Entwicklung von Inhibitoren des CD147, welches ja die Produktion von MMPs maßgeblich induziert, einen ebenso verfolgenswerten Forschungsansatz darstellen. Auch die Kombination dieser Hemmsubstanzen zusammen mit MMP-Inhibitoren wie MRM wäre dann im Sinne einer Art „sequenziellen“ Tumorzell-Pathway-Blockade möglich.

In vitro konnte durch Gabe des spezifischen EGFR-Tyrosinkinaseinhibitors ZD1839 (Iressa™) eine signifikante Reduktion der EMMPRIN-Expression erreicht werden (Menashi et al. 2003). Dies lässt zumindest eine funktionelle Verknüpfung zwischen den beiden Oberflächenrezeptoren CD147 und EGFR vermuten, welche in Glioblastomen koexprimiert werden (Bei et al. 2004; Haas-Hogan et al. 2005) – eine Beobachtung, die Anlass gab für erste Erprobungsgänge von Tyrosinkinaseinhibitoren in klinischen Studien. Allerdings berichten Reardon et al. von nur mäßigem bisherigen Erfolg des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib (Glivec®) in der Glioblastomtherapie. Dieser musste zur Überwindung der Bluthirnschranke in Kombination mit Hydroxurea verabreicht werden (Reardon et al. 2005).

Auch Therapieregimes mit Antikörpern gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF, das durch CD147 hochreguliert wird (Tang et al. 2005), könnten vielleicht in Zukunft bei der Behandlung maligner ZNS-Tumoren denkbar sein. Bevacizumab (Avastin®), welches an VEGF bindet, wird seit kurzem erfolgreich bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, metastasiertem Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom und fortgeschrittenem Nierenkarzinom angewendet.

Sicherlich böten auch diese Ansätze keine Chance auf Heilung vom Glioblastom, könnten aber in Zukunft vielleicht hoffnungsvolle Komplementärtherapien für Patienten mit niedergradigen Gliomen und anderen Hirntumoren darstellen.

5. Literatur

1. Albrecht U, Seulberger H, Schwarz H, Risau W (1990) Correlation of blood brain barrier function and HT7 protein distribution in chick brain circumventricular organs. *Brain Res.* 535:49-61
2. Anderson RG (1998) The caveolae membrane system. *Annu. Rev. Biochem.* 67:199-225
3. Basset P, Bellocq JP, Wolf C, Stoll I, Hutin P, Limacher JM, Podhajcer OL, Chenard MP, Rio MC, Chambon P (1990) A novel metalloproteinase specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature* 348:699-704
4. Basset P, Wolf C, Chambon P (1993) Expression of the stromelysin-3 gene in fibroblastic cells of invasive carcinomas of the breast and other human tissues: a review. *Breast Cancer Res. Treat.* 24:185-193
5. Bei R, Budillon A, Masuelli L, Cereda V, Vitolo D, Di Gennaro E, Ripavecchia V, Palumbo C, Ionna F, Losito S, Modesti A, Kraus MH (2004) Frequent overexpression of multiple ErbB receptors by head and neck squamous cell carcinoma contrasts with rare antibody immunity in patients. *J. Pathol.* 204:317-325
6. Berditchevski F, Chang S, Bodorova J, Hemler ME (1997) Generation of monoclonal antibodies to integrin-associated proteins. Evidence that alpha3beta1 complexes with EMMPRIN/basigin/Ox47/M6. *J. Biol. Chem.* 272:29174-29180
7. Biswas C (1982) Tumor Cell Stimulation of collagenase production by fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 109:1026-1034
8. Biswas C (1984) Collagenase stimulation in cocultures of human fibroblasts and human tumor cells. *Cancer Lett.* 24:201-207
9. Biswas C, Toole BP (1987) Modulation by the extracellular matrix by tumor cell-fibroblast interactions. In: Elson E, Frazier W, Glaser L (eds) *Cell membranes: Methods and Reviews.* Plenum Publishing, New York, pp 341-363
10. Biswas C, Zhang R, DeCastro H, Guo T, Nakamura H, Kataoka H, Nabeshima K (1995) The human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor (renamed EMMPRIN) is a member of the immunoglobulin superfamily. *Cancer Res.* 55:434-439
11. Bouffet E, Perilongo G, Canete A, Massimino M (1998) Intracranial Ependymomas in children: a critical review of prognostic factors and a plea for cooperation. *Med. Pediatr. Oncol.* 30:319-331
12. Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, Bowry C, Buckels JA (2001) Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 19:3447-3455
13. Bramhall SR, Hallissey MT, Whiting J, Scholefield J, Tierney G, Stuart RC, Hawkins RE, McCulloch P, Maughan T, Brown PD, Baillet M, Fielding JW (2002) Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomized trial. *Br. J. Cancer* 86:1864-1870

14. Brown PD, Giavazzi R (1995) Matrix metalloproteinase inhibition: A review of anti-tumour activity. *Ann. Oncol.*, 6: 967-974.
15. Burger PC, Scheithauer BW (eds) (1994) Atlas of tumor pathology. Tumors of the central nervous system. Armed Forces Institute of Pathology, Third series, Fascicle 10
16. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS (eds) (2002) Surgical pathology of the nervous system and its coverings. Elsevier Science (USA)
17. Cavenee WK, Furnari FB, Nagane M, Huang HJS, Newcomb EW, Bigner DD, Weller M, Berens ME, Plate KH, Israel MA, Noble MD, Kleihues P (2000) Diffusely infiltrating astrocytomas. In: Kleihues P, Cavenee WK (eds) World health organization classification of tumours, pathology and genetics, tumours of the nervous system. IARC Press, Lyon, pp 10-21.
18. Chandler KL, Prados MD, Malec M, Wilson CB (1993) Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 23:716-720
19. Dabbous MK, El-Torky M, Haney L, Brinkley B, Sobhy N (1983) Collagenase activity in rabbit carcinoma: cell source and cell interactions. *Int. J. Cancer* 31:357-364
20. Dalber K, Eriksson E, Enberg U, Kjellman M, Backdahl M (2000) Gelatinase A, membrane type 1 matrix metalloproteinase, and extracellular matrix metalloproteinase inducer mRNA expression: correlation with invasive growth of breast cancer. *World J. Surg.* 24:334-340
21. Davidson B, Goldberg I, Berner A, Kristensen GB, Reich R (2003) EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) is a novel marker of poor outcome in serous ovarian carcinoma. *Clin. Exp. Metastasis* 20:161-169
22. Ehrlich P (1885) Das Sauerstoff-Bedürfnis des Organismus, eine farbenanalytische Studie. August Hirschwald, Berlin
23. Ellis SM, Nabeshima K, Biswas C (1989) Monoclonal antibody preparation and purification of a tumor cell collagenase-stimulatory factor. *Cancer Res.* 49:3385-3391
24. Feiden W, Milutinovic S (2002) Primäre ZNS-Lymphome: Morphologie und Diagnostik. *Pathologe* 23:284-291
25. Feiden S, Feiden W (2008) WHO Klassifikation der ZNS-Tumoren. Revidierte Fassung von 2007 mit kritischen Anmerkungen zum „Typing“ und „Grading“ diffuser Gliome. *Pathologe* 29:411-421
26. Finnemann SC, Marmorstein AD, Neill JM, Rodriguez-Boulan E (1997) Identification of the retinal pigment epithelium protein RET-PE2 as CE-9/OX-47, a member of the immunoglobulin superfamily. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 38:2366-2374
27. Folgueras AR, Pendas AM, Sanchez LM, Lopez-Otin C (2004) Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *Int. J. Dev. Biol.* 48:411-424

28. Fontaine D, Vandebos F, Lebrun C, Paquis V, Frenay M (2008) Diagnostic and prognostic values of 1p and 19q deletions in adult gliomas: critical review of the literature and implications in daily clinical practice. *Rev. Neurol.* 164:595-604
29. Fossum S, Mallett S, Barclay AN (1991) The MRC OX-47 antigen is a member of the immunoglobulin superfamily with an unusual transmembrane sequence. *Eur. J. Immunol.* 21:671-679
30. Gerhart DZ, Leino RL, Drewes LR (1999) Distribution of monocarboxylate transporter MCT 1 and MCT 2 in rat retina. *Neuroscience* 92:367-375
31. Ghatak S, Misra S, Toole BP (2002) Hyaluronan oligosaccharides inhibit anchorage-independent growth of tumor cells by suppressing the phosphoinositide 3-kinase/Akt cell survival pathway. *J. Biol. Chem.* 277:38013-38020
32. Ghatak S, Misra S, Toole BP (2005) Hyaluronan constitutively regulates ErbB2 phosphorylation and signalling complex formation in carcinoma cells. *J. Biol. Chem.* 280:8875-8883
33. Giese A, Westphal M (1996) Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery* 39:235-252
34. Goldmann EE (1913) Vitalfärbung am Zentralnervensystem, Beitrag zur Pathologie des Plexus choroideus und der Hirnhäute. *Abh. Königl. Preuss. Akad. Wiss.*
35. Goldstein W, Betz AL (1986) The blood-brain barrier. *Sci. Am.* 34:70-79
36. Goslen JB, Eisen AZ, Bauer EA (1985) Stimulation of skin fibroblast collagenase production by a cytokine derived from basal cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 85:161-164
37. Gray ST, Wilkins RJ, Yun K (1992) Interstitial collagenase gene expression in oral squamous cell carcinoma. *Am. J. Pathol.* 141:301-306
38. Gray F, Nordmann P, Graham DI, Lantos PL (1997) Bacterial infections. *Greenfield's Neuropathology*, 6th Ed., Oxford University Press, New York, pp 113-129
39. Groves MD, Puduvalli VK, Hess KR, Jaeckle KA, Peterson P, Yung WKA, Levin VA (2002) Phase II trial of temozolomide plus the matrix metalloproteinase inhibitor marimastat in recurrent and progressive glioblastoma multiforme. *J. Clin. Oncol.* 20:1383-1388
40. Grunwald I, Dillmann K, Roth C, Backens M, Reith W (2007) Supratentorielle Tumoren. *Radiologe* 47:471-485
41. Gu J, Zhang C, Chen R, Pan J, Wang Y, Ming M, Gui W, Wang D (2008) Clinical implications and prognostic value of EMMPRIN/CD147 and MMP2 expression in pediatric gliomas. *Eur. J. Pediatr. Online*
42. Guo H, Zucker S, Gordon MK, Toole BP, Biswas C (1997) Stimulation of matrix metalloproteinase production by recombinant extracellular matrix metalloproteinase inducer from transfected Chinese hamster ovary cells. *J. Biol. Chem.* 272:24-27

43. Guo H, Majmudar G, Jensen TC, Biswas C, Toole BP, Gordon MK (1998) Characterization of the gene for human EMMPRIN, a tumor cell surface inducer of matrix metalloproteinases. *Gene* 220:99-108
44. Guo H, Li R, Zucker S, Toole BP (2000) EMMPRIN (CD147), an inducer of matrix metalloproteinase synthesis, also binds interstitial collagenase to the tumor cell surface. *Cancer Res.* 60:888-891
45. Haas-Hogan DA, Prados MD, Tihan T, Eberhard DA, Jelluma N, Arvold ND, Baumber R, Lamborn KR, Kapadia A, Malec M, Berger MS, Strokoe D (2005) Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt. and glioma response to erlotinib. *J. Natl. Cancer Inst.* 97:880-887
46. Hakim R, Loeffler JS, Anthony DL, Black PM (1997) Gangliogliomas in adults. *Cancer* 79:127-131
47. Halestrap AP, Price NT (1999) The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. *Biochem. J.* 343:281-299
48. Heppner KJ, Matrisian LM, Jensen RA, Williams WH (1996) Expression of most matrix metalloproteinase family members in breast cancer represents a tumor-induced host response. *Am. J. Pathol.* 149:273-282
49. Himelstein BP, Canete-Soler R, Bernhard EJ, Muschel RJ (1994) Induction of fibroblast 92 kDa gelatinase/type IV collagenase expression by direct contact with metastatic tumor cells. *J. Cell Sci.* 107:477-486
50. Hiraoka N, Allen E, Apel IJ, Gyetko MR, Weiss SJ (1998) Matrix metalloproteinases regulate neovascularization by acting as pericellular fibrinolysins. *Cell* 95:365-377
51. Isobe I, Watanabe T, Yotsuyanagi T, Hazemoto N, Yamagata K, Ueki T, Nakanishi K, Asai K, Kato T (1996) Astrocytic contributions to blood-brain-barrier (BBB) formation by endothelial cells: a possible use of aortic endothelial cell for in vitro BBB model. *Neurochem. Int.* 28:523-533
52. Ito A, Nakajima S, Sasaguri Y, Nagase H, Mori Y (1995) Co-culture of human breast adenocarcinoma MCF-7 cells and human dermal fibroblasts enhances the production of matrix metalloproteinases 1,2 and 3 in fibroblasts. *Brit. J. Cancer* 71:1039-1045
53. Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, Yoshioka T, Nishimoto H, Itohara S (1998) Reduced angiogenesis and tumor progression in gelatinase-A deficient mice. *Cancer Res.* 58:1048-1051
54. Iwamoto FM, Nicolardi L, Demopoulos A, Barbashina V, Salazar P, Rosenblum M, Hormigo A (2008) Clinical relevance of 1p and 19q deletion for patients with WHO grade 2 and 3 gliomas. *J. Neurooncol* 88:293-298
55. Kataoka H, DeCastro R, Zucker S, Biswas C (1993) Tumor cell-derived collagenase-stimulatory factor increases expression of interstitial collagenase, stromelysin, and 72-kDa gelatinase. *Cancer Res.* 53:3154-3158
56. Kirk P, Wilson MC, Heddle C, Brown MH, Barclay AN, Halestrap AP (2000) CD147 is tightly associated with lactate transporters MCT1 and MCT4 and facilitates their cell surface expression. *EMBO J.* 19:3896-3904

57. Koch C, Staffler G, Huttinger R, Hilgert I, Prager E, Cerny J, Steinlein P, Majdic O, Horejsi V, Stockinger HT (1999) Cell activation-associated epitopes of CD147 in regulation of the T cell response, and their definition by antibody affinity and antigen density. *Int. Immunol.* 11:777-786
58. Kolles H, Niedermayer I, Feiden W (1998) Grading von Astrozytomen und Oligodendrogliomen. *Pathologe* 19:259-268
59. Kros JM, Gorlia T, Kouwenhoven MC, Zheng PP, Collins VP, Figarella-Branger D, Giangaspero F, Giannini C, Mokhtari K, Mork SJ, Paetau A, Reifenberger G, van den Bent MJ (2007) Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European Organization For Research and Treatment of Cancer Trial 26951: assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss, and correlations with outcome. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 66:545-551
60. Kurogi T, Nabeshima K, Kataoka H, Okada Y, Koono M (1996) Stimulation of gelatinase B and tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) production in co-culture of human osteosarcoma cells and human fibroblasts: gelatinase b production was stimulated via up-regulation of fibroblast growth factor (FGF) receptor. *Int. J. Cancer* 66:82-90
61. Lampert K, Machein U, Machein MR, Conca W, Peter HH, Volk B (1998) Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human brain tumours. *Am. J. Pathol.* 153:429-437
62. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH (2001) Neoplasms of the central nervous system. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia PA, pp 2100-2161
63. Lim M, Martinez T, Jablons D, Cameron R, Guo H, Toole B, Li JD, Basbaum C (1998) Tumor-derived EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) stimulates collagenase transcription through MAPK p38. *FEBS Lett.* 441:88-92
64. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG (1991) Cancer Metastasis and Angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 64:327-336
65. Liotta LA (2000) Cancer cell invasion and metastasis. *Sci. Am.* 266:54-59
66. Lobinus JA, Juillerat-Jeanneret L, Darekar P, Schlosshauer B, Janzer RC (1992) Induction of the blood-brain barrier specific HT7 and neurothelin epitopes in endothelial cells of the chick chorioallantoic vessels by a soluble factor derived from astrocytes. *Dev. Brain Res.* 70:207-211
67. Majmudar G, Nelson BR, Jensen TC, Johnson TM (1994a) Increased expression of matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) in cultured fibroblasts and basal cell carcinomas of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Mol. Carcinog.* 11:29-33
68. Majmudar G, Nelson BR, Jensen TC, Vorhees JJ, Johnson TM (1994b) Increased expression of stromelysin-3 in basal cell carcinomas. *Mol. Carcinog.* 9:17-23
69. Majores M, von Lehe M, Fassunke J, Schramm J, Becker AJ, Simon M (2008) Tumor recurrence and malignant progression of gangliogliomas. *Cancer* 113:3355-3363

70. Marieb EA, Zoltan-Jones A, Li R, Misra S, Ghatak S, Cao J, Zucker S, Toole BP (2004) Emmprin promotes anchorage-independent growth in human mammary carcinoma cells by stimulating hyaluronan production. *Cancer Res.* 64:1229-1232
71. Masson R, Lefebvre O, Noel A, El Fahime M, Chenard MP, Wendling C, Kebers F, LeMeur M, Dierich A, Foidart JM, Basset P, Rio MC (1998) In vivo evidence that the stromelysin-3 metalloproteinase contributes in a paracrine manner to epithelial cell malignancy. *J. Cell Biol.* 140:1535-1541
72. Menashi S, Serova M, Ma L, Vignot S, Mourah S, Calvo F (2003) Regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase expression by amphiregulin in transformed human breast epithelial cells. *Cancer Res.* 63:7575-7580
73. Meyers SP, Kemp SS, Tarr RW (1996) MR imaging features of medulloblastomas. *Am. J. Roentgenol.* 24:299-305
74. Miyauchi T, Kanekura T, Yamaoka A, Ozawa M, Miyazawa S, Muramatsu T (1990) Basigin, a new, broadly distributed member of the immunoglobulin superfamily, has strong homology with both the immunoglobulin V domain and the beta-chain of major histocompatibility complex class II antigen. *J. Biochem.* 107:316-323
75. Miyauchi T, Masuzawa Y, Muramatsu T (1991) The basigin group of the immunoglobulin superfamily: complete conservation of a segment in and around transmembrane domains of human and mouse basigin and chicken HT7 antigen. *J. Biochem.* 110: 770-774
76. Miyauchi T, Jimma F, Igakura T, Yu S, Ozawa M, Muramatsu T (1995) Structure of the mouse basigin gene, a unique member of the immunoglobulin superfamily. *J. Biochem. (Tokyo)* 118:717-724
77. Muramatsu T, Miyauchi T (2003) Basigin (CD147): a multifunctional transmembrane protein involved in reproduction, neural function, inflammation and tumor invasion. *Histol. Histopathol.* 18:981-987
78. Muraoka K, Nabeshima K, Murayama T, Biswas C, Kono M (1993) Enhanced expression of a tumor-cell-derived collagenase stimulatory factor in urothelial carcinoma: its usefulness as a tumor marker for bladder cancers. *Int. J. Cancer* 55:19-26
79. Nabeshima K, Kishi J, Kurogi T, Komada N, Kataoka H, Okada Y, Kono M (1994) Stimulation of TIMP-1 and metalloproteinase production in co-cultures of human tumor cells and human fibroblasts. *Cancer Lett.* 133-140
80. Nabeshima K, Suzumiya J, Nagano M, Ohshima K, Toole BP, Tamura K, Iwasaki H, Kikuchi M (2004) Emmprin, a cell surface inducer of matrix metalloproteinases (MMPs), is expressed in T-cell lymphomas. *J. Pathol.* 202:341-351
81. Nakada M, Nakamura H, Ikeda E, Fujimoto N, Yamashita J, Sato H, Seiki M, Okada Y (1999) Expression and tissue localization of membrane-types 1, 2 and 3 matrix metalloproteinases in human astrocytic tumours. *Am. J. Pathol.* 154:417-428

82. Nakano A, Tani E, Miyazaki K, Yamamoto Y, Furuyama J (1995) Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gliomas. *J. Neurosurg.* 83:298-307
83. Nazar GB, Hoffmann HJ, Becker LE (1990) Infratentorial Ependymomas in childhood: prognostic factors and treatment. *J. Neurosurg.* 72:408-417
84. Nieder C, Grosu AL, Molls M (2000) A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat. Rev.* 26:397-409
85. Niedermayer I, Deinzer M, Moringlane JR, Feiden W (2000) Neuropathologische und neuroradiologische Aspekte akuter disseminierter Enzephalomyelitiden (ADEM). *Radiologe* 40:1030-1035
86. Noel AC, Polette M, Lewalle JM, Munaut C, Emonard HP, Birembaut P, Foidart JM (1994) Coordinate enhancement of gelatinase A mRNA and activity levels in human fibroblasts in response to breast-adenocarcinoma cells. *Int. J. Cancer* 56:331-336
87. Noel A, Hajitou A, L'Hoir C, Maquoi E, Baramova E, Lewalle JM, Remacle A, Kebers F, Brown P, Calberg-Bacq CM, Foidart JM (1998) Inhibition of stromal matrix metalloproteinase: effects of breast-tumor promotion by fibroblasts. *Int. J. Cancer* 76:267-273
88. Okada A, Bellocq JP, Rouyer N, Chenard MP, Rio MC, Chambon P, Basset P (1995) Membran type matrix metalloproteinase (MT-MMP) gene is expressed in stromal cells of human colon, breast and head and neck carcinomas. *Proc. Nat. Acad. Sci. Wash.* 92:2730-2734
89. Pardridge WM (1998) Recent advances in blood-brain barrier transport. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 28:25-39
90. Pfeiffer J, Schröder JM, Paulus W (2002) Neuropathologie, morphologische Diagnostik der Krankheiten des Nervensystems und der Skelettmuskulatur. Springer Verlag, Berlin, 723 pp
91. Polette M, Gilles C, Marchand V, Lorenzato M, Toole BP, Tournier JM, Zucker S, Birembaut P (1997) Tumor collagenase stimulating factor (TCSF) expression and localization in human lung and breast cancers. *J. Histochem. Cytochem.* 45:703-709
92. Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL, Janosky J, Deutsch M (1995) Intracranial Ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 37:655-667
93. Poulosom R, Pignatelli M, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Whright PA, Jeffery RE, Longcroft JM, Rogers L, Stamp GWH (1992) Stromal expression of 72 kDa type IV collagenase (MMP-2) and TIMP-2 mRNAs in colorectal neoplasia. *Am. J. Pathol.* 141:389-396
94. Poulosom R, Hanby AM, Pignatelli M, Jeffery RE, Longcroft JM, Rogers L, Stamp GW (1993) Expression of gelatinase A and TIMP-2 mRNAs in desmoplastic fibroblasts in both mammary carcinomas and basal cell carcinoma of the skin. *J. Clin. Pathol.* 46:429-436

95. Prescott J, Troccoli N, Biswas C (1989) Coordinate increase in collagenase mRNA and enzyme levels in human fibroblasts treated with the tumour cell factor, TCSF. *Biochem. Int.* 19:257-266
96. Pyke C, Ralfkiaer E, Huhtala P, Hurskainen T, Dano K, Tryggvason K (1992) Localization of messenger RNA for Mr 72000 and 92000 type IV collagenases in human skin cancers by in situ hybridisation. *Cancer Res.* 52:1336-1341
97. Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan I, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Sathornsumetee S, Provenzale JM, Herndon JE, Dowell JM, Badruddoja MA, McLendon RE, Lagattuta TF, Kicielewski KP, Dresemann G, Sampson JH, Friedman AH, Salvado AJ, Friedman HS (2005) Phase II study of Imatinib Mesylate plus Hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J. Clin. Oncol.* 23:9359-9368
98. Reichem W, Deinzer M (1998) Zur neuroradiologischen Diagnostik von primären Non-Hodgkin-Lymphomen des Zentralnervensystems. *Radiologe* 38:913-923
99. Reimers N (2006) Untersuchungen zur Rolle des EMMPRIN bei der Progression des humanen Mammakarzinoms. Dissertation zur Erlangung des Grades Doktor der Naturwissenschaften im Fachbereich Biologie der Universität Hamburg.
100. Riethdorf S, Reimers N, Assmann V, Kornfeld JW, Terracciano L, Sauter G, Pantel K (2006) High incidence of EMMPRIN expression in human tumors. *Int. J. Cancer* 119:1800-1810
101. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, Stanley P, Li H, Albright AL, McGuire-Cullen P, Finlay JL, Stevens KR, Milstein JM, Packer RJ, Wisoff J (1998) Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the children's cancer group. *J. Neurosurg.* 88:695-703
102. Sabattini E, Bisgaard K, Ascani S, Poggi S, Piccioli M, Ceccarelli C, Pieri F, Fraternali-Orcioni G, Pileri SA (1998) The EvisioTM + system: a new immunohistochemical method for diagnostics and research. Critical comparison with APAAP, ChemMateTM, CSA, LABC and SABC techniques. *J. Clin. Pathol.* 51:506-511
103. Sameshima T, Nabeshima K, Toole BP, Yokogami K, Okada Y, Goya T, Kono M, Wakisaka S (2000) Expression of EMMPRIN (CD147), a cell surface inducer of matrix metalloproteinases, in normal human brain and gliomas. *Int. J. Cancer* 88:21-27
104. Sameshima T, Nabeshima K, Toole BP, Inoue T, Yokogami K, Nakano S, Ohi T, Wakisaka S (2003) Correlation of emmprin expression in vascular endothelial cells with blood-brain-barrier function: a study using magnetic resonance imaging enhanced by Gd-DTPA and immunohistochemistry in brain tumors. *Virchows Arch.* 442:577-584
105. Sawaya RE, Yamamoto M, Gokaslan ZL, Wang SW, Mohanam S, Fuller GN, McCutcheon IE, Stetler-Stevenson WG, Nicolson GL, Rao JS (1996) Expression and localization of 72 kDa type IV collagenase (MMP-2) in human malignant gliomas in vivo. *Clin. Exp. Metastasis* 14:35-42

106. Schlosshauer B, Herzog KH (1990) Neurothelin: an inducible cell surface glycoprotein of blood-brain barrier-specific endothelial cells and distinct neurons. *J. Cell Biol.* 110:1261-1274
107. Schmiedle UP, Kenney J, Maravilla KR (1992) Kinetics of pathologic blood-brain barrier permeability in an astrocytic glioma using contrast-enhanced MR. *Am. J. Neuroradiol.* 13:5-14
108. Schwartz TH, Kim S, Glick RS, Bagiella E, Balmaceda C, Fetell MR, Stein BM, Sisti MB, Bruce JN (1999) Supratentorial Ependymomas in adult patients. *Neurosurgery* 44:721-731
109. Seulberger H, Lottspeich F, Risau W (1990) The inducible blood-brain barrier specific molecule HT7 is a novel immunoglobulin-like cell surface glycoprotein. *EMBO J.* 9, 2151-2158
110. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Davis DH (1994) Mixed oligoastrocytomas: a survival and prognostic factor analysis. *Neurosurgery* 34:577-582
111. Shi Y, Ouyang P, Sugrue SP (2000) Characterization of the gene encoding pinin/DRS/memA and evidence for its potential tumor suppressor function. *Oncogene* 19: 289-297
112. Shi Y, Simmons MN, Seki T, Oh SP, Sugrue SP (2001) Change in gene expression subsequent to induction of Pnn/DRS/memA: increase in p21(cip1/waf1). *Oncogene* 20:4007-4018
113. Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, Kimmel D, Yates A, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB (2000) Alterations of chromosome Arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J. Clin. Onc.* 18:636-645
114. Sun J, Hemler ME (2001) Regulation of MMP-1 and MMP-2 production through CD147 extracellular matrix metalloproteinase inducer interactions. *Cancer Res.* 61:2276-2281
115. Tang W, Hemler ME (2004a) Caveolin-1 regulates matrix metalloproteinases-1 induction and CD147/EMMPRIN cell surface clustering. *J. Biol. Chem.* 279:11112-11118
116. Tang W, Chang SB, Hemler ME (2004b) Links between CD147 function, glycosylation, and caveolin-1. *Mol. Biol. Cell* 15:4043-4050
117. Tang Y, Kesavan P, Nakada MT, Yan L (2004c) Tumor-stroma interaction: positive feedback regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression and matrix metalloproteinase-dependent generation of soluble EMMPRIN. *Mol. Cancer Res.* 2:73-80
118. Tang Y, Nakada MT, Kesavan P, McCabe F, Millar H, Rafferty P, Bugelski P, Yan L (2005) Extracellular matrix metalloproteinase inducer stimulates tumor angiogenesis by elevating vascular endothelial cell growth factor and matrix metalloproteinases. *Cancer Res.* 65:3193-3199

119. Taylor PM, Woodfield RJ, Hodgkin MN, Pettitt TR, Martin A, Kerr DJ, Wakelam MJ (2002) Breast cancer cell-derived EMMPRIN stimulates fibroblast MMP2 release through a phospholipase A(2) and 5-lipoxygenase catalyzed pathway. *Oncogene* 21:5765-5772
120. Tonn JC, Kerkau S, Hanke A (1999) Effect of synthetic matrix-metalloproteinase inhibitors on invasive capacity and proliferation of human malignant gliomas in vitro. *Int. J. Cancer* 80:764-772
121. Tortori-Donati P, Fondelli MP, Cama A, Garre ML, Rossi A, Andreussi L (1995) Ependymomas of the posterior cranial fossa: CT and MRI findings. *Neuroradiology* 37:238-243
122. Warmuth-Metz M, Kühl J (2002a) Neuroradiologie bei Medulloblastomen in Differentialdiagnose zu Ependymomen: Ergebnisse der HIT`91-Studie. *Klin. Pädiatr.* 214: 162-166
123. Warmuth-Metz M, Kühl J, Solymosi L (2002b) Imaging in medulloblastoma: golden standart, reality and pitfalls. *Med. Pediatr. Oncol.* 39:273
124. Warmuth-Metz M, Kühl J, Rutkowski S, Krauß J, Solymosi L (2003) Differentialdiagnose infratentorieller Hirntumoren bei Kindern. *Radiologe* 43: 977-985
125. Williams TM, Lisanti MP (2005) Caveolin-1 in oncogenic transformation, cancer and metastasis. *Am. J. Cell. Physiol.* 288:494-506
126. Wojtowicz-Praga S, Low J, Marshall J, Ness E, Dickson R, Barter J, Sale M, McCann P, Moore J, Cole A, Hawkins MJ (1996) Phase I trial of a novel matrix metalloproteinase inhibitor batimastat (BB-94) in patients with advanced cancer. *Invest. New Drugs* 14:193-202
127. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ (1999) Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 17:2572-2578
128. Yamamoto M, Mohanam S, Sawaya R, Fuller GN, Seiki M, Sato H, Gokaslan ZL, Liotta LA, Nicolson GL, Rao JS (1996) Differential expression of membrane-type matrix metalloproteinase and its correlation with gelatinase A activation in human malignant brain tumours in vivo and in vitro. *Cancer Res.* 56:384-392
129. Yan L, Zucker S, Toole BP (2005) Roles of the multifunctional glycoprotein, emmprin (basigin; CD147), in tumour progression. *Thromb. Haemost.* 93:199-204
130. Yang JM, Xu Z, Wu H, Zhu H, Wu X, Hait WN (2003) Overexpression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in multidrug resistant cancer cells. *Mol. Cancer Res.* 1:420-427
131. Yoshida S, Shibata M, Yamamoto S, Hagihara M, Asai N, Takahashi M, Mizutani S, Muramatsu T, Kadomatsu K (2000) Homo-oligomer formation by basigin, an immunoglobulin superfamily member, via its N-terminal immunoglobulin domain. *Eur. J. Biochem.* 267:4372-4380
132. Yung WK, Albright RE, Olson J (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br. J. Cancer* 83:588-593

133. Zhang HF, Ong WY, Leong SK, Garey LJ (1997) Ultrastructural characteristics of blood vessels in the infant and adult human cerebral cortex. *Histol. Histopathol.* 12: 85-97
134. Zentner J, Wolf HK, Ostertun B, Hufnagel A, Campes MG, Solymosi L, Schramm J (1994) Gangliogliomas: clinical, radiological and histopathological findings in 51 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57:1497-1502

6. Tabellen

6.1 Low Grade Astrozytome (WHO II) (n = 48)

6.1.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	26	19	3	0	0	48
%	54,2	39,6	6,2	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.1.1: Astrozytome WHO II

6.1.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	3	0	1	5	34	5	48
%	6,2	0,0	20,8	10,4	70,8	10,4	100,0

Tab. 6.1.2: Astrozytome WHO II

6.1.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	12	30	4	2	0	0	48
%	25,0	62,5	8,3	4,2	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.1.3: Astrozytome WHO II

6.2 Anaplastische Astrozytome (WHO III) (n = 24)

6.2.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	1	2	7	14	0	24
%	4,2	8,3	29,2	58,3	0,0	100,0

Tab. 6.2.1: Astrozytome WHO III

6.2.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	11	1	0	5	5	2	24
%	45,8	4,2	0,0	20,8	20,8	8,3	100,0

Tab. 6.2.2: Astrozytome WHO III

6.2.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	1	19	2	2	0	0	24
%	4,2	79,2	8,3	8,3	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.2.3: Astrozytome WHO III

6.3 Glioblastome (WHO IV) (n = 53)

6.3.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	0	1	9	30	13	53
%	0,0	1,9	17,0	56,6	24,5	100,0

Tab. 6.3.1: Glioblastome

6.3.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	21	0	2	8	20	2	53
%	39,6	0,0	3,8	15,1	37,7	3,8	100,0

Tab. 6.3.2: Glioblastome

6.3.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	0	53	0	0	0	0	53
%	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.3.3: Glioblastome

6.4 Low Grade Oligodendrogliome (WHO II) (n = 49)

6.4.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	47	2	0	0	0	49
%	95,9	4,1	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.4.1: Oligodendrogliome WHO II

6.4.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	1	0	0	10	38	0	49
%	2,0	0,0	0,0	20,4	77,5	0,0	100,0

Tab. 6.4.2: Oligodendrogliome WHO II

6.4.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	12	27	7	3	0	0	49
%	24,5	55,1	14,3	6,1	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.4.3: Oligodendrogliome WHO II

6.5 Anaplastische Oligodendrogliome (WHO III) (n= 40)

6.5.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	16	15	9	0	0	40
%	40,0	37,5	22,5	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.5.1: Oligodendrogliome WHO III

6.5.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	8	1	3	8	18	2	40
%	20,0	2,5	7,5	20,0	45,0	5,0	100,0

Tab. 6.5.2: Oligodendrogliome WHO III

6.5.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	6	28	5	1	0	0	40
%	15,0	70,0	12,5	2,5	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.5.3: Oligodendrogliome WHO III

6.6 Oligoastrozytome (WHO II+III) (n = 34)

6.6.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	14	8	11	0	1	34
%	41,2	23,5	32,4	0,0	2,9	100,0

Tab. 6.6.1: Oligoastrozytome (WHO II+III)

6.6.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	0	0	0	4	27	3	34
%	0,0	0,0	0,0	11,8	79,4	8,8	100,0

Tab. 6.6.2: Oligoastrozytome (WHO II+III)

6.6.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	5	27	0	2	0	0	34
%	14,7	79,4	0,0	5,9	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.6.3: Oligoastrozytome (WHO II+III)

6.7 Low Grade Oligoastrozytome (WHO II) (n = 27)

6.7.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	13	7	7	0	0	27
%	48,1	25,9	25,9	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.7.1: Oligoastrozytome WHO II

6.7.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	0	0	0	3	22	2	27
%	0,0	0,0	0,0	11,1	81,5	7,4	100,0

Tab. 6.7.2: Oligoastrozytome WHO II

6.7.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	4	23	0	0	0	0	27
%	14,8	85,2	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.7.3: Oligoastrozytome WHO II

6.8 Anaplastische Oligoastrozytome (WHO III) (n = 7)

6.8.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	1	1	4	0	1	7
%	14,3	14,3	57,1	0,0	14,3	100,0

Tab. 6.8.1: Oligoastrozytome WHO III

6.8.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	0	0	0	1	5	1	7
%	0,0	0,0	0,0	14,3	71,4	14,3	100,0

Tab. 6.8.2: Oligoastrozytome WHO III

6.8.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	1	4	0	2	0	0	7
%	14,3	57,1	0,0	28,6	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.8.3: Oligoastrozytome WHO III

6.9 Pilozytische Astrozytome (WHO I) (n = 53)

6.9.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	49	4	0	0	0	53
%	92,5	7,5	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.9.1: Pilozytische Astrozytome

6.9.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	18	1	10	9	15	0	53
%	34,0	1,9	18,9	17,0	28,3	0,0	100,0

Tab. 6.9.2: Pilozytische Astrozytome

6.9.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	3	39	2	7	2	0	53
%	5,7	73,6	3,8	13,2	3,8	0,0	100,0

Tab. 6.9.3: Pilozytische Astrozytome

6.10 Ependymome WHO II+III (n = 13)

6.10.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	1	0	0	7	5	13
%	7,7	0,0	0,0	53,8	38,5	100,0

Tab. 6.10.1: Ependymome WHO II+III

6.10.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	12	0	0	1	0	0	13
%	92,3	0,0	0,0	7,7	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.10.2: Ependymome WHO II+III

6.10.3 Veränderte tumoreigene Kapillaren

	Keine VTK	VTK -	VTK (+)	VTK +	VTK ++	VTK +++	Gesamt
N	1	12	0	0	0	0	13
%	7,7	92,3	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.10.3: Ependymome WHO II+III

6.11 Ependymome WHO II (n = 11)

6.11.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	1	0	0	5	5	11
%	9,1	0,0	0,0	45,4	45,5	100,0

Tab. 6.11.1: Ependymome WHO II

6.11.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	10	0	0	1	0	0	11
%	90,9	0,0	0,0	9,1	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.11.2: Ependymome WHO II

6.11.3 Veränderte tumoreigene Kapillaren

	Keine VTK	VTK -	VTK (+)	VTK +	VTK ++	VTK +++	Gesamt
N	1	10	0	0	0	0	11
%	9,1	90,9	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.11.3: Ependymome WHO II

6.12 Anaplastische Ependymome WHO III (n = 2)

6.12.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	0	0	0	2	0	2
%	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0

Tab. 6.12.1: Anaplastische Ependymome WHO III

6.12.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	2	0	0	0	0	0	2
%	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.12.2: Anaplastische Ependymome WHO III

6.12.3 Veränderte tumoreigene Kapillaren

	Keine VTK	VTK -	VTK (+)	VTK +	VTK ++	VTK +++	Gesamt
N	0	2	0	0	0	0	2
%	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.12.3: Anaplastische Ependymome WHO III

6.13 Gangliogliome WHO I + III (n = 23)

6.13.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	7	8	2	6	0	23
%	30,4	34,8	8,7	26,1	0,0	100,0

Tab. 6.13.1: Gangliogliome WHO I + III

6.13.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	6	0	0	5	12	0	23
%	26,1	0,0	0,0	21,7	52,2	0,0	100,0

Tab. 6.13.2: Gangliogliome WHO I + III

6.13.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	2	19	1	1	0	0	23
%	8,7	82,6	4,3	4,3	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.13.3: Gangliogliome WHO I + III

6.14 Gangliogliome WHO I (n = 16)

6.14.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	7	8	1	0	0	16
%	43,75	50,0	6,25	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.14.1: Gangliogliome WHO I

6.14.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	3	0	0	5	8	0	16
%	18,75	0,0	0,0	31,25	50,0	0,0	100,0

Tab. 6.14.2: Gangliogliome WHO I

6.14.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	2	13	1	0	0	0	16
%	12,5	81,25	6,25	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.14.3: Gangliogliome WHO I

6.15 Anaplastische Gangliogliome WHO III (n = 7)

6.15.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	0	0	1	6	0	7
%	0,0	0,0	14,3	85,7	0,0	100,0

Tab. 6.15.1: Anaplastische Gangliogliome WHO III

6.15.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	3	0	0	0	4	0	7
%	42,9	0,0	0,0	0,0	57,1	0,0	100,0

Tab. 6.15.2: Anaplastische Gangliogliome WHO III

6.15.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	0	6	0	1	0	0	7
%	0,0	85,7	0,0	14,3	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.15.3: Anaplastische Gangliogliome WHO III

6.16 Medulloblastome (WHO IV) (n = 27)

6.16.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	2	4	6	9	6	27
%	7,4	14,8	22,2	33,4	22,2	100,0

Tab. 6.16.1: Medulloblastome

6.16.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	22	0	1	1	3	0	27
%	81,5	0,0	3,7	3,7	11,1	0,0	100,0

Tab. 6.16.2: Medulloblastome

6.16.3 Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	0	27	0	0	0	0	27
%	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.16.3: Medulloblastome

6.17 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (n = 10)

6.17.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	3	3	3	1	0	10
%	30,0	30,0	30,0	10,0	0,0	100,0

Tab. 6.17.1: NHL

6.17.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	8	0	2	0	0	0	10
%	80,0	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.17.2: NHL

6.17.3 Veränderte tumoreigene Kapillaren

	Keine VTK	VTK -	VTK (+)	VTK +	VTK ++	VTK +++	Gesamt
N	0	10	0	0	0	0	10
%	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.17.3: NHL

6.18 Metastasen (n = 15)

6.18.1 Tumorzellen

	T -	T (+)	T +	T ++	T +++	Gesamt
N	0	1	10	4	0	15
%	0,0	6,6	66,7	26,7	0,0	100,0

Tab. 6.18.1: Metastasen

6.18.2 Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	12	0	0	2	1	0	15
%	80,0	0,0	0,0	13,3	6,7	0,0	100,0

Tab. 6.18.2: Metastasen

6.18.3 Veränderte tumoreigene Kapillaren

	Keine VTK	VTK -	VTK (+)	VTK +	VTK ++	VTK +++	Gesamt
N	0	14	1	0	0	0	15
%	0,0	93,3	6,7	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.18.3: Metastasen

6.19 ADEM (n = 23)

6.19.1 Herd: Normale Kapillaren

	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	2	3	2	3	13	0	23
%	8,7	13,0	8,7	13,0	56,5	0,0	100,0

Tab. 6.19.1: ADEM-Herd

6.19.2 Herd: Veränderte Kapillaren

	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	5	13	0	5	0	0	23
%	21,7	56,5	0,0	21,7	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.19.2: ADEM-Herd

6.19.3 Normalgewebe: Normale Kapillaren

	Kein NG	Keine NK	NK -	NK (+)	NK +	NK ++	NK +++	Gesamt
N	7	0	0	1	0	15	0	23
%	30,4	0,0	0,0	4,3	0,0	65,2	0,0	100,0

Tab. 6.19.3: ADEM-Normalgewebe

6.19.4 Normalgewebe: Veränderte Kapillaren

	Kein NG	Keine VK	VK -	VK (+)	VK +	VK ++	VK +++	Gesamt
N	7	16	0	0	0	0	0	23
%	30,4	69,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Tab. 6.19.4: ADEM-Normalgewebe

Dank

Herzlichen Dank möchte ich dem Direktor des Instituts für Neuropathologie der Universitätskliniken in Homburg (Saar), Herrn **Professor Dr. med. Dr. med. habil. W. Feiden** aussprechen für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die uneingeschränkte Nutzungsmöglichkeit von Material und Räumlichkeiten.

Mein besonderer Dank gilt Frau **Dr. med. S. Feiden**, Ärztin am Institut für Neuropathologie, die sich für die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit stets Zeit nahm und mir viele wertvolle Tipps gab.

Ebenso bedanke ich mich bei dem Laborteam der Neuropathologie, namentlich Herrn **P. Krück**, Frau **B. Henk**, Frau **S. Leyes**, Frau **M. Huth** und insbesondere Herrn **W. Förderer** für die Einführung in die immunhistochemische Methode. Mein Dank gilt auch Frau **H. Linn** und Herrn **Dr. med. Y.-J. Kim**.

Meinen Mitdoktorandinnen und -doktoranden Frau **N. Bochem**, Frau **N. Braun**, Herrn **M. Kronenberger** und Herrn **C. Veith** danke ich für die stets gute Arbeitsatmosphäre.

Während meiner HiWi-Zeit im Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität des Saarlandes habe ich vieles über statistische Verfahren gelernt. Dieses Wissen half mir bei der Anfertigung dieser Arbeit sehr. Für die gute, menschliche Zusammenarbeit danke ich dem kommissarischen Institutsleiter, Herrn **Privatdozent Dr. med. Dipl.-Math. S. Gräber** sowie seinen Mitarbeiterinnen Frau **Dr. rer. nat. Dipl.-Math. M.F. Ong** und Frau **M. Hix**.

Außerdem danke ich meiner lieben Cousine, Frau **Dr. med. Katharina Gräber**, Ärztin in der internistischen Abteilung der Caritas-Klinik St. Theresia Saarbrücken, für ihre mentale Unterstützung.

Ein herzliches Dankeschön gebührt auch denen, ohne die mein Unialltag grau gewesen wäre: Frau **S. Derschang**, Frau **K. Dillmann**, Herr **M. Leidinger**, Frau **E. Raabe** und Frau **M. Schmidt**.

Meinem Patenkind **Sophia** danke ich für ihr unnachahmlich fröhliches Wesen. Meiner Mutter, Frau **Dorothea Olschewski**, möchte ich für ihre Unterstützung danken.

LEBENS LAUF

Benjamin Reinhold Theodor OLSCHESKI
Sonnenweg 16
66119 Saarbrücken

Geboren am	21.06.1984	
Geburtsort	Saarbrücken	
Eltern	Reiner Olschewski, Pharma-Kaufmann	
	Dorothea Olschewski Apothekenhelferin	
Schulausbildung	1990 – 1994	Grundschule Hohe Wacht, Saarbrücken
	1994 – 2003	Willi Graf Gymnasium, Saarbrücken
	06 / 2003	Allgemeine Hochschulreife (DN 1,4)
Studium	seit 10 / 2003	Humanmedizin, Universität des Saarlandes
	03 / 2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (DN 2,5)
Praktika & Famulaturen	09 / 2003	Klinik Rotes Kreuz, Saarbrücken (<u>Pflege</u>)
	03 / 2004	Klinik Rotes Kreuz, Saarbrücken (<u>Pflege</u>)
	07 / 2005	Klinik Rotes Kreuz, Saarbrücken (<u>Pflege</u>)
	09 / 2006	Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (<u>Neuropathologie</u>)
	03 / 2007	Klinikum Saarbrücken (<u>Kardiologie</u>)
	08 / 2007	Klinikum Südstadt, Rostock (<u>Onkologie</u>)
	10 / 2007 - 12 / 2007	Blockpraktikum am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
	03 / 2008	Klinikum Saarbrücken (<u>Kinderheilkunde</u>)
	08 / 2008	Blockpraktikum in der Praxis Dr. Trinks, Saarbrücken (<u>Allgemeinmedizin</u>)
	09 / 2008	Praxis Dres. Woerner/Rissé/Thon/ Winterberg, Saarbrücken (<u>Radiologie</u>)
	02 / 2009 - 01 / 2010	Praktisches Jahr (PJ) im Knappschafts- krankenhaus Sulzbach (<u>Innere Medizin</u> , <u>Chirurgie</u> , Wahlfach: <u>Radiologie</u>)