



Bitte beachten Sie das Copyright

© Tumorzentrum München

und

© W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

[zum Inhaltsverzeichnis](#)

Drucklegung des Manuals
mit freundlicher Unterstützung von

Goldsponsor

Essex Pharma GmbH, München

Weitere Sponsoren:

Europäisches Cyberknife Zentrum, München

medac gmbh, Wedel

MANUAL

Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Knochtumoren und Weichteilsarkome
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative
Syndrome
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte
Therapie in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom



W. Zuckschwerdt Verlag
München Wien New York

MANUAL

Hirntumoren und Spinale Tumoren

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. J. C. Tonn
PD Dr. med. F. W. Kreth
PD Dr. med. R. Goldbrunner
Prof. Dr. med. B. Meyer

3. Auflage 2007

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 51 60-22 38
Telefax (089) 51 60-47 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag
München Wien New York

Im Internet sind auf der Seite
<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>
 folgende Manuale abrufbar:

Endokrine Tumoren
 Gastrointestinale Tumoren
 Hirntumoren und primäre Tumoren
 des Rückenmarks
 Knochentumoren und Weichteilsarkome
 Kopf-Hals-Malignome
 Leukämien, myelodysplastische und
 myeloproliferative Syndrome
 Maligne Lymphome
 Maligne Melanome
 Maligne Ovarialtumoren
 Malignome des Corpus uteri
 Mammakarzinome
 Multiples Myelom
 Psychoonkologie
 Supportive Maßnahmen und symptomorientierte
 Therapie in der Hämatologie und Onkologie
 Tumoren der Lunge und des Mediastinums
 Urogenitale Tumoren
 Vulvakarzinom
 Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:
<http://www.krebsinfo.de>

Titelbild:
 Vordergrund: Glioblastom, FET-PET-Untersuchung
 Hintergrund: Spinales, intramedulläres Ependymom
 (Quelle: Neurochirurgische Klinik München-Großhadern)

Auslieferungen W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

Brockhaus Commission
 Verlagsauslieferung
 Kreidlerstraße 9
 D-70806 Kornwestheim

Österreich:
 Maudrich Verlag
 Spitalgasse 21a
 A-1097 Wien

USA:
 Scholium International Inc.
 151 Cow Neck Road
 Port Washington, NY 11050

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
 detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines
 solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbe-
 halten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Ver-
 fahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2007 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1,
 D-82110 Germering/München.
 Printed in Germany by Kessler Druck + Medien GmbH, Bobingen

ISBN 978-3-88603-923-4

Vorwort

Nach seiner Erstauflage im Jahr 2001 hat dieses Manual der Projektgruppe „Hirntumoren“ des Tumorzentrums München durch sehr rege Nachfrage bereits seine 3. Auflage erreicht. Wir haben dies zum Anlass genommen, das Werk grundlegend zu überarbeiten. Geblieben ist die Aufteilung in einen allgemeinen Teil mit grundlegenden Aspekten von Diagnostik und Therapie sowie einen speziellen Teil zu den einzelnen Entitäten. Die Knochentumoren der Wirbelsäule wurden bewusst nicht aufgenommen, da sie im Band „Knochentumoren und Weichteilsarkome“ dieser Reihe abgehandelt wurden.

Innerhalb der Kapitel im speziellen Teil wurde eine straffere, einheitliche Gliederung gewählt, die den praktischen Gebrauch weiter erleichtern soll. Alle Kapitel wurden grundlegend überar-

beitet und sowohl inhaltlich als auch hinsichtlich der Literatur aktualisiert. Die Anzahl der Literaturhinweise pro Kapitel wurde aus Gründen der Praktikabilität begrenzt.

Die Abschnitte zur neuroradiologischen Diagnostik in den Kapiteln des speziellen Teils wurden einheitlich unter Federführung von Herrn T. E. Mayer eingefügt, um Redundanzen mit dem allgemeinen Teil zu vermeiden. An dieser Stelle sei Frau Ilona Anders und Herrn F. W. Kreth für die redaktionellen Arbeiten sowie der Firma Essex für einen Druckkostenzuschuss gedankt.

Möge auch diese Auflage zur Betreuung und zur Behandlung unserer Patienten im interdisziplinären Umfeld beitragen.

Für die Herausgeber dieses Bandes

J. C. Tonn

Allgemeiner Teil

WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems (<i>J. Schlegel, J. Herms</i>)	2
Neuroradiologische Diagnostik (<i>T. E. Mayer, F. Dorn, J. Linn, M. Holtmannspötter, G. Fesl, C. Zimmer</i>)	17
Diagnostik von Hirntumoren mit nuklearmedizinischen Verfahren (<i>G. Pöpperl</i>)	29
Bildgeführte stereotaktische Serienbiopsie intrazerebraler Prozesse (<i>O. Schnell, F. W. Kreth</i>)	36
Mikrochirurgische Therapie (<i>J. C. Tonn, B. Meyer, H. Gumprecht, F. Ringel</i>)	39
Strahlentherapie und Radiochirurgie (<i>S. Astner, A. L. Grosu, P. Kneschaurek, F. W. Kreth, K. Krimmel, C. Nieder, W. Rachinger, A. Siefert, B. Wowra</i>)	46
Chemotherapie – Grundlagen (<i>C. Dudel, T. Birnbaum</i>)	57
Lokale Therapieformen bei Gliomen (<i>R. Goldbrunner, F. W. Kreth, J. C. Tonn</i>)	60
Symptomatische Therapien (<i>B. Feddersen, S. Grau, C. Schankin, S. Kreth, P. Winkler, S. Noachtar, A. Straube</i>)	64
Messinstrumente für Therapieergebnisse und Lebensqualität (<i>M. Wasner, M. Ruge, S. Lorenzl</i>)	77

Spezieller Teil

Niedermaligne Gliome (<i>A. Peraud, F. W. Kreth, B. Meyer, A. Siefert, J. C. Tonn</i>)	86
Höhergradige Gliome und Gliomatosis cerebri (<i>B. Meyer, R. Goldbrunner, F. Ringel, C. Dudel, S. Astner, T. Birnbaum</i>)	92
Kindliche Tumoren (<i>I. Schmid, A. Peraud, B. Pöllinger</i>)	102
Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome (<i>L. Schaaf, E. Uhl, J. Schopohl, C. Auernhammer, B. Wowra, A. Grosu, G. K. Stalla</i>)	114

Tumoren der Pinealisregion (<i>F. W. Kreth, J. C. Tonn</i>)	125
Meningeome und Meningeomatose (<i>P. A. Winkler, E. Uhl, J. Lehmberg, A. Muacevic, A. L. Grosu, , K. Seelos, J. C. Tonn</i>)	130
Neurinome (<i>B. Lumenta, B. Wowra, A. L. Grosu, R. Goldbrunner</i>)	137
Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa (Meningeosis neoplastica) (<i>A. L. Grosu, M. Deckert-Schmitz, S. T. Astner, C. Dudel, A. Muacevic, F. Winkler, H. Gumprecht, A. Weindl, B. Meyer</i>)	146
Lymphome (<i>C. Dudel, A. Siefert</i>)	155
Spinale Tumoren einschließlich Metastasen (<i>M. Stoffel, R. Rothörl, S. Zausinger, A. Muacevic, S. Astner, B. Meyer</i>)	160
Nachsorge	
Rehabilitation von Patienten mit Hirntumoren (<i>M. Paulig, J. Herzog, E. Koenig, M. Prosiegel, J. Schröter, A. Wuttge-Hannig</i>)	174
Palliativmedizinische Maßnahmen (<i>S. Lorenzl, G. D. Borasio, C. Dudel, C. Bausewein</i>)	186
Laufende Studien	
Laufende Studien (<i>R. Goldbrunner</i>)	204
Anhang	
Autorenverzeichnis	210
Mitglieder der Projektgruppe Hirntumoren	215
Stichwortverzeichnis	217

Allgemeiner Teil

WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems

J. Schlegel, J. Herms

Grundzüge der Klassifikation der Hirntumoren

Die WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems beruht auf der Annahme einer Entdifferenzierungsreihe, deren einzelne Stufen den Malignitätsgraden (WHO-Grade I bis IV) entsprechen, die wiederum mit dem mittleren postoperativen rezidivfreien Intervall korrelieren. Dieses Konzept setzte sich Ende der 1970er Jahre nach annähernd einer Dekade der Erarbeitung in der ersten WHO-Klassifikation durch [23]. Es gab aber nicht unerhebliche Vorbehalte, insbesondere hinsichtlich der Histogenese der Tumoren. Dennoch erlangte das Gradierungssystem weite Verbreitung und Anerkennung. In der zweiten Auflage [12] wurde versucht, eine einheitliche Nomenklatur zu sichern und damit vor allem für die klinische Diagnostik eine Grundlage der Qualitätssicherung zu schaffen. Als wesentlich darf dabei der Beitrag der Immunhistochemie zur Abgrenzung biologischer Tumorentitäten gewertet werden. Etwa zeitgleich mit der ersten Auflage dieses Tumormanuals erschien die dritte Auflage der WHO-Klassifikation, die erstmals die Rolle der Tumorgenetik in umfassender Form in eine WHO-Tumorklassifikation aufnahm [10]. Im Jahr 2007 wird die vierte Auflage der WHO-Klassifikation erscheinen, die sich aber während der Drucklegung dieser dritten Auflage des Tumormanuals noch in der Überarbeitung befand und noch nicht erschienen war. In dieser neuen Klassifikation wird vor allem eine Aktualisierung der genetischen Faktoren und die Aufnahme einiger neuer Tumorentitäten zu finden sein. Bei den neu aufgenommenen Tumoren handelt es sich allerdings ausnahmslos um relativ seltene

Tumorarten, die in den letzten Jahren als eigenständige Entitäten erkannt wurden. Auf diese Tumoren wird kurz in der Beschreibung der einzelnen Tumorgruppen eingegangen.

Von der WHO-Arbeitsgruppe wird hinsichtlich der Astrozytome eine klare Trennung zwischen den bei Kindern und Jugendlichen auftretenden, umschriebenen Tumoren (pilozytisches Astrozytom, pleomorphes Xanthoastrozytom und subependymales Riesenzellastrozytom) und den diffus infiltrierenden Astrozytomen der Erwachsenen (diffuses Astrozytom, anaplastisches Astrozytom und Glioblastom) vorgenommen. Nur die zweite Gruppe zeigt regelhaft eine Tendenz zur Tumorprogression, als deren maligner Endpunkt das Glioblastom angesehen wird.

Bei den diffus infiltrierenden Astrozytomen hält sich die WHO-Klassifikation an ein dreiarmliges Gradierungssystem, das die WHO-Grade II bis IV umfasst, wobei hinsichtlich der histopathologischen Kriterien weitgehende Übereinstimmung besteht. So stellen anaplastische Veränderungen eine wesentliche Beeinträchtigung der Prognose dar und werden einem entsprechend höheren Grad zugeordnet. Diagnostische Kriterien für das Glioblastom (WHO-Grad IV) sind der histopathologische Nachweis von Tumorgewebsnekrosen und/oder Gefäßproliferaten. Dabei hat sich insbesondere der Nachweis einer Nekrose als wesentliches prognostisches Merkmal etabliert. Das Gradierungssystem wird im Wesentlichen auch durch die molekularen Untersuchungen der letzten Jahre gestützt, die eine gute Korrelation spezifischer genetischer Aberrationen mit dem entsprechenden Tumorgrad zeigen. Prognostisch relevante Untergruppie-

rungen astrozytärer Tumoren konnten bislang aufgrund molekulargenetischer Veränderungen jedoch nur unzureichend nachgewiesen werden. Allerdings hat sich als prädiktiver Faktor für eine Radiochemotherapie mit Temozolomid maligner Gliome der Nachweis der Methylierung des MGMT-Promotors etabliert [5]. Die therapeutischen Möglichkeiten könnten in nächster Zeit auch die molekularpathologische Diagnostik anderer Tumorentitäten beeinflussen, wenn sich die Ansätze einer zielgerichteten Tumorthherapie gegen molekulare Strukturen („targeted therapy“) auch bei den Hirntumoren als erfolgversprechend erweisen sollten.

Die Tumorgruppe, in denen genetische Veränderungen den bedeutendsten prognostischen Faktor darstellen, sind sicherlich die Oligodendrogliome. Der Nachweis einer Deletion der Chromosomen 1p und 19q definiert eine Kerngruppe oligodendroglial differenzierter Tumoren, die eine ausgezeichnete Prognose aufweisen.

Neuroepitheliale Tumoren

Tumoren der Astroglia

Molekularpathologie

Zum Verständnis der Entstehung bösartiger Tumoren hat das Konzept der Tumorprogression, d. h. der schrittweisen Malignisierung neoplastischer Zellen, wesentlich beigetragen. Auch für die Gliome wird eine Progression von differenzierten, weniger malignen Tumoren hin zum hochmalignen Phänotyp, dem Glioblastom, beobachtet. Das trifft in besonderer Weise auf die astrogliale Reihe zu. Das Konzept einer Assoziation genetischer Veränderungen mit dieser schrittweisen Tumorprogression konnte auch für gliale Tumoren bestätigt werden [11]. Dabei hat sich gezeigt, dass offensichtlich unterschiedliche genetisch determinierte Wege zum Glioblastom führen [11]. Während primäre (*de novo*) auftretende Glioblastome zytogenetisch durch Polysomie des Chromosoms 7 und Verluste von Chromosom 10 (+7/-10) sowie molekulargenetisch durch eine Amplifikation des *EGFR*-Gens und eine Deletion des *PTEN*-Gens charakterisiert sind, weisen sekundäre Glioblastome vor allem Mutationen des *TP53*-Gens auf. Inzwischen wur-

den weitere molekulare Marker identifiziert, die den beiden klinisch und genetisch definierten Glioblastom-Typen zugeordnet werden konnten.

Unter dem Eindruck der WHO-Klassifikation von 2000 wurden inzwischen komplexe genetische Veränderungen auch in größeren klinischen Studien erfasst, sodass sich die Datenlage zunehmend konsolidiert. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass viele Studien Evidenz-basierten Kriterien nicht gerecht werden. Insbesondere handelt es sich fast ausschließlich um Untersuchungen an umfangreichen Archiven; prospektive Untersuchungen, die genetische Daten mit erfassen, sind dagegen noch sehr selten. Die vorliegenden Resultate zeigen aber eine deutliche Tendenz: Der Nachweis genetischer Aberrationen korreliert sehr gut mit dem histopathologischen Grad. So untermauern die genetischen Untersuchungen eindrucksvoll die Validität des dreigliedrigen Klassifikationssystems der WHO. Der Nachweis genetischer Veränderungen kann daher zusätzliche Informationen insbesondere für die Diagnostik kleiner Proben bereitstellen, wie sie z. B. im Rahmen stereotaktischer Biopsien gewonnen werden [15].

Eine prognostisch relevante Subklassifikation der astrozytären Tumoren aufgrund spezifischer genetischer Veränderungen hat sich allerdings bisher, anders als bei den Oligodendrogliomen, nicht erkennen lassen. Allerdings konnte inzwischen für die größte Gruppe der malignen hirneigenen Tumoren, für die Glioblastome, ein prädiktiver molekularer Marker etabliert werden. In einer Begleituntersuchung zur EORTC-Therapiestudie zur Radiochemotherapie mit Temozolomid konnte gezeigt werden, dass Patienten, deren Tumoren eine MGMT-Promotormethylierung aufwiesen, deutlich besser auf die Therapie ansprachen [5].

Der Nachweis von astroglialen Tumorzellen mit Stammzell-artigen Eigenschaften hat dazu geführt, dass sich die aktuelle molekularpathologische Forschung eingehend mit den Vorläuferzellen beschäftigt, aus denen die Astrozytome entstehen. Für die Zukunft könnten sich daraus sowohl völlig neue Klassifikationsansätze als auch neue therapeutische Möglichkeiten ergeben [1].

Die einzelnen Tumoren

Diffuses Astrozytom (WHO-Grad II)

Ein astroglialer Tumor, der durch ein hohes Maß an zellulärer Differenzierung, langsames Wachstum und diffuse Infiltration der angrenzenden Hirnstrukturen charakterisiert ist. Diese Tumoren haben eine ausgeprägte Tendenz zur malignen Progression hin zum anaplastischen Astrozytom und zum Glioblastom. Typischerweise sind junge Erwachsene betroffen.

Diffuse Astrozytome sind hoch-differenzierte astrogliale Tumoren mit einer lockeren, nicht selten mikrozystisch umgewandelten Tumorgewebsmatrix. Die Zellzahl übertrifft nur geringgradig die der nicht-neoplastischen Astroglia und die zelluläre Polymorphie ist lediglich diskret. Mitosen fehlen. Aufgrund des dominierenden Zelltyps können drei Varianten unterschieden werden, häufig ist aber eine klare Zuordnung nicht sicher zu treffen.

Fibrilläre Astrozytome:

Tumoren mit geringer Zelldichte, Tumorzellen mit kompakten Kernen ohne abgrenzbaren Zytoplasmasaum in einer dichten fibrillären Gewebsmatrix mit deutlichem Nachweis von GFAP; häufig kleinzystische Auflockerung, auch größere Zysten.

Protoplasmatische Astrozytome:

Seltener Variante, Tumorzellen mit deutlichem Zytoplasmasaum, inkonstanter GFAP-Expression, insbesondere keine GFAP-positive Matrix; deutliche Neigung zu kleinzystischer Degeneration.

Gemistozytische Astrozytome:

Es dominieren große, abgeplattete astrogliale Tumorzellen mit exzentrischen Zellkernen und einem plumpen, leicht eosinophilen Zytoplasma. Vereinzelt finden sich auch mehrkernige Zellen und lymphoplasmazelluläre Infiltrate. Zysten sind selten, die Zellen exprimieren GFAP.

Anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III)

Ein diffuses Astrozytom mit fokaler oder generalisierter Anaplasie und deutlich erhöhter Proliferationstendenz. Im mittleren und höheren

Lebensalter entweder als Rezidiv eines zuvor niedrigergradigen Astrozytoms oder primär auftretend, hohe Tendenz zum Übergang in ein Glioblastom.

Im Gegensatz zu den diffusen Astrozytomen des WHO-Grades II finden sich fokale oder generalisierte Zeichen der Anaplasie: erhöhte mitotische Aktivität, Kernpolymorphie, Gefäßproliferate und Einzelzellnekrosen. Flächenhafte Nekrosen sprechen für einen Übergang in ein Glioblastom.

Glioblastom (WHO-Grad IV)

Häufigster maligner Tumor des Zentralnervensystems, bevorzugtes Auftreten im höheren Lebensalter, entweder primär auftretend oder als Rezidiv eines zuvor niedrigergradigen Astrozytoms. Vorzugslokalisation in den Großhirnhemisphären und im Balken (Schmetterlingsgliom).

Makroskopisch und histopathologisch ist das Glioblastom durch eine ausgeprägte Gewebs- und Zellpolymorphie mit strichförmigen und flächenhaften Tumorgewebsnekrosen, Gefäßproliferaten und durch eine diffuse Infiltration des angrenzenden Hirnparenchyms gekennzeichnet. Folgende Varianten können auftreten:

Beim *Riesenzell-Glioblastom* dominieren zum Teil bizarre ein- und mehrkernige Riesenzellen, das *Gliosarkom* weist eine ausgeprägte, von den Gefäßproliferaten ausgehende sarkomatöse Komponente auf.

Genetik

Astrogliale Tumoren treten selten im Rahmen hereditärer Tumorsyndrome auf:

Turcot-Syndrom (mit gastrointestinalen Tumoren, FAP- oder HNPCC-assoziiert, vor allem *APC*- und *hMSH2*-Mutationen, MIM-No. 276 300) und Li-Fraumeni-Syndrom (*TP53*-Mutation, MIM-No. 151 623).

Für die Glioblastome wird eine genetisch unterschiedliche Pathogenese der primären (*de novo*) und sekundären Glioblastome angenommen (siehe Molekularpathologie). Riesenzell-Glioblastome treten eher bei jüngeren Patienten (< 42 Jahre) auf, weisen häufig *TP53*-Mutationen (84 %) und praktisch keine EGFR-Am-

plifikation (5 %)/CDKN2A-Deletion (0 %) auf, entsprechen insofern dem genetischen Fingerabdruck der sekundären Glioblastome. Allerdings treten sie klinisch *de novo* nach kurzer Anamnese auf und zeigen eine den primären Glioblastomen vergleichbare PTEN-Deletions-Quote (33 %) [17]. Gliosarkome entsprechen sowohl klinisch als auch molekulargenetisch im Wesentlichen den primären Glioblastomen, weisen aber keine EGFR-Amplifikation auf. Dabei zeigen die gliale und die bindegewebige Komponente identische genetische Veränderungen [20].

Prädiktive Faktoren

Wichtigster prädiktiver Faktor ist der histologische Differenzierungsgrad mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose bei den anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen. Für die diffusen Astrozytome hat die Progression in ein anaplastisches Astrozytom die größte prognostische Bedeutung, dabei haben die gemistozytischen Astrozytome ein gegenüber den anderen Varianten etwas erhöhtes Risiko.

Als molekularer Marker mit hohem prädiktivem Wert für eine Radiochemotherapie mit Temozolomid beim Glioblastom hat sich der Nachweis der Methylierung des Promotors des Gens für die Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) bewährt [5]. Durch die Promotormethylierung wird das Gen transkriptionell „abgeschaltet“, d. h. es wird kein MGMT gebildet. MGMT ist ein wichtiger Faktor für die DNA-Reparatur. Wenn also durch die Promotormethylierung kein MGMT vorhanden ist, findet keine Reparatur der therapiebedingten DNA-Schäden der Tumorzellen statt, die geschädigten Zellen können nicht proliferieren oder werden apoptotisch und die Therapiewirkung ist besser. Bei einer geplanten Temozolomid-Therapie ist die molekularpathologische Untersuchung des MGMT-Methylierungsstatus zu empfehlen. Die Untersuchung ist in den beiden Neuropathologischen Einrichtungen in München etabliert.

Pilozytisches Astrozytom (WHO-Grad I)

Ein relativ umschriebener, langsam wachsender, häufig zystischer Tumor der Astroglia mit bevorzugtem Auftreten im Kindes- und Jugendalter,

häufig lokalisiert in Mittellinien-nahen Strukturen wie Hirnstamm, Stammganglien und als Optikusgliom sowie in Kleinhirn und Rückenmark.

Es handelt sich um einen zellarmen, faserreichen astroglialen Tumor mit einem typischen biphasischen Wachstumsmuster mit kompakten Anteilen, die aus bipolaren („piloiden“) Zellen und typischen Rosenthal’schen Fasern bestehen, und lockeren Arealen, die multipolare Zellen in einer mikrozystisch aufgelockerten Matrix mit eosinophilen granulären Körperchen enthalten. Bei den sogenannten Rosenthal’schen Fasern handelt es sich um Korkenzieher-artige eosinophile Gliafortsätze, die nicht spezifisch sind für Pilozytische Astrozytome, in denen sie auch völlig fehlen können. Auch in reaktiven Prozessen treten diese Veränderungen auf. Eosinophile granuläre Körperchen sind globuläre hyaline Einschlüsse („protein droplets“), die sich in den Gliafortsätzen nachweisen lassen und auch bei anderen Neoplasien auftreten können. Mitosen sind in Pilozytischen Astrozytomen selten. Prominente Kernpolymorphie, Gefäßproliferation und Invasion des Subarachnoidalraumes treten häufig auf und sind im Allgemeinen nicht als prognostisch ungünstige Parameter anzusehen. Eine maligne Transformation tritt extrem selten auf, dagegen sind regressive Veränderungen, vor allem Zystenbildung, häufig.

Varianten: Neben der oben dargestellten, klassischen „juvenilen“ Form tritt die „adulte“ Variante, die allein durch die piloide Zytologie charakterisiert ist, selten auf. Auch der als eigenständige Form beschriebenen infantilen Variante, die durch ihren suprasellären Sitz imponiert, fehlen häufig die klassischen histopathologischen Veränderungen. Diese Tumoren zeichnen sich nicht selten durch ein aggressiveres Wachstum aus.

Genetik

Typischer zentralnervöser Tumor der Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen, NF1, MIM-No. 162 200), tritt bei etwa 15 % der Patienten am häufigsten auch bilateral im Verlauf des N. opticus auf. Etwa ein Drittel der Patienten mit Tumoren in dieser Lokalisation leiden an NF1.

Bislang konnten in den sporadischen Tumoren keine konsistenten genetischen Veränderungen nachgewiesen werden, insbesondere fehlen den Pilozytischen Astrozytomen die in den niedergradigen diffusen Astrozytomen häufigen TP53-Mutationen, auch sind Veränderungen des NF1-Gens in sporadischen Pilozytischen Astrozytomen nicht nachweisbar.

Prädiktive Faktoren

Pilozytische Astrozytome sind langsam, häufig über Jahrzehnte wachsende Tumoren, die nur extrem selten eine maligne Transformation durchlaufen. Gesicherte histopathologisch-prädiktive Faktoren sind nicht etabliert. Lediglich eine deutlich erhöhte Mitoserate in Assoziation mit Polymorphie und Tumorgewebsnekrosen kann als Hinweis auf Malignität gewertet werden. Diese extrem seltenen Tumoren werden als *Anaplastisches Pilozytisches Astrozytom* dem WHO-Grad III zugeordnet. Über ihre Prognose liegen allerdings keine verlässlichen Daten vor.

Pleomorphes Xanthoastrozytom (WHO-Grad II)

Ein oberflächlich lokalisierter astroglialer Tumor der Großhirnhemisphären mit Infiltration der Meningen. Bevorzugtes Auftreten im Kindes- und Jugendalter. Trotz deutlicher Zell- und Gewebspolymorphie mit bizarren Riesenzellen und xanthomatösen Veränderungen mit relativ günstiger Prognose.

Prädiktive Faktoren

Tumoren mit hoher mitotischer Aktivität und/oder Tumorgewebsnekrose sollen als Pleomorphes Xanthoastrozytom (PXA) mit anaplastischen Veränderungen bezeichnet werden, eine Einteilung als Anaplastisches PXA (WHO-Grad III) sollte nicht benutzt werden. Für das Rezidivfreie Intervall (5 Jahre: 72 %, 10 Jahre 61 %) sind die operative Radikalität und ein niedriger Mitose-Index unabhängige prädiktive Faktoren. Für die postoperative Überlebenszeit (5 Jahre: 81 %, 10 Jahre 70 %) haben sich der Mitose-Index (> 5/HPF) und der Nachweis von Tumorge-

websnekrosen als negative prädiktive Faktoren gezeigt [4].

Subependymales Riesenzellastrzytom (WHO-Grad I)

Üblicherweise im Rahmen einer Tuberösen Sklerose auftretender, gutartiger, abgegrenzter und langsam wachsender astroglialer Tumor mit bevorzugter Lokalisation am Boden der Seitenventrikel und intraventrikulärer Ausdehnung mit gelegentlicher Verlegung des Foramen Monroi.

Etwa 30 % der Tuberöse-Sklerose-Patienten weisen Mutationen im *TSC1*-Gen (MIM-No. 191 100) auf Chromosom 9q34 auf, während 70 % Mutationen im *TSC2*-Gen (MIM-No. 190 092) auf Chromosom 16p13.3 zeigen. Nicht selten liegen biallelische Mutationen vor. Die Genprodukte Tuberin und Hamartin sind inzwischen gut funktionell charakterisiert.

Oligodendrogliale Tumoren und Mischgliome

Oligodendrogliom (WHO-Grad II)

Ein langsam wachsender, hoch-differenzierter und diffus infiltrierender Tumor der Oligodendroglia mit bevorzugtem Auftreten im Erwachsenenalter und Vorzugslokalisation in den Großhirnhemisphären.

Es handelt sich um einen isomorphen, kapillarreichen Tumor mit typischer Ausbildung sogenannter „Honigwabens“-Architektur. Fast regelmäßig treten Mikroverkalkungen auf, vor allem in der Infiltrationszone. Der Nachweis von Mikrogemistozyten und/oder gliofibrillären Oligodendrozyten alleine kann ausreichen, die Diagnose eines Oligodendroglioms zu stellen, auch wenn ansonsten typische Charakteristika fehlen. Nicht selten findet sich eine Infiltration des Subarachnoidalraumes.

Anaplastisches Oligodendrogliom (WHO-Grad III)

Tumor der Oligodendroglia mit deutlichen Zeichen der malignen Transformation.

Es finden sich die histopathologischen Zeichen der Entdifferenzierung, mitunter kann die typische „Honigwaben“-Architektur verloren gehen. Es tritt eine erhöhte Kernpolymorphie auf, eine höhere Zelldichte weist auf eine erhöhte Proliferation hin und es finden sich gelegentlich Kapillarproliferate und Einzelzellnekrosen. Der Nachweis von Mitosen wird etwas kontrovers eingeschätzt. Während die WHO-Klassifikation eine deutliche mitotische Aktivität fordert, sehen andere Autoren bereits einzelne Mitosen als hartes Kriterium der Malignität an [3].

Oligoastrozytom (WHO-Grad II) und Anaplastisches Oligoastrozytom (WHO-Grad III)

Ein Tumor, in dem sich nebeneinander neoplastische Astroglia und Oligodendroglia nachweisen lässt.

Die Abgrenzung der oligoastrozytären Mischtumoren gegen die „reinen“ Astrozytome und Oligodendrogliome stellt eindeutig ein diagnostisches Problem dar [3]. Wesentlich für die histopathologische Diagnose ist der Nachweis einer astroglialen und einer oligodendroglialen Komponente, die beide eindeutig neoplastisch sein müssen. Häufig treten die beiden Komponenten regional abgegrenzt auf („kompakter Typ“), sie können aber auch ineinander übergehen („diffuser Typ“). Der alleinige Nachweis von Minigemistozysten und gliofibrillären Oligodendrozyten erlaubt nicht die Diagnose eines Mischglioms. Andererseits verbietet der Nachweis einer geringen oligodendroglialen Komponente die Diagnose eines reinen Astrozytoms. Die WHO-Arbeitsgruppe hat sich bewusst nicht auf eine prozentuale Mindestanforderung für die Diagnose eines Mischglioms festlegen lassen. Wesentlich für diese Haltung ist die Frage, inwieweit das diagnostische Material repräsentativ für die prozentuale Zusammensetzung des Gesamttumors ist. In der Literatur werden daher unterschiedlichste Anteile, die von 1 % bis zu 50 % reichen, benutzt. Die anaplastischen Tumoren weisen die Zeichen der Malignität auf, die auch für die Anaplastischen Astrozytome und Oligodendrogliome typisch sind.

Molekularpathologie und Prädiktive Faktoren

Innerhalb der Tumoren mit oligodendroglialer Komponente lassen sich zumindest zwei pathogenetisch unterschiedliche Subtypen identifizieren, die sich klinisch und in ihren genetischen Veränderungen deutlich unterscheiden. Die prognostisch günstige Kerngruppe der Tumoren mit oligodendroglialer Differenzierung ist molekulargenetisch durch Verluste der Chromosomen 1p und 19q (-1p/-19q) charakterisiert. Eine Reihe von Faktoren weist darauf hin, dass es sich hierbei um eine eigenständige (Sub-)Entität handelt. Sowohl die reinen Oligodendrogliome als auch die Oligoastrozytome mit -1p/-19q-Veränderung zeigen eine besondere Vorzugslokalisation außerhalb des Temporallappens und treten nicht selten bilateral auf [16, 22]. Sowohl die Tumoren des WHO-Grades II als auch die anaplastischen Varianten haben eine deutlich bessere Prognose. Dagegen spielt der -1p/-19q-Status keine Rolle als prädiktiver Faktor für eine PCV-Therapie [2, 21]. Der extrem seltene Nachweis einer kombinierten -1p/-19q-Veränderung in Glioblastomen legt ferner nahe, dass diese Oligodendrogliome praktisch keine Tumorprogression zum Glioblastom zeigen. Die genetischen Veränderungen haben bei den Oligodendrogliomen und Mischgliomen so sehr an prognostischer Bedeutung gewonnen, dass molekularpathologische Zusatzuntersuchungen bei dieser Diagnose von der WHO-Arbeitsgruppe dringend empfohlen werden. Da die molekularpathologischen Untersuchungen nicht in allen Teilen der Welt etabliert sind, hat die WHO darauf verzichtet, die oligodendroglialen Tumoren allein auf der Basis ihrer genetischen Veränderungen zu klassifizieren.

Ependymale Tumoren

Ependymom (WHO-Grad II)

Ein langsam wachsender, differenzierter Tumor des Ventrikelependyms mit bevorzugtem Auftreten im Kindes- und Jugendalter sowie bei jungen Erwachsenen und typischem intraventrikulären Wachstum.

Es handelt sich um einen mäßig zellreichen, gut abgegrenzten, isomorphen glialen Tumor mit ty-

pischer Ausbildung perivaskulärer kernfreier Räume (sogenannter „Pseudo-Rosetten“), vereinzelt auch echte Rosetten und Ependymschläuche. Folgende histopathologische Varianten werden beobachtet:

Zelluläres Ependymom:

Zellreiche Variante ohne gesteigerte Mitoserate

Papilläres Ependymom:

Seltener papillärer Tumor

Klarzell-Ependymom:

An Oligodendrogliome erinnernder Tumor, aber mit typischen „Pseudo-Rosetten“

Tanycytisches Ependymom:

Spindelzellige Variante, vor allem im Rückenmark auftretend

Anaplastisches Ependymom (WHO-Grad III)

Ependymom mit deutlichen Zeichen der malignen Transformation. Bei den Anaplastischen Ependymomen finden sich erhöhte Zelldichte und Mitoserate, Kernpolymorphie, invasives Wachstum, Gefäßproliferate und gelegentlich Nekrosen. Häufig Liquoraussaat.

Prädiktive Faktoren

Prognostisch relevante histopathologische Faktoren konnten bei den Ependymomen bisher nicht gesichert werden. Zwei gutartige Varianten lassen sich abgrenzen: Das *Myxopapilläre Ependymom* (WHO-Grad I) stellt einen fast ausschließlich im Conus/Cauda/Filum terminale auftretenden, langsam wachsenden Tumor des jüngeren Erwachsenenalters dar, mit charakteristischer radiärer Anordnung der kuboidalen bis elongierten, GFAP-exprimierenden Tumorzellen um ein vaskuläres Stroma; zwischen den Zellkomplexen Anreicherung einer mukoiden Matrix, nur bei inkompletter Ausräumung seltene Rezidive. Das *Subependymom* (WHO-Grad I) ist ein Tumor der subependymalen Glia, vor allem in der Wand des 4. Ventrikels und der Seitenventrikel auftretend mit extrem geringer Wachstumstendenz, bestehend aus Nestern isomorpher glialer Zellen in einer dichten fibrillären Matrix mit kleinzystischer Auflockerung.

Tumoren des Plexus chorioideus

Das *Plexuspapillom* (WHO-Grad I) ist ein bevorzugt im Seitenventrikel und 4. Ventrikel auftretender intraventrikulärer, hoch-differenzierter, papillärer Tumor, histologisch kaum vom Plexusepithel zu unterscheiden. Das *Plexuskarzinom* (WHO-Grad III) ist die extrem seltene maligne Variante des Plexuspapilloms mit raschem Wachstum und Infiltration des umgebenden Hirnparenchyms.

Seltene Entitäten und Varianten glial differenzierter neuroepithelialer Tumoren unklaren histogenetischen Ursprungs

Diese Gruppe umfasst die in der WHO von 2000 aufgeführten Entitäten: das *Astroblastom*, das *Chordoide Gliom des 3. Ventrikels* und das Angiozentrische Gliom.

In der neuen WHO-Klassifikation von 2007 werden zusätzlich das *Pilomyxoide Astrozytom*, der Papilläre Tumor der Pinealisregion, das Pituizyтом sowie einige glioneuronale Mischtumoren aufgenommen werden als Tumoren mit einer astrozytären Differenzierung. Unter der Gruppe der glialen Tumoren mit unklarem Ursprung werden das *Niedrig-gradige spinale Gliom mit extensiver leptomeningealer Ausbreitung* und der *Papilläre Tumor der Pinealisregion* genannt werden.

Neuronale Tumoren und glio-neuronale Mischtumoren

Gangliozytom (WHO-Grad I) und

Gangliogliom (WHO-Grad I oder II)

Diese gut differenzierten, langsam wachsenden Tumoren bestehen entweder aus reifen, neoplastischen Ganglienzellen (Gangliozytom) oder zeigen eine Koexistenz von neoplastischen Ganglienzellen und glialen Zellen (Gangliogliom).

Histologisch entsprechen Gangliozytome dem WHO-Grad I. Gangliogliome können in Abhängigkeit vom glialen Tumoranteil sowohl dem WHO-Grad I oder II zugeordnet werden. Im Falle einer anaplastischen Differenzierung der

glialen Komponente müssen Gangliogliome dem WHO-Grad III oder IV zugeteilt werden.

Genetik

Konsistente genetische Veränderungen konnten bislang nicht nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen belegen, dass ein genetischer Polymorphismus im Gen 2 der Tuberösen Sklerose (*TSC2*) zur Entstehung von sporadischen Gangliogliomen disponieren soll.

Dysplastische Gangliozytome des Kleinhirns (Lhermitte-Duclos) können im Rahmen des Cowden-Syndroms auftreten, das durch eine *PTEN*-Keimbahnmutation hervorgerufen wird.

Prädiktive Faktoren

Obwohl anaplastische Veränderungen der glialen Komponente in Gangliogliomen ein aggressiveres Wachstumsverhalten und damit eine weniger günstige Prognose anzeigen könnten, gibt es bislang keine einheitliche Korrelation zwischen Anaplasiezeichen und klinischem Verlauf.

Desmoplastisches infantiles Astrozytom und Gangliogliom (WHO-Grad I)

Es handelt sich um große, zystische Tumoren des Kindesalters, welche den oberflächlichen Kortex und die Leptomeningen betreffen, oft der Dura anhaften und im Allgemeinen nach chirurgischer Resektion mit einer guten Prognose behaftet sind. Histologisch herrscht ein auffallendes desmoplastisches Stroma mit einer neuroepithelialen Zellpopulation (neoplastische Astrozyten beim desmoplastischen infantilen Astrozytom, DIA bzw. Astrozyten und eine neuronale Zellkomponente beim desmoplastischen infantilen Gangliogliom, DIG) vor.

Prädiktive Faktoren

Klinische Studien belegen hohe Langzeitüberlebensraten nach chirurgisch kompletter Tumorentfernung, es sei denn, die Tumoren weisen Fokuse von primitiven Zellelementen mit mitotischer Aktivität bzw. Nekrosen auf.

Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (WHO-Grad I)

Gutartige Tumoren des Kindes- und Jugendalters mit multinodulärer Architektur, die häufig mit kortikalen Dysplasien assoziiert sind. Sie sind vorwiegend kortikal in den Großhirnhemisphären lokalisiert und bestehen sowohl aus einer glialen, wie auch einer neuronalen Komponente. Klinisch werden sie durch komplex-partielle Anfälle apparent. Histologisches Kennzeichen ist das „spezifische glioneuronale Element“, welches sich aus senkrecht zur Kortexoberfläche angeordneten Säulen, bestehend aus Axonbündeln und S-100-positiven, GFAP-negativen Oligodendrozyten-ähnlichen Zellen zusammensetzt. Zwischen diesen Bündeln sieht man Neuronen, die in einer blassen eosinophilen Matrix schwimmen („floating neurons“). Gelegentliches Vorkommen bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1.

Prädiktive Faktoren

Gute Prognose, sogar nach inkompletter Entfernung der Läsion wurden keine Rezidive beobachtet.

Neue Entitäten und Varianten neuronaler und glio-neuronaler Mischtumoren

In der neuen WHO-Klassifikation von 2007 werden die folgenden, sehr seltenen Entitäten aufgenommen werden:

- Extraventrikuläres Neurozytom
- Papillärer glio-neuronaler Tumor
- Rosetten-ausbildender glio-neuronaler Tumor des vierten Ventrikels
- Cerebelläres Liponeurozytom
- Spinales Parangliom

Periphere neuroblastäre Tumoren

In dieser Tumorgruppe werden das *Olfaktorius-neuroblastom (Ästhesioneuroblastom)* (WHO-Grad IV), das *Olfaktoriusneuroepitheliom* und

die *Neuroblastome der Nebenniere und des sympathischen Nervensystems* zusammengefasst. Letztere, embryonale Tumoren migrierender Neuralleisten-Abkömmlinge werden weiter in Abhängigkeit des Ausmaßes der Schwannzell-Komponente unterteilt in *Neuroblastom* (Schwannzell-arm), *Ganglioneuroblastom* (Schwannzell-reich), *Ganglioneurom* (Schwannzell-dominierend) und *Noduläres Ganglioneuroblastom* (unterschiedliche Schwannzell-Anteile). Neben morphologischen Kriterien werden beim Neuroblastom verschiedene molekularbiologische Prognosefaktoren mit hinzugezogen, zu denen an erster Stelle die Amplifikation des *MYCN*-Gens gehört.

Pinealistumoren

Histogenetisch stammen 30–50 % der Tumoren im Bereich der Glandula pinealis von den Pinealocyten ab, die sowohl eine neuroendokrine, wie auch eine photosensorische Funktion besitzen. Das Ausmaß der Tumorzelldifferenzierung kann dabei ein sehr breites Spektrum umfassen und spiegelt sich im klinischen Verhalten wider. Der Rest der Tumoren der Pinealisregion sind überwiegend Keimzelltumoren oder astrozytäre Gliome.

Pineozytom (WHO-Grad II)

Langsam wachsender Pinealistumor des jungen Erwachsenenalters, bestehend aus kleinen, einheitlichen und reifen Tumorzellen, die Pineocyten ähneln. Meist wachsen sie in Zelllagen, können aber auch Rosetten bilden. Eine zerebrospinale Metastasierung ist beim Pineozytom nicht zu erwarten, die 5-Jahres-Überlebensrate beläuft sich auf 86 %.

Pineoblastom (WHO-Grad IV)

Es handelt sich um einen hochmalignen Tumor, der sich aus primitiven embryonalen Zellen zusammensetzt. Diese liegen dicht gepackt zusammen und weisen runde, irregulär geformte Kerne mit nur wenig Zytoplasma auf. Sie können Homer-Wright- und Flexner-Wintersteiner-Rosetten bilden. Sie können in jedem Lebensalter,

bevorzugt jedoch in den ersten zwei Dekaden, vorkommen. Pineoblastome wachsen aggressiv und streuen Tumorzellen über den Liquorweg sowie selten nach extrakraniell.

Tumoren des Pinealisparenchyms mit intermediärer Differenzierung

Pinealistumoren mit intermediärer Differenzierung zeichnen sich durch ein monomorphes Zellbild aus, wobei die Tumorzelldichte sehr hoch ist und gelegentlich Mitosen vorkommen können. Sie kommen in jedem Lebensalter vor und metastasieren selten. Die biologische Wertigkeit dieses Tumors ist in der WHO nicht definitiv festgelegt. Sie entspricht am ehestem einem WHO-Grad III.

Embryonale Tumoren

Wesentliche Vertreter der embryonalen ZNS-Tumoren sind das *Medulloblastom* des Kleinhirns und die *primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET)* in anderen Lokalisationen. Sehr selten sind weitere Entitäten wie das *Medulloepitheliom*, das *zerebrale Neuroblastom*, das *Ependymoblastom* sowie die neu in diese Gruppe aufgenommenen *atypischen teratoiden/rhabdoiden Tumoren*.

Medulloblastom (WHO-Grad IV)

Maligner, invasiv wachsender embryonaler Tumor des Kleinhirns (70 % im Vermis cerebelli) mit hoher spinaler Metastasierungstendenz. Das Haupterkrankungsalter liegt um das 7. Lebensjahr, 70 % aller Medulloblastome kommen bei Kindern unter dem 16. Lebensjahr vor. Das Medulloblastom kann in verschiedenen histopathologischen Varianten auftreten.

Das *klassische Medulloblastom* besteht aus dicht gepackten, runden bis ovalen oder karottenförmigen, stark hyperchromatischen Kernen, die von wenig Zytoplasma umgeben sind. Das *desmoplastische Medulloblastom* ist mit circa 30 % der Fälle die zweithäufigste Variante des Medulloblastoms, die überwiegend bei kleinen Kindern oder bei Jugendlichen und jungen Erwach-

senen auftritt. Es ist histologisch durch zellarme, Retikulinfaser-freie Inseln gekennzeichnet, die von zellreichen, hoch proliferativen Anteilen mit Retikulinfasern umgeben sind. Das *Medulloblastom mit extensiver Nodularität* tritt meist vor dem 3. Lebensjahr auf und ist makroskopisch durch seine traubenartige Architektur gekennzeichnet, die sich auch neuroradiologisch darstellt. Diese vormals als *zerebelläres Neuroblastom* bezeichnete Entität soll einen etwas günstigeren Verlauf haben als das *klassische Medulloblastom*. Das *großzellig-anaplastische Medulloblastom*, das eine deutlich schlechtere Prognose hat, macht etwa 10 % der Medulloblastome aus und zeigt entgegen dem *klassischen Medulloblastom* große Tumorzellen mit stark pleomorphen Kernen und meist prominenten Nukleolen. Kernteilungsfiguren und apoptotische Tumorzellen sind zahlreich zu erkennen. Das *Medulloblastom myoblastom* und das *melanotische Medulloblastom* sind sehr seltene Entitäten, die sich durch eine myogene Differenzierung oder durch den Nachweis von Melanin abgrenzen lassen.

Genetik

Medulloblastome kommen assoziiert mit anderen Hirntumoren, bei bestimmten familiären Krebsyndromen (z. B. Goltz-Gorlin-Syndrom) und komplexen Fehlbildungssyndromen sowie bei Zwillingen vor. Genetisch zeigt sich in über 50 % der Fälle ein Isochromosom 17q, in bis zu 15 % der Fälle sind Mutationen innerhalb des WNT-Signalweges beschrieben. Vor allem desmoplastische Medulloblastome gehen mit genetischen Alterationen innerhalb des Sonic-Hedgehog-Signalweges einher. Hierzu gehören Mutationen von *PTCH*, *SMO* oder *SUFU* sowie Amplifikationen innerhalb des *NMYC* Locus.

Therapie und Prädiktive Faktoren

Im Gegensatz zu nahezu allen anderen WHO-Grad-IV-Tumoren des ZNS lässt sich eine möglichst vollständige neurochirurgische Tumorentfernung durch eine intensive kombinierte Chemo- und Radiotherapie verhältnismäßig gut behandeln. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 50 % und 70 %. Bei Patienten unter drei Jahren ist die Prognose deutlich schlechter, vor allem aber bedingt durch die gefürchteten

Spätfolgen der Strahlentherapie auf das sich entwickelnde ZNS, die das therapeutische Vorgehen einschränken. Vor allem der fehlende Nachweis von Metastasen und die vollständige chirurgische Resektion sind mit einer guten Prognose für die Patienten assoziiert. Ausgeprägte Anaplasie sowie Überexpression und Amplifikationen von C-MYC oder NMYC dagegen sind mit einer schlechten Prognose assoziiert [6].

Supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET, WHO-Grad IV)

Unter dieser Gruppe werden solche Tumoren des ZNS zusammengefasst, die sich histopathologisch nicht vom klassischen Medulloblastom unterscheiden, jedoch im Großhirn suprasellär oder spinal auftreten. Sie sind deutlich seltener als das Medulloblastom und haben im Vergleich zu diesem eine viel schlechtere Prognose. Die Überlebenszeit ist deutlich schlechter als beim Medulloblastom und korreliert vor allem mit dem Erkrankungsalter (mit kurzem Überleben im Kindesalter und längerem bei Erwachsenen). Histologische oder molekularbiologisch relevante prognostische Faktoren sind bisher nicht bekannt.

Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor (AT/RT, WHO-Grad IV)

Diese Tumorentität wurde erst kürzlich von der Gruppe der Medulloblastome und PNET abgegrenzt. Der Tumor kann sowohl supra- wie auch infratentoriell lokalisiert sein und zeichnet sich histologisch durch rhabdoide Zellen aus, denen variabel auch Komponenten neuroepithelialer, mesenchymaler und epithelialer Zellen beigemischt sein können. Die Abgrenzung dieses Tumors rechtfertigt sich auch durch eigenständige molekulargenetische Veränderungen: So zeigen diese Tumoren in 70 % der Fälle Mutationen oder einen Verlust des INI1-Gens. Weitere 20–25 % der Tumoren zeigen eine verminderte mRNA- oder Proteinexpression, was den Schluss nahe legt, dass ein Funktionsverlust von INI1 von zentraler pathogenetischer Bedeutung für den AT/RT ist. Der AT/RT tritt vorwiegend bei Kindern unter fünf Jahren auf und ist zu 50 % in

der hinteren Schädelgrube lokalisiert. Eine liquorigene Metastasierung ist häufig und die Prognose ist deutlich schlechter als beim Medulloblastom; in den meisten Fällen lag die Überlebenszeit nicht höher als ein Jahr.

Tumoren der Hirnnerven und peripheren Nerven

Neurinom (Schwannom, WHO-Grad I)

Von den Schwannzellen abgeleiteter Tumor des peripheren Nervensystems mit Vorzugslokalisation am N. vestibulocochlearis („Akustikus-Neurinom“) und den dorsalen Wurzeln der Spinalnerven.

Das Neurinom ist typischerweise ein umschriebener bindegewebig abgekapselter Tumor. Meist dominieren spindelzellige Elemente, in denen die Tumorzellen in Zügen und Strömen angeordnet sind (Antoni A), daneben finden sich zellärmere, faserarme Partien mit regressiven Veränderungen (Antoni B). In Antoni-A-Arealen finden sich häufig Verocay-Körperchen. Auch bei Auftreten von polymorphen Zellen und einzelnen Kernteilungsfiguren keine Änderung der Dignität.

Histopathologische Varianten:

Zelluläres Schwannom:

Zellreiche Variante, Prädominanz Antoni A, Fehlen von Verocay-Körpern

Melanotisches Schwannom:

Pigmentiertes Schwannom, reagiert mit Melanom-Markern

Plexiformes Schwannom:

Nodulärer Tumor, häufig subkutan, Assoziation mit NF2, aber nicht NF1

Neurofibrom (WHO-Grad I)

Ein umschriebener intraneuraler oder diffus extraneuraler Tumor des peripheren Nervensystems, multiple Neurofibrome, treten üblicherweise im Rahmen einer Neurofibromatose von Recklinghausen (NF1) auf. Die Tumoren bestehen aus neoplastischen Schwannzellen, Perineuralzellen und Fibroblasten, die umschrieben in

einer kollagenen, teils muzinösen Matrix wachsen. Weiterhin finden sich vor allem im Rahmen der NF1 plexiforme Neurofibrome und diffus subkutan wachsende Tumoren.

Perineuriom (WHO-Grad I)

Ein gutartiger, ausschließlich aus neoplastischen Perineuralzellen bestehender Tumor. Beim *intraneuralen Perineuriom* proliferieren die Tumorzellen diffus im Endoneurium und bilden charakteristische zwiebelschalenförmige Zellformationen aus. Dieses Wachstumsmuster imitiert das Bild einer hypertrophen Neuropathie, ist aber im Gegensatz zu dieser segmental begrenzt. Im *Weichteilperineuriom* proliferieren Tumorzellen diffus im Weichteilgewebe, ohne dass eine Assoziation zu einem Nerv zu erkennen ist. Dieser Tumor präsentiert sich als solitäre, meist relativ kleine (1–7 cm), umschriebene, aber unbekapselte Tumormasse im Weichgewebe von Erwachsenen, vorzugsweise Frauen.

Dieser Tumor hat eine exzellente Prognose, ohne zu rezidivieren oder zu metastasieren.

Maligner Peripherer Nervenscheiden-Tumor (MPNST)

Jeder maligne Tumor, der sich von einem peripheren Nerven ableitet oder eine Nervenscheiden-Differenzierung aufweist, außer Tumoren, die sich vom Epineurium und den Vasa nervorum ableiten. Häufige Assoziation mit NF1.

Es handelt sich um einen sarkomatös ausbreitenden Tumor, bestehend aus dicht gepackten Spindelzellen mit den Zeichen der Malignität. Typisches Wachstum entlang der Nervenfaszikel mit Infiltration des umgebenden Gewebes. Nach WHO handelt es sich um Grad-III- und -IV-Tumoren.

Die Kenntnis seltener Varianten, dem *epitheloiden MPNST* mit epitheloiden Zellen, dem *glandulären MPNST*, drüsenbildend, und die hochmaligne Variante des *malignen Triton-Tumor* MPNST mit rhabdomyomatöser Differenzierung ist vor allem differenzialdiagnostisch von Bedeutung gegenüber anderen malignen Weichteiltumoren, insbesondere den Sarkomen.

Meningeale Tumoren

Meningotheliale Tumoren

Tumoren, die sich von den Arachnothel-Deckzellen ableiten und im Erwachsenenalter und bevorzugt bei Frauen auftreten.

Die WHO-Gradierung gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Tumoren zu Rezidiven neigen und/oder ein aggressives Wachstum zeigen. Der WHO-Grad I zeigt ein niedriges Risiko, die WHO-Grade II und III ein erhöhtes Risiko an. In Tabelle 1 sind die einzelnen histologischen Subtypen und die ihnen zugeordneten WHO-Grade aufgeführt. In der neuen WHO-Klassifikation 2007 werden einige sehr seltene Varianten hinzugefügt werden, wie etwa die *sklerosierenden Meningeome*.

Meningeome können unterschiedlichste histologische Differenzierungen aufweisen, ohne dass sich daraus eine Änderung der Dignität ergibt. Ausnahmen sind die *Klarzelligen*, *Chordoiden*, *Rhabdoiden* und *Papillären Meningeome*. Die *Atypischen Meningeome* zeigen eine der typischen histologischen Differenzierungen, weisen aber eine deutlich erhöhte mitotische Aktivität (> 4 Mitosen in zehn mikroskopischen Feldern) oder mindestens drei der folgenden Merkmale auf: erhöhte Zelldichte, hohe Kern-Plasma-Relation, prominente Nukleolen, solides Wachstum und/oder Nekrosen.

Anaplastische Meningeome weisen alle Merkmale der Malignität auf, insbesondere eine deutlich erhöhte Proliferation (> 20 Mitosen in zehn mikroskopischen Feldern). Die Infiltration der Dura oder des Knochens stellt kein Zeichen der Malignität dar, dagegen ist die Wertigkeit der Invasion des Hirnparenchyms umstritten, die die Prognose selbst bei ansonsten gut differenzierten Meningeomen verschlechtert [19].

Prädiktive Faktoren

Der histologische Grad stellt einen brauchbaren Prädiktor für die Rezidivneigung der Meningeome dar. Während benigne Meningeome (WHO-Grad I) eine Rezidivrate von 7–20 % aufweisen, erhöht sich dieser Wert bei Atypischen Meningeomen auf 29–40 % und bei den Anaplastischen Meningeomen sogar auf 50–78 % [14]. Der histologische Differenzierungsgrad scheint auch mit der Überlebenszeit zu korrelieren, insbesondere zeigen Anaplastische Meningeome, die nach den aktuellen Kriterien diagnostiziert wurden, nur eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten [19].

Ein hoher Proliferationsindex (MIB-1-positive Zellkerne > 5–10 %) geht mit einer Erhöhung der Rezidivneigung einher. Die WHO hat sich allerdings nicht auf einen immunhistochemisch zu ermittelnden MIB-1-Index festgelegt, son-

Tabelle 1. Wichtigste histologische Subtypen der Meningeome.

Meningeome mit geringer Rezidivneigung und niedrigem Risiko eines aggressiven Wachstumsverhaltens	
Fibröses (Fibroblastisches) Meningeom	WHO-Grad I
Transitionelles (Übergangs-)Meningeom	WHO-Grad I
Psammomatöses Meningeom	WHO-Grad I
Angiomatöses Meningeom	WHO-Grad I
Mikrozystisches Meningeom	WHO-Grad I
Sekretorisches Meningeom	WHO-Grad I
Lymphozyten-reiches Meningeom	WHO-Grad I
Metaplastisches Meningeom	WHO-Grad I
Meningeome mit erhöhter Rezidivneigung und/oder aggressivem Wachstumsverhalten	
Atypisches Meningeom	WHO-Grad II
Klarzell-Meningeom	WHO-Grad II
Chordoides Meningeom	WHO-Grad II
Rhabdoides Meningeom	WHO-Grad III
Papilläres Meningeom	WHO-Grad III
Anaplastisches (Malignes) Meningeom	WHO-Grad III

dern hält am Nachweis von Mitosen als Maß der Proliferation fest.

Der Nachweis von allelischen Verlusten des Chromosoms 1p [7] oder eine fehlende Progesteronrezeptor-Expression in benignen Meningeomen scheint ebenfalls prognostisch ungünstig zu sein.

Molekularpathologie

Die erste zytogenetische Auffälligkeit in soliden Tumoren wurde in Meningeomen nachgewiesen, eine Monosomie 22. Es handelt sich dabei um einen konstanten Befund, der in Meningeomen aller Differenzierungen nachweisbar ist [18]. Das auf dem Chromosom 22 klonierte NF2-Gen ist entsprechend häufig in Meningeomen mutiert, was zu einem Defekt im Genprodukt Merlin führt. Derartige Mutationen lassen sich in 75 % aller Fibroblastischen und Transitionellen Meningeome, vornehmlich an der Konvexität und der Falx, allerdings nur sehr selten in Meningotheliomatösen Meningeomen, insbesondere im Bereich der vorderen Schädelbasis, nachweisen [13]. Die Bedeutung der NF2-Mutationen für die Entstehung konnte auch in transgenen Tiermodellen eindrucksvoll untermauert werden [8]. Außerdem treten Meningeome typischerweise bei NF2 auf.

Von den weiteren genetischen Aberrationen ist ein allelischer Verlust von 1p häufig in Atypischen und Anaplastischen Meningeomen nachzuweisen [7]. In benignen Meningeomen scheint dieser molekularpathologische Befund mit einem erhöhten Rezidivrisiko und dem Risiko einer Tumorprogression assoziiert zu sein [9]. Daher ist der molekularpathologische Nachweis von 1p-Deletionen in Meningeomen eine empfehlenswerte Zusatzuntersuchung.

Mesenchymale, nicht-meningotheliale Tumoren, primär melanozytäre Läsionen und Tumoren ungesicherter Histogenese

Eine Vielzahl von Weichgewebstumoren kann auch das Nervensystem betreffen; sie sind entsprechend der Klassifikation der entsprechenden Tumorgruppen einzuteilen. Erwähnenswert ist hier das *Hämangioperizytom der Meningen*

(WHO-Grad II oder III). Die Gruppe der von den Melanozyten der Meningen ausgehenden diffusen oder umschriebenen, benignen oder malignen Tumoren umfasst die *Diffuse Melanose*, das *Melanozytom* und das *Maligne Melanom* der Meningen. Das *Hämangioblastom (Lindau-Tumor)* (WHO-Grad I) ist ein benigner, überwiegend im Kleinhirn lokalisierter Tumor, bestehend aus großen vakuolären Stromazellen und einem dichten kapillären Netzwerk. Etwa 25 % der Tumoren treten im Rahmen einer Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL) auf, dann finden sich die zentralnervösen kapillären Hämangioblastome auch im Hirnstamm und spinal.

Tumoren des hämatopoetischen Systems

Primäre ZNS- Lymphome

Primäre Lymphome des ZNS sind extranodale maligne Lymphome, die im ZNS auftreten, ohne dass ein Lymphom außerhalb des ZNS besteht. Davon abzugrenzen sind die Lymphome, die sich sekundär im ZNS manifestieren.

In über 90 % der Fälle handelt es sich um Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe. T-Zell-Lymphome sind extrem selten. Bei Zugrundelegung der Kiel-Klassifikation stehen zentroblastische, immunoblastische und zentroblastisch-zentrozytische B-Zell-Lymphome im Vordergrund, die in der neuen WHO-Klassifikation der Lymphome der Gruppe der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe vom diffusen großzelligen Typ zugeordnet worden sind. Immunologisch lässt sich praktisch immer das für B-Zellen spezifische CD20-Antigen nachweisen.

Zu erwähnen ist, dass die histopathologische Beurteilbarkeit ganz wesentlich durch die besonders hohe Empfindlichkeit von ZNS-Lymphomen für eine Behandlung mit Kortison oder ionisierenden Strahlen beeinflusst wird. Schon kurzzeitige Steroidgaben können ausgeprägte regressive Veränderungen bis zum vollständigen Verschwinden der Blastenpopulationen verursachen, die eine histologische Diagnose unmöglich machen. Deshalb sollte eine stereotaktische Biopsie, welche als Verfahren der Wahl zur Diag-

Tabelle 2. Ursprung von Hirnmetastasen und spinalen Metastasen.

Hirnmetastasen		Spinale Metastasen	
Sitz des Primärtumors	Prozentsatz an Hirnmetastasen	Sitz des Primärtumors	Prozentsatz an spinalen Metastasen
Respirationstrakt	50 %	Mamma	22 %
Mamma	15 %	Lunge	15 %
Haut/Melanome	10,5 %	Prostata	10 %
Unbekannter Primärtumor	11 %	Malignes Lymphom	10 %

nosesicherung gilt, möglichst ohne vorhergehende Behandlung mit Kortikosteroiden erfolgen.

Keimzell-Tumoren

Keimzell-Tumoren des ZNS werden überwiegend beim jungen Menschen in Mittellinienstrukturen des Gehirns beobachtet. Histopathologisch entsprechen diese Tumoren dem Erscheinungsbild von Keimzelltumoren des Hoden und Ovars.

Tumoren der Sella

Kraniopharyngeom (WHO-Grad I)

Ein benigner, teilweise zystischer epithelialer Tumor der Sella, der sich vom Epithel der Rathke'schen Tasche ableitet. Rezidive sind sehr selten, den höchsten prädiktiven Wert hat daher das Ausmaß der Resektion. Zwei Varianten können unterschieden werden: *Adamantinomatöse* und *Papilläre Kraniopharyngeome*.

Granularzell-Tumor der Neurohypophyse (WHO-Grad I)

Ein intra- und/oder suprasellärer Tumor der Neurohypophyse oder des Infundibulums, bestehend aus Nestern großer Zellen mit einem granulären, eosinophilen Zytoplasma, ultrastrukturell bestehend aus Massen von Lysosomen. Häufig inzidenteller Befund bei Autopsien.

Hypophysenadenome

Die Hypophysenadenome, die der Adenohypophyse entstammen, sind nicht Teil der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems.

Metastasen

Dabei handelt es sich um sekundär eingewanderte Tumoren des ZNS von primären systemischen Neoplasmen. Die Inzidenz von Metastasen steigt mit zunehmendem Lebensalter, Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Geschlechterverteilung m/w: 1,36/1). Intrakranielle Metastasen finden sich in 24 % und intraspinalen Metastasen in 5 % bei der Autopsie von Krebspatienten. Histopathologisch und immunhistochemisch verhalten sich ZNS-Metastasen meist wie die Ursprungstumoren (siehe Tabelle 2), der Mitose-Index kann jedoch deutlich höher sein. Tumornekrosen sind teilweise sehr ausgeprägt, sodass lediglich am Rand der Metastase noch vitales Parenchym gefunden werden kann. Abgesehen von Melanommetastasen und kleinzelligen anaplastischen Metastasen weisen diese Läsionen eine scharfe Grenze gegenüber dem umgebenden Parenchym auf, da sie hauptsächlich verdrängend und selten infiltrativ wachsen. Auch eine diffuse leptomeningeale Verdickung (Meningeosis) kann eine Metastasenmanifestation darstellen.

Literatur

- 1 Bao S, Wu Q, McLendon RE et al (2006) Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 444: 756–760

- 2 Cairncross JG, Berkey BA, Shaw EG et al (2006) Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24: 2707–2714
- 3 Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW et al (1997) Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 79: 1381–1393
- 4 Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC et al (1999) Pleomorphic xanthoastrocytoma: What do we really know about it? *Cancer* 85: 2033–2045
- 5 Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997–1003
- 6 Herms J, Neid I, Lüscher B et al (2000) C-myc expression in medulloblastoma and its prognostic value. *Int J Cancer* 89: 395–402
- 7 Ishino S, Hashimoto N, Fushiki S et al (1998) Loss of material from chromosome arm 1p during malignant progression of meningioma revealed by fluorescent in situ hybridization. *Cancer* 83: 360–366
- 8 Kalamarides M, Niwa-Kawakita M, Leblais H et al (2002) Nf2 gene inactivation in arachnoidal cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. *Genes Dev* 16: 1060–1065
- 9 Ketter R, Henn W, Niedermayer I et al (2001) Predictive value of progression-associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. *J Neurosurg* 95: 601–607
- 10 Kleihues P, Cavenee WK (2000) Pathology and genetics of tumours of the nervous system. IARC Press, Lyon
- 11 Kleihues P, Ohgaki H (1999) Primary and secondary glioblastoma: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncology* 1: 44–51
- 12 Kleihues P, Scheithauer BW, Burger PC (1993) Histological typing of tumours of the central nervous system (2nd ed). Springer, Stuttgart
- 16 Kros J, de Greve K, van Tilborg A et al (2001) NF2 status of meningiomas is associated with tumour localization and histology. *J Pathol* 194: 367–372
- 17 Maier H, Ofner D, Hittmair A et al (1992) Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg* 77: 616–623
- 18 Müller MB, Schmidt MC, Schmidt O et al (1999) Molecular genetic analysis as a tool for evaluating stereotactic biopsies of glioma specimens. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 58: 40–45
- 19 Müller W, Hartmann C, Hoffmann A et al (2002) Genetic signature of oligoastrocytomas correlates with tumor location and denotes distinct molecular subsets. *Am J Pathol* 161: 313–319
- 20 Peraud A, Watanabe K, Schwechheimer K et al (1999) Genetic profile of the giant cell glioblastoma. *Lab Invest* 79: 123–129
- 21 Perry A, Gutmann DH, Reifenberger G (2004) Molecular pathogenesis of meningiomas. *J Neurooncol* 70: 183–202
- 22 Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL et al (1999) "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 85: 2046–2056
- 23 Reis RM, Konu-Lebleblicioglu D, Lopes JM et al (2000) Genetic profile of gliosarcomas. *Am J Pathol* 156: 425–432
- 24 van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes A et al (2006) Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24: 2715–2722
- 25 Zlatescu MC, Tehrani Yazdi A, Sasaki H et al (2001) Tumor location and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasms. *Cancer Res* 61: 6713–6715
- 26 Zülch KJ (1979) Histological typing of tumours of the central nervous system. International histological classification of tumours No. 21 (1st ed). WHO Genf

Neuroradiologische Diagnostik

T. E. Mayer, F. Dorn, J. Linn, M. Holtmannspötter, G. Fesl, C. Zimmer

Konventionelle bildgebende Diagnostik (MRT, CT, Angiographie) der Hirntumoren und spinalen Tumoren

J. Linn, T. E. Mayer

Allgemeine Aspekte der Bildgebung der Hirntumoren

Die neuroradiologische Bildgebung hat sowohl bei der Diagnosestellung intrazerebraler Tumoren als auch vor allem bei der Einschätzung des Therapieerfolges einen großen Stellenwert. Um eine optimale Verlaufsbeurteilung zu gewährleisten, sollten die durchgeführten Untersuchungen möglichst einheitliche Kriterien erfüllen.

Aufgrund ihres besseren Gewebekontrastes, der freien Wahl der Raumebenen und vielfältig wählbarer Bildparameter stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) heute vor der Computertomographie (CT) die bildgebende Modalität der Wahl zur Differenzialdiagnose der Hirntumoren dar. Auch ist das Fehlen einer Strahlenbelastung von Vorteil.

Die CT ist daher im Wesentlichen auf Notfallsituationen beschränkt. In manchen Fällen kann sie ergänzend zum Nachweis von Tumorverkalkungen oder Schädelarrosionen herangezogen werden, dann kann man auf Kontrastmittel verzichten. Darüber hinaus spielt die CT ohne und mit Kontrastmittel noch eine Rolle bei fehlender Verfügbarkeit einer MRT oder bei Kontraindikation für eine MRT, wie ferromagnetischen Fremdkörpern oder elektronischen, MR-unverträglichen Implantaten.

Die MRT-Untersuchung sollte mindestens eine T2-gewichtete Sequenz, eine native T1-gewichtete Sequenz sowie T1-gewichtete Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (z. B. 0,1 mmol/kg Gadolinium-DTPA) umfassen. Die Standardschichtführung ist dabei die axiale Schnittebene. Zur OP-Planung ist jedoch die Darstellung des Tumors in allen drei Raumachsen, bzw. optimalerweise die Verwendung einer dreidimensionalen MR-Sequenz, die zur Neuronavigation verwendet werden kann, empfehlenswert. Um eine adäquate Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen, sollten bei der Durchführung von Follow-up-Untersuchungen die in den Voraufnahmen durchgeführten Sequenzen und ihre Schichtführung berücksichtigt werden.

Die Darstellung der Gefäße, insbesondere der Hirnvenen mit flusssensitiven und eventuell der Hirnnerven mit Cisterographie-Sequenzen, unterstützt die präoperative Planung.

Weitergehende funktionelle Untersuchungen werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

Die ergänzende Durchführung einer spinalen MRT ist bei einer Vielzahl von kraniellen Raumforderungen zum Staging bei Diagnosestellung und im Verlauf erforderlich [48], unter anderem für Medulloblastome, supratentorielle PNET, Pineoblastome, Keimzelltumoren, anaplastische Ependymome, Plexus-Karzinome, primär zerebrale Lymphome (PCNSL) und Meningeosis carcinomatosa; bei Gliomen wird die spinale MRT zurzeit als fakultativ angesehen [39].

Eine konventionelle, diagnostische Angiographie ist nur noch für stark vaskularisierte Tumoren, wie Hämangioperizytome, Glomustumoren,

Hämangioblastome, Nierenkarzinom-Metastasen u. a., sinnvoll, eventuell wird eine präoperative Embolisierung empfehlenswert sein.

Für die Erkennung eines Tumorrezidivs wird eine MRT mit Kontrastmittel (und T2-Gewichtung) benötigt. In manchen Fällen kann eine diffusionsgewichtete Sequenz (DD: Infarkt, Abszess) sinnvoll sein. Da eine Abgrenzung von Radionekrosen meist nicht sicher möglich ist, muss bei positivem Befund ein FDG-PET durchgeführt werden (siehe Kapitel Nuklearmedizinische Diagnostik).

Allgemeine Aspekte der Bildgebung spinaler Tumoren

Die bildgebende Diagnostik der Rückenmarkstumoren erfolgt mittels MRT. Dafür sollten sagittale T2-gewichtete und kontrastverstärkte T1-TSE-Sequenzen mit einer Schichtdicke von maximal 3 mm durchgeführt werden, in Höhe des Befundes auch axiale (und eventuell koronare) Schichten.

Nur im Falle von MRT-Kontraindikationen oder Nichtverfügbarkeit kann alternativ eine Multidetektor-Spiral-CT in Form einer Myelographie-CT oder intravenöser KM-CT, in drei Ebenen rekonstruiert, durchgeführt werden.

Die Angiographie (DSA) wird gelegentlich zusätzlich zur Diagnose des Hämangioblastoms, zur Differenzialdiagnose einer vaskulären Läsion oder für endovaskuläre Eingriffe benötigt.

Die Bildgebungscharakteristika der einzelnen kranialen und spinalen Tumoren werden in den speziellen Tumorkapiteln vorgestellt.

MR-Diffusionsmessungen bei Hirntumoren

M. Holtmannspötter

Einführung

Die Diffusions-Bildgebung – „diffusion weighted imaging“ (DWI) – misst die Selbstdiffusion von Wasser, d. h. die Brown'sche Molekularbewegung, die Wassermoleküle aufgrund ihrer thermischen Energie ständig ausführen. Da die Diffusion in biologischen Systemen nicht frei ist und durch zelluläre Barrieren eingeschränkt wird,

wird bei der Diffusionsbildgebung nicht von Diffusionskoeffizienten, sondern von einem scheinbaren Diffusionskoeffizienten – „apparent diffusion coefficient“ (ADC) – gesprochen, der nicht nur von der Diffusionsrichtung und der Diffusionslänge abhängt. Wird die Diffusionszeit ausreichend lange gewählt, erhält man Informationen über die umliegenden Gewebsstrukturen, die gleichsam von den diffundierenden Wassermolekülen in alle Richtungen abgetastet werden. Eine erniedrigte Diffusion weist auf eine Beschränkung der Diffusion durch dichter stehende Barrieren (Zellreichtum, enges Interstitium, reduzierter transmembranöser Transport), eine Zunahme der Diffusion hingegen auf eine reduzierte Dichte von Barrieren hin (erweitertes Interstitium durch extrazelluläres Ödem, zystische Veränderungen, Nekrosen). In gesundem Hirngewebe besteht zusätzlich eine starke Ortsabhängigkeit der Diffusion, die bedingt ist durch die unterschiedliche Anordnung und Bündelung der Markscheiden. Dieses Phänomen wird Anisotropie genannt. Die Diffusion ist entlang der Markfaserverläufe erleichtert, senkrecht zu den Markscheiden ist die Dichte der zellulären Barrieren jedoch höher und somit die Diffusion erschwert. Daher bestimmt die Haupttrichtung der durch ein Voxel verlaufenden Faserbahnen die bevorzugte Diffusionsrichtung.

Diagnostische Aussagekraft und Indikationsstellung, Gradierung

Es besteht ein nachweislicher Zusammenhang zwischen ADC-Werten und dem WHO-Grad von Gliomen. Dabei weisen niedergradige Gliome signifikant höhere ADC-Werte auf als höhergradige. Bisher fehlen noch systematische Untersuchungen zur prädiktiven Aussagekraft von ADC-Werten im Vergleich zur histologischen Gradierung. Die Daten bislang zeigen jedoch eine inverse Korrelation des ADC mit der Zelldichte, d. h. größere Extrazellulärräume (interstitielles Ödem) bei niedergradigen Gliomen und höhere Zelldichte bei höhergradigen Gliomen. Vergleichbare Ergebnisse erzielt eine Studie bei der Differenzierung von kindlichen Hirntumoren, die unabhängig von der Entität ebenfalls erniedrigte ADC-Werte bei höhergradigen Tumoren und erhöhte ADC-Werte bei nie-

dergradigen Tumoren beschreibt und einen Zusammenhang mit der Zelldichte der Tumoren herstellt. Eine weitere Verbesserung der Differenzierung zwischen nieder- und hochgradigen Gliomen versprechen multimodale Untersuchungsansätze durch Kombination mit anderen funktionellen MRT-Techniken, wie der Perfusionsbildgebung und MR-Protonenspektroskopie [2, 3, 22].

Differenzialdiagnose

Neben der hohen Empfindlichkeit und Spezifität beim Nachweis einer frischen Ischämie ist die MR-Diffusion in der Differenzialdiagnose von Tumoren mit zentraler Nekrose gegenüber Abszessen, Epidermoidtumoren gegenüber Arachnoidalzysten oder einem Lymphom gegenüber Toxoplasmose bei immunsupprimierten Patienten bereits etabliert. Aufgrund der Abhängigkeit des ADC von der Zelldichte von Tumoren hilft die DWI bei der Abgrenzung zellreicher Tumoren wie Medulloblastome, Lymphome und Hypophysenadenome, die die niedrigsten ADC-Werte aufweisen, gegenüber zellärmeren Tumoren mit höheren ADC-Werten. Bei der Abgrenzung gegenüber anderen, nicht tumorösen Prozessen spielt die Diffusion nur eine Nebenrolle, da subakute und ältere Infarkte, demyelinisierende und entzündliche Prozesse ähnliche Signalveränderungen in der DWI wie Hirntumoren aufweisen können. Die Ergebnisse zur Differenzierung von Tumorrezidiven und Strahlennekrosen sind hingegen widersprüchlich, obwohl grundsätzlich ein unterschiedliches Diffusionsverhalten erwartet werden kann (hohe Diffusion bei Nekrose, geringe bei zellreichem Rezidiv). Zieht man die komplexen posttherapeutischen Gewebsveränderungen nach multimodaler Therapie in Betracht, ist die sichere Unterscheidung von Rezidiv und Strahlennekrose allein mit DWI unwahrscheinlich. Auch die sichere Differenzierung zwischen WHO-Grad-II- und -III-Gliomen ist mit der DWI allein nicht möglich. Ein multimodaler Ansatz mit MR-Perfusion und Diffusionsbildgebung oder in Kombination mit MR-Spektroskopie kann vielleicht die Spezifität der neueren nuklearmedizinischen Methoden erreichen [11].

Tumorgrenze

Die Definition von Tumorgrenzen mit DTI wird derzeit intensiv untersucht. Eine sichere Beurteilung der Tumorgrenzen durch Differenzierung zwischen perifokalem Tumorödem und Tumorinvasion hat in verschiedenen Studien bislang noch keine überzeugenden Ergebnisse gezeigt, da eine erhebliche Überlappung der Verteilung von ADC- und FA-Werten für interstitielles Ödem und Tumorinfiltration besteht [2,3].

Therapieplanung und -monitoring

Die Darstellung des Verlaufs der zerebralen Faserbahnsysteme und gegebenenfalls die Verlagerung oder Durchdringung der Faserbündel durch einen Tumor sind ein wesentlicher Beitrag zur verbesserten Therapieplanung. Mit diesen individuellen funktionell-anatomischen Informationen, die sich auch mit Ergebnissen aus der fMRI kombinieren lassen, kann eine im Einzelfall entscheidende Risikominimierung bei neurochirurgischen, potenziell aber auch radiochirurgischen Eingriffen erreicht werden. Hersteller von neurochirurgischen Navigationssystemen bieten daher bereits die Visualisierung der mittels DTI berechneten, zerebralen Bahnsysteme in ihrer Software an. Jedoch stehen die Validierung der präoperativen DTI und die Korrelation mit intraoperativem Situs und dem postoperativen Outcome noch aus.

Eine erste klinische Studie hat DTI als Monitoringparameter und Outcomeprädiktor bei Glioblastomen unter Chemotherapie untersucht und konnte dosisabhängige Effekte nachweisen. Voraus gingen tierexperimentelle Studien, die eine sehr frühe Veränderung der Diffusion unter wirksamer Chemo- und Radiotherapie zeigten und einen hohen Prädiktionswert für ADC-Messungen für das Ansprechen auf Therapie erwarten ließen [14, 32, 33].

Für die individuelle qualitative Bildbefundung muss jedoch einschränkend berücksichtigt werden, dass posttherapeutische Veränderungen, wie z. B. Blutungen, narbig-gliotische Veränderungen, Nekrose, Ödem, von starken, zeitlich variierenden Diffusionsveränderungen begleitet werden.

Präoperative funktionelle MRT bei Hirntumoren

G. Fesl

Einleitung

Anfang der 1990er Jahre wurde mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eine neue, nicht-invasive Technik zur Lokalisation von Hirnfunktion vorgestellt. Verglichen mit den anderen modernen funktionellen Verfahren wie der PET, SPECT, MEG und TMS bietet die fMRT eine gute Kombination aus hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung und kommt zudem ohne ionisierende Strahlung aus. Die fMRT konnte sich innerhalb kürzester Zeit als wichtiges Forschungsinstrument für die Kartierung von Hirnfunktionen etablieren. Eine mögliche klinische Anwendung stellt die Lokalisation von eloquenten Arealen bei Hirntumorpatienten dar. Diese präoperativ gewonnenen funktionellen Informationen können zur Operationsplanung eingesetzt werden und sollen dabei helfen, das Risiko eines postoperativen neurologischen Defizits abzuschätzen.

Grundlagen der BOLD fMRT

Das auf dem BOLD („blood oxygenation level dependent“)-Effekt basierende Verfahren nutzt die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin zur Detektion von Funktion [36, 37]. Während diamagnetisches Oxyhämoglobin das äußere Magnetfeld nicht beeinflusst, führt paramagnetisches Desoxyhämoglobin zu einer lokalen Magnetfeldstörung und verursacht damit einen umschriebenen Signalabfall in suszeptibilitätsgewichteten MR-Sequenzen. Wird nun ein Kortexareal aktiviert, führt der lokal erhöhte Energie- und Sauerstoffverbrauch zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV). Durch diesen Mechanismus der Überkompensation resultiert trotz des lokal erhöhten Sauerstoffverbrauchs ein Anstieg des relativen Oxyhämoglobingehalts in den lokalen Kapillaren und Drainagevenen und Desoxyhämoglobin wird vermehrt ausgewaschen. BOLD-

sensitive MR-Sequenzen können die dadurch bedingte Abnahme der lokalen Magnetfeldinhomogenität als Signalanstieg erfassen [50].

fMRT-Technik

Grundvoraussetzungen für die Durchführung von fMRT-Untersuchungen sind Hochfeldgeräte ($\geq 1,5$ T) mit leistungsfähigen Gradientensystemen. Der BOLD-Effekt kann mit verschiedenen Spin-Echo- und Gradienten-Echo-Sequenzen untersucht werden. In der Regel werden heute EPI („echo planar imaging“)-Sequenzen verwendet, mit denen das ganze Gehirn innerhalb weniger Sekunden abgebildet werden kann. Um robuste BOLD-Signale zu erhalten, müssen mehrere Messungen während einer Stimulationsbedingung und in Ruhe durchgeführt werden. Im Rahmen von präoperativen fMRT-Studien werden vor allem motorische und sprachliche Funktionen untersucht. Zur Motoriktestung werden meist einfache Hand-, Fuß-, Zungen- und Mundbewegungen verwendet, die im sogenannten „Block-Design“ mit alternierenden Ruhe- und Bewegungsphasen akquiriert werden [34]. Präoperative Sprachuntersuchungen bestehen meist aus einer Kombination von Sprachrezeptions- und Sprachproduktionsaufgaben, die entweder mit akustischer oder visueller Stimulation durchgeführt werden können [52]. Mittlerweile steht eine Reihe von frei oder kommerziell erhältlichen Softwarepaketen (z. B. SPM, AFNI, FSL, Analyze, BrainVoyager, MEDx, Free Surfer usw.) zur Auswertung der fMRT-Daten zur Verfügung. Einige MRT-Gerätehersteller bieten zudem eigene Software zur gesamten Nachverarbeitung von fMRT-Untersuchungen an. Im letzten Auswerteschritt werden die funktionellen Ergebnisse mit den individuellen anatomischen Bildern eines Patienten fusioniert. Die Ergebnisbilder können außerdem in Neuronavigationsanlagen importiert werden [21].

Möglichkeiten und Grenzen der präoperativen fMRT

Präoperative fMRT kann als Hilfsmittel zur Orientierung auf dem Kortex eingesetzt werden. Die Zentralregion kann z. B. mithilfe einfacher

Motorikuntersuchungen auch dann noch sicher identifiziert werden, wenn bildmorphologische Landmarken bei großen raumfordernden Tumoren nicht mehr erkennbar sind [9, 51]. Mehrere Vergleichsstudien haben eine gute Übereinstimmung zwischen den präoperativen fMRT-Ergebnissen und den positiven intraoperativen kortikalen Stimulationsorten beschrieben [z. B. 42, 44]. Ein Vergleich zwischen fMRT- und WADA-Testergebnissen hat außerdem gezeigt, dass die fMRT zur präoperativen Evaluation der sprachdominanten Hemisphäre bei „atypischen“ Patienten verwendet werden kann. Unter bestimmten Voraussetzungen (Lateralisationsindex in der fMRT > 75) kann auf den invasiven WADA-Test verzichtet werden [40, 45]. Zudem deckt die fMRT atypische Aktivierungen auf, wie sie z. B. im Rahmen tumorassoziierter zerebraler Plastizität und Reorganisation auftreten können [24].

Allerdings gelingt eine präoperative fMRT-Untersuchung nur dann, wenn der Patient die Aufgaben in der MRT auch wirklich ausführen kann. Dazu sind ein entsprechend guter klinischer Status und eine umfassende Vorbereitung des Patienten unbedingt erforderlich. Ein Hauptproblem der fMRT sind Bewegungsartefakte [23]. Vor der statistischen Auswertung sollten die Rohdaten deshalb auf jeden Fall bewegungskorrigiert werden, da sich Kopfbewegungen während der MRT-Untersuchung auch durch Lagerungshilfen nicht komplett vermeiden lassen. Daneben gibt es weitere Fehlerquellen und methodische Einschränkungen, die zu Fehllokalisationen, zu falsch positiven und falsch negativen Aktivierungen führen können. Hier ist vor allem die Abhängigkeit der funktionellen Ergebnisse von der Aufgabenstellung, vom Auswerteverfahren und von der statistischen Schwellenwertbildung zu nennen. Außerdem können intraoperative Massenverschiebungen („brain shifts“) auftreten, die eine Fehllokalisation der präoperativ erhobenen funktionellen Daten im OP-Mikroskop zur Folge haben [41].

Aufgrund dieser Einschränkungen kann der Abstand zwischen eloquenten Arealen und einem Hirntumor mit der fMRT nicht genau bestimmt werden. Eine Angabe von Resektionsgrenzen ist mithilfe der fMRT also nicht möglich.

Dennoch wird der klinische Nutzen von präoperativer fMRT als sehr hoch eingestuft. *Lee et al.* haben in ihrer Studie eine therapeutische Effizienz von 89 % angegeben und gezeigt, dass präoperative fMRT bei vielen Hirntumorpatienten Einfluss auf die Entscheidung der OP-Durchführbarkeit, auf die Selektion für intraoperatives Monitoring und auf die Planung des Eingriffes hat [28]. *Petrella et al.* beschreiben mehrere Fälle, bei denen präoperative fMRT zu einer radikaleren Tumoroperation, zu einer kleineren Kraniotomie und zu kürzeren OP-Zeiten geführt hat [39].

Zusammenfassung

Mit der fMRT steht eine nicht-invasive, weit verbreitete Untersuchungstechnik zur Verfügung, die bei Hirntumorpatienten funktionstragende kortikale Areale abbilden kann. Die präoperative fMRT kann derzeit invasive Mapping-Verfahren, wie die intraoperative kortikale Stimulation oder die präoperative Elektrodenimplantation, nicht ersetzen. Sie stellt ein komplementäres Verfahren mit hohem klinischen Nutzen dar. Bis zur klinischen Zulassung sollten präoperative fMRT-Ergebnisse weiterhin im Rahmen von Studien validiert werden und es sollten verlässliche Untersuchungs- und Auswertestandards erarbeitet werden.

Perfusionsmessung

F. Dorn, C. Zimmer

Technik

Basierend auf der sogenannten Indikator-Verdünnungs-Methode lässt sich sowohl in der CT als auch in der MRT eine Momentaufnahme der kapillären Durchblutung eines Hirnareals und somit dessen hämodynamische Situation darstellen. Hierzu wird ein Bolus eines jodhaltigen (CT) oder paramagnetischen Kontrastmittels (MRT) schnell intravenös verabreicht und bei seinem Fluss durch das interessierende Gewebe dargestellt. In der CT bewirkt das Kontrastmittel eine vorübergehende Dichteanhebung in den Gefäßen und im Hirnparenchym. In der MRT

kommt es bei intakter Blut-Hirn-Schranke passager zu einer Konzentrationsdifferenz zwischen intra- und extravasalem Raum und somit zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten (Suszeptibilität), was im T2-Bild in einem Signalabfall resultiert [4, 5]. Aus Zeit-Signalintensitäts-Kurven lassen sich verschiedene Parameter der Perfusion ableiten: Als indirektes Maß der Flussgeschwindigkeit dienen die mittlere Transitzeit – „mean transit time“ (MTT) – und das Zeitintervall zwischen Bolus-Ankunft in den großen Hirnarterien und der Maximalfüllung – „time to peak“ (TTP). Das regionale zerebrale Blutvolumen – „regional cerebral blood volume“ (rCBV) – beschreibt den gesamten, von Anzahl und Weite der Blutgefäße abhängigen Intrasalraum eines definierten Hirnareals. Aus der mittleren Transitzeit (MTT) und dem regionalen Blutvolumen (rCBV) errechnet sich der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF).

Eine weitere MR-Methode zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses ist das sogenannte arterielle Spin-Labeling – „arterial spin labeling“ (ASL), bei dem auf die Gabe eines Kontrastmittels verzichtet werden kann. Die Wasserprotonen des arteriellen Blutes werden in der sogenannten Invertierungsschicht magnetisch markiert, gelangen auf arteriellem Weg in die Ausleseschicht und über das Kapillarsystem in die interessierenden Voxel. Durch Subtraktion eines Kontrollbildes ohne vorangegangene magnetische Markierung wird ein Perfusionsbild erstellt [53, 55].

Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren

Eine Abgrenzung zerebraler Neoplasien gegenüber anderen raumfordernden Prozessen allein anhand bildmorphologischer Kriterien ist mitunter schwierig bzw. in manchen Fällen gar nicht möglich. So zeigen zerebrale Abszesse ebenso wie Glioblastome oder Metastasen eine typische ringförmige Kontrastmittelaufnahme und zystische Anteile und lassen sich häufig nicht sicher von diesen abgrenzen [7]. Da ihre Perfusion jedoch deutlich niedriger als die zerebraler Neoplasien ist, kann eine Unterscheidung anhand des regionalen Blutvolumens erfolgen. Bei AIDS-Patienten erlauben Perfusionsstudien die

Unterscheidung zwischen zerebralen Lymphomen mit signifikant höherem rCBV und Toxoplasmose mit niedrigerem rCBV im Vergleich zur kontralateralen gesunden Hemisphäre [10].

Der Einsatz der Perfusions-MRT in der Primärdiagnostik zerebraler Tumoren dient aber nicht nur zur Abgrenzung von nicht-neoplastischen Prozessen, sondern kann bereits *in vivo* Informationen über die Tumorart liefern [13]. Neue Studien weisen darauf hin, dass die MR-Perfusion der MR-Spektroskopie bei der Abgrenzung von Glioblastomen gegenüber anderen Neoplasien überlegen ist [54]. So sind zerebrale Lymphome in der Regel stärker als gesunde Hirnsubstanz, aber geringer als Glioblastome perfundiert [16]. Die rCBV- bzw. rCBF-Werte von höhergradigen Gliomen und Metastasen unterscheiden sich zwar nicht signifikant, eine Differenzierung kann aber oft anhand des benachbarten T2-hyperintensen Gewebes vorgenommen werden [25]. Während diese Signalveränderungen in der Nachbarschaft von Glioblastomen überwiegend einer Tumordinfiltration mit folglich hohen Flusswerten entsprechen, beruhen sie in der Umgebung von Metastasen eher auf perifokaler Ödembildung mit niedrigem rCBV.

Tumorgradierung

Ein wesentliches bildmorphologisches Kriterium zur Beurteilung der Malignität eines Tumors stellt seine Kontrastmittelauffinität dar. Intrakraniell kann die pathologische Kontrastmittelanreicherung jedoch nicht als zuverlässiges Kriterium zur Differenzierung zwischen niedriger (WHO-Grad II) und höhergradigen Tumoren (WHO-Grad III und IV) herangezogen werden, da sie im Wesentlichen Ausdruck einer gestörten Blut-Hirn-Schranke ist und die Tumorangio-genese, also die für das Tumorstadium essenzielle Neubildung von Gefäßen, nicht ausreichend abbildet. Nach Literaturangaben zeigen circa 20 % der niedrigergradigen Gliome in der MRT eine Kontrastmittel-Anreicherung, andererseits wird etwa ein Drittel der nicht-anreichernden Gliome histopathologisch als maligne eingestuft [47]. Mehrere Studien konnten eine eindeutige Korrelation des rCBV-Wertes mit der histologischen Vaskularität und der Malignität zerebraler Tu-

moren nachweisen. Höhergradige Tumoren zeigen so regelhaft Zonen mit höherem rCBV als niedergradige [27, 31]. Eine Ausnahme bilden Oligodendrogliome, die unabhängig von ihrer Malignitätsstufe stark perfundierte Areale enthalten können.

Arterieller Spin-Labeling ist zur Darstellung der Tumervaskularität ebenso geeignet wie die Suszeptibilitäts-gewichtete MR-Perfusionsmessung und bietet darüber hinaus den Vorteil, dass auf Kontrastmittelapplikation verzichtet werden kann und eine Quantifizierung der Perfusion ohne aufwendige Nachbearbeitung möglich ist.

Tumorbegrenzung

Die insbesondere für Glioblastome charakteristische Infiltration des umgebenden Gewebes wird in der konventionellen MRT und CT nicht immer durch eine Signal- bzw. Dichteänderung oder eine Schrankenstörung erfasst. Andererseits können in der CT hypodense bzw. in der T2-Gewichtung hyperintense Areale um einen kontrastmittellaffinen Tumoranteil sowohl tumoröser Infiltration als auch Umgebungsödem bzw. einer Kombination aus beiden Entitäten entsprechen. Bildgebende Verfahren erlauben, anders als die histopathologische Untersuchung biopsisch gewonnenen Materials, nicht nur eine Beurteilung des anreichernden Tumorareals, sondern auch des angrenzenden Gewebes. Während eine Tumorf infiltration regelhaft mit einem hohen Blutvolumen einhergeht, führt die vaskuläre Ödembildung aufgrund des erhöhten interstitiellen Druckes zu einer Vasokonstriktion mit folglich niedrigem rCBV.

Therapieplanung und -monitoring

Bei größeren, morphologisch relativ homogen erscheinenden Tumoren können Perfusionsstudien einzelne Areale mit höherem rCBV festmachen, aus denen z. B. eine Biopsie gezielt entnommen werden sollte.

In der Verlaufskontrolle niedergradiger Gliome sollen Perfusionsmessungen helfen, Tumoren zu identifizieren, die aufgrund einer stark gesteigerten Angiogenese einen raschen Progress bzw. eine maligne Transformation erwarten lassen

[26]. Inwieweit Perfusionsuntersuchungen auch Einfluss auf die Strahlentherapieplanung haben, ist noch nicht ausreichend evaluiert.

MR-Spektroskopie

F. Dorn, C. Zimmer

Technik

Die MR-Spektroskopie (MRS) stellt ein nicht-invasives Verfahren zur qualitativen und zumindest semiquantitativen Darstellung bestimmter Stoffwechselprodukte (Metabolite) im Gehirn dar. Das Prinzip dieser Methode beruht auf der magnetischen Ladung von Atomkernen mit ungerader Protonen-/Neutronenzahl. Anders als in der konventionellen MRT kann dabei nicht nur Wasserstoff, sondern auch z. B. Phosphor oder Fluor genutzt werden; da andere Kerne aufgrund ihres deutlich selteneren Vorkommens zu einem ungünstigeren Signal-zu-Rauschen-Verhältnis führen und den Einsatz spezieller Spulen erfordern, findet jedoch weiterhin vor allem Wasserstoff in der Spektroskopie des Gehirns Verwendung (H-MRS). Durch ihre elektrische Ladung entwickeln die Protonen innerhalb des vom Tomographen angelegten, äußeren Magnetfeldes ein eigenes magnetisches Moment. Um den Wasserstoffkern einer Molekülgruppe entstehen in Abhängigkeit von der molekularen Struktur unterschiedliche, für einzelne Metabolite aber spezifische Magnetfeldstärken, welche das äußere Magnetfeld stören. So kommt es zu einer lokalen Substanz-spezifischen und von der äußeren Feldstärke abhängigen Verschiebung der Resonanzfrequenz, die in ppm („parts per million“) angegeben wird.

Prinzipiell stehen zwei MRS-Techniken zur Verfügung: die Single-Voxel-Spektroskopie (SVS) und das sogenannte Chemical-Shift-Imaging (CSI) als Multivoxelverfahren. Bei der Single-Voxel-Spektroskopie wird das MR-Spektrum eines zuvor definierten Voxels aufgezeichnet. Vorteil dieses Verfahrens ist eine hervorragende spektrale Auflösung und ein hohes Signal-zu-Rauschen-Verhältnis. Beim Chemical-Shift-Imaging werden Metabolitenspektren mehrerer benachbarter, gitterförmig angeordneter Voxel

innerhalb eines als „volume of interest“ (VOI) definierten Arealen untersucht. Stoffwechseleränderungen können so schichtweise dargestellt und mit konventionellen oder funktionellen MR-Aufnahmen korreliert werden. Die 3D-Spektroskopie bietet darüber hinaus die Möglichkeit einer ortskodierten Darstellung der Metabolitenverteilung. Sie wird vor allem eingesetzt, um die Ausdehnung eines pathologischen Prozesses in Korrelation mit anatomischen MR-Bildern festzulegen.

Welche Metaboliten nachgewiesen werden, hängt entscheidend von den verwendeten technischen Parametern und hier in erster Linie von der Echozeit (TE) ab. Die gängigen, mit langen Echozeiten (135 ms oder 270 ms) ableitbaren Metaboliten im Gehirn sind N-Acetylaspartat (NAA), Cholin (Cho), Creatin und Creatinphosphat (Cr) sowie Lactat (Lac). NAA ist fast ausschließlich in Nervenzellen enthalten und so ein Marker der neuronalen Funktion und Dichte. Cholin (Cho) ist Bestandteil von Membranphospholipiden und steht für Membranumsatz und Proliferation. Der vor allem aus Creatin und Creatinphosphat zusammengesetzte Cr-Peak bildet den Energiestoffwechsel ab. Creatin gilt als relativ stabil und wird daher häufig als interne Referenz herangezogen, zeigt aber unter anderem im Tumorgewebe durchaus signifikante Veränderungen. Im Vergleich mit gesundem Gehirngewebe ist Creatin in Astrozytomen erniedrigt und beinahe nicht nachweisbar in Meningeomen, Schwannomen und Metastasen. Die Signifikanz des erniedrigten Cr-Peaks als Ausdruck des Tumormetabolismus ist jedoch nicht vollständig geklärt. Lactat ist als Marker der anaeroben Glykolyse in gesundem Hirngewebe normalerweise kaum nachweisbar. Maligne Tumoren zeigen aufgrund ihres gesteigerten Energiebedarfs und ihrer Kapazität für anaerobe Energiegewinnung typischerweise hohe Lactatresonanzen, wobei diese nicht gut mit dem Tumorgrad korrelieren. Andererseits kann ein hoher Lactat-Peak auch Ausdruck eines verminderten Abtransportes und damit hoch in Nekrosen oder Zysten sein. Die Aminosäure Alanin kommt typischerweise in Meningeomen, aber auch in zerebralen Abszessen vor. Kürzere Echo-Zeiten bis zu 30 ms ermöglichen die Darstellung einer Reihe weiterer Metaboliten. Zu

diesen zählt Myo-Inositol (MI), welches als glialer Marker hoch ist in Gliomen und niedrig in Tumoren nicht-glialen Ursprungs, wie Schwannomen oder Meningeomen. Freie Lipide stehen als Abbauprodukte für einen gesteigerten Zellumsatz. Hohe Lipid-Resonanzen findet man so in nekrotischem Gewebe, aber auch in Lymphomen als Ausdruck einer gesteigerten Zellulartät.

In der klinischen Routine werden derzeit vor allem Kernspintomographen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla eingesetzt. Eine Verdoppelung der Magnetfeldstärke (3 Tesla) führt auch zu einer Verdoppelung der Differenzen in den Resonanzfrequenzen verschiedener Metaboliten, was theoretisch eine doppelt so hohe chemische Auflösung erwarten lässt. Da sich tatsächlich aber auch die Relaxationszeiten der Metaboliten verändern und die Linienbreite zunimmt, werden Signalsteigerungen bis zu 46 % bei 3 Tesla gegenüber 1,5 Tesla beschrieben.

Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren

Ergänzend zur reinen Bildmorphologie erlaubt die MR-Spektroskopie über biochemische Parameter eine Abgrenzung zerebraler Neoplasien gegenüber anderen raumfordernden Prozessen [8, 15, 17, 18, 20, 30, 38, 43, 46]. Während die Spektren von primären und sekundären zerebralen Tumoren typischerweise einen erhöhten Cholin-Peak als Ausdruck eines gesteigerten Zellumsatzes zeigen, ist dieser in nicht-proliferativen Prozessen, wie zerebralen Abszessen oder Infarkten, niedrig. In zerebralen Abszessen findet man darüber hinaus bestimmte Aminosäuren (hauptsächlich Alanin, Valin, Leucin und Isoleucin), die nur im Bakterienmetabolismus vorkommen und dadurch eine Abgrenzung zu Gehirntumoren erlauben.

Weiter liefert die MR-Spektroskopie Informationen über die Artdiagnose eines Tumors. So zeigen Meningeome und Neurinome als Ausdruck der gesteigerten Proliferation ein erhöhtes Verhältnis von Cho/Cr als extra-axiale Tumoren, jedoch keinen bzw. einen niedrigen NAA-Peak, und können somit von axialen Tumoren unterschieden werden.

Die typischen, sehr hohen Lipid-Resonanzen machen eine Differenzierung von zerebralen Lymphomen gegenüber Gliomen möglich.

Tumorgradierung

Der Stellenwert der MR-Spektroskopie in der Gradierung zerebraler Tumoren ist eher umstritten [6,49]. Lactat wird zwar häufiger in Glioblastomen als in niedergradigen Gliomen gefunden, da es aber generell in Zysten und Nekrosen nachweisbar ist, gilt es als unspezifisch. Deutlich erhöhte Lipidresonanzen in Gliomen weisen auf Nekrose und somit auf ein Glioblastom hin.

Tumorbegrenzung

Die exakte Abbildung der Tumorausdehnung sollte ein vorrangiges Ziel prä- und postoperativer Bildgebung sein. Mittels MR-Spektroskopie lassen sich auch in tumorös infiltrierten Arealen ohne bildmorphologisches Korrelat in der konventionellen CT oder MRT metabolische Veränderungen und somit eine tumoröse Infiltration darstellen. Darüber hinaus kann sie bei der Differenzierung perifokaler Signalanhebungen in der T2w helfen, die entweder Tumorinfiltration oder Ödem entsprechen. Bei überwiegender Tumorinfiltration zeigen diese Areale ein typisches Tumor-Spektrum mit z. B. erhöhtem Cholin-Peak und abnormem Cho/NAA-Verhältnis, wobei diese direkt proportional zur Tumordinvasion sind. Bei Dominanz des Ödems unterscheiden sich die Spektren von gesundem Gewebe nur durch insgesamt erniedrigte Metabolitenpeaks im Sinne eines Verdünnungseffektes.

Therapieplanung und -monitoring

Mit der MR-Spektroskopie lassen sich innerhalb eines Tumors Areale unterschiedlicher histopathologischer Zusammensetzung und Malignität identifizieren und somit ein geeignetes Zielvolumen vor stereotaktischer Biopsie bestimmen. In der Verlaufsbeurteilung zerebraler Tumoren stellt die Einordnung erneuter, umschriebener Kontrastmittelanreicherungen eine besondere Herausforderung an die Bildgebung und eine wichtige Indikation für die H-MRS dar. So kön-

nen Rezidivtumoren mit jeweils signifikant höherem Verhältnis von Cho/Cr und von Cho/NAA bei niedrigerem NAA/Cr-Verhältnis von strahlenbedingter Nekrose unterschieden werden. Ein Anstieg des Cholin-Peaks weist darüber hinaus auf eine Malignisierung hin. Studien haben mittlerweile gezeigt, dass die Integration der MR-Spektroskopie in die Strahlentherapieplanung diese deutlich verändert. Ähnlich wie die MR-Perfusionsmessung ist die Bedeutung dieser Methode für die Strahlentherapieplanung bisher jedoch noch nicht ausreichend untersucht.

Experimentelle Verfahren

F. Dorn, C. Zimmer

Während die Kontrastmittel-gestützte MRT zur postoperativen Kontrolle des Resektionsausmaßes im klinischen Alltag regelmäßig Anwendung findet, ist die perioperative MR-Bildgebung bislang wenigen forschenden Zentren vorbehalten. Ein Problem sowohl des post- als auch perioperativen Einsatzes der MRT ist die Interpretation Kontrastmittel-anreichernder Areale, die entweder verbliebenem Tumorgewebe oder einer im Rahmen der Operation gestörten Blut-Hirn-Schranke entsprechen können. Eisenoxid-haltige Nanopartikel (z. B. Ferumoxtran-10) werden vorrangig von reaktiven Zellen (Astrozyten und Makrophagen) innerhalb des Tumors aufgenommen und zeichnen sich durch eine vergleichsweise lange Halbwertszeit von über 24 Stunden aus. Da sie hauptsächlich innerhalb des Tumorgewebes angereichert werden, erlauben sie möglicherweise eine Differenzierung zwischen Resttumor und operativ bedingten Veränderungen [19, 35]. Eisenoxidpartikel und die damit verbundene Möglichkeit, z. B. Mikrogliaaktivierung zu visualisieren, können zukünftig auch eine Bedeutung im Rahmen der Immuntherapie von Glioblastomen gewinnen [12].

Einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz mit dem Ziel eines Wachstumsstillstandes bzw. eines Rückgangs maligner Zellen stellt der Einsatz antiangiogenetischer Substanzen dar. Derzeit befinden sich unterschiedliche Wirkstoffe in verschiedenen Stadien der klinischen Erprobung [1]. Perfusionsbildgebung bietet diesem

Therapieansatz ein ideales Monitoring-Verfahren, indem es die Angiogenese abbildet und so ein Ansprechen auf die Therapie vor der konventionellen Bildgebung anzeigt.

Literatur

- 1 Akella NS, Twieg DB, Mikkelsen T, Hochberg FH, Grossman S, Cloud GA, Nabors LB (2004) Assessment of brain tumor angiogenesis inhibitors using perfusion magnetic resonance imaging: quality and analysis results of a phase I trial. *J Magn Reson Imaging* Dec 20(6):913–922
- 2 Cao Y, Sundgren PC, Tsien CI, Chenevert TT, Junck L (2006) Physiologic and metabolic magnetic resonance imaging in gliomas. *J Clin Oncol* 24: 1228–1235
- 3 Catalaa I, Henry R, Dillon WP, Graves EE, McKnight TR, Lu Y, Vigneron DB, Nelson SJ (2006) Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. *NMR Biomed* 19: 463–475
- 4 Cha S, Johnson G, Wadghiri YZ et al (2003) Dynamic, contrast-enhanced perfusion MRI in mouse gliomas: correlation with histopathology. *Magn Reson Med* 49: 848–855
- 5 Cha S, Knopp EA, Johnson G et al (2002) Intracranial mass lesions: dynamic contrast enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 223: 11–29
- 6 Croteau D, Scarpace L, Hearshen D, Gutierrez J, Fisher JL, Rock JP, Mikkelsen T (2001) Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. *Neurosurgery* 49(4): 823–829
- 7 Dean BL, Drayer BP, Bird CR et al (1990) Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology* 174: 411–415
- 8 Delorme S, Weber MA (2006) Applications of MRS in the evaluation of focal malignant brain lesions. *Cancer Imaging* 22(6): 95–99
- 9 Dymarkowski S et al (1998) Functional MRI of the brain: localisation of eloquent cortex in focal brain lesion therapy. *Eur Radiol* 8(9): 1573–1580
- 10 Ernst TM, Chang L, Witt MD, Aronow HA, Cornford ME, Walot I, Goldberg MA (1998) Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. *Radiology* 208(3): 663–669
- 11 Field AS, Alexander AL (2004) Diffusion tensor imaging in cerebral tumor diagnosis and therapy. *Top Magn Reson Imaging* 15: 315–324
- 12 Floeth FW, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Weber F (2002) Comparative follow-up of enhancement phenomena with MRI and Proton MR Spectroscopic Imaging after intralesional immunotherapy in glioblastoma-Report of two exceptional cases. *Zentralbl Neurochir* 63(1): 23–28
- 13 Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M (2006) Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 24(4): 817–824
- 14 Hamstra DA, Chenevert TL, Moffat BA, Johnson TD, Meyer CR, Mukherji SK, Quint DJ, Gebarski SS, Fan X, Tsien CI, Lawrence TS, Junck L, Rehemtulla A, Ross BD (2005) Evaluation of the functional diffusion map as an early biomarker of time-to-progression and overall survival in high-grade glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 16759–16764
- 15 Harting I, Hartmann M, Jost G, Sommer C, Ahmadi R, Heiland S, Sartor K (2003) Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioma in humans using localised proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroscience Letters* Volume 3, 342(3): 163–166
- 16 Hartmann M, Heiland S, Harting I, Tronnier VM, Sommer C, Ludwig R, Sartor K (2003) Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 27, 338(2): 119–122
- 17 Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, Comstock B, Jarvik JG (2006) A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *Am J Neuroradiol* 27(7): 1404–1411
- 18 Howe FA, Opstad KS (2003) 1H MR spectroscopy of brain tumours and masses. *NMR Biomed* 16(3): 123–131
- 19 Hunt MA, Bago AG, Neuwelt EA (2005) Single-dose contrast agent for intraoperative MR imaging of intrinsic brain tumors by using ferumoxtran-10. *Am J Neuroradiol* 26(5): 1084–1088
- 20 Imamura K (2003) Proton MR spectroscopy of the brain with a focus on chemical issues. *Magn Reson Med Sci* 2(3): 117–132
- 21 Jannin P et al (2002) Integration of sulcal and functional information for multimodal neuronavigation. *J Neurosurg* 96(4): 713–723
- 22 Kan P, Liu JK, Hedlund G, Brockmeyer DL, Walker ML, Kestle JR (2006) The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst* 22: 1435–1439
- 23 Krings T et al (2001) Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(6): 749–760
- 24 Krings T et al (2002) Activation in primary and secondary motor areas in patients with CNS neoplasms and weakness. *Neurology* 58(3): 381–390
- 25 Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW (2002) High-grade gliomas and solitary metas-

- tases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 222: 715–721
- 26 Law M, Oh S, Babb JS, Wang E, Inglese M, Zagzag D, Knopp EA, Johnson G (2006) Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging – prediction of patient clinical response. *Radiology* 238(2): 658–667
- 27 Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D (2003) Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 24(10): 1989–1998
- 28 Lee CC et al (1999) Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. *Am J Neuroradiol* 20(8): 1511–1519
- 29 Leitlinien zur diagnostischen Bildgebung bei Hirntumoren der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft
- 30 Lichy MP, Plathow C, Schulz-Ertner D, Kauczor HU, Schlemmer HP (2005) Follow-up gliomas after radiotherapy: 1H MR spectroscopic imaging for increasing diagnostic accuracy. *Neuroradiology* 47(11): 826–834
- 31 Mills SJ, Patankar TA, Haroon HA, Baleriaux D, Swindell R, Jackson A (2006) Do cerebral blood volume and contrast transfer coefficient predict prognosis in human glioma? *Am J Neuroradiol* 27(4): 853–858
- 32 Moffat BA, Chenevert TL, Lawrence TS, Meyer CR, Johnson TD, Dong Q, Tsien C, Mukherji S, Quint DJ, Gebarski SS, Robertson PL, Junck LR, Rehemtulla A, Ross BD (2005) Functional diffusion map: a non-invasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 5524–5529
- 33 Moffat BA, Chenevert TL, Meyer CR, McKeever PE, Hall DE, Hoff BA, Johnson TD, Rehemtulla A, Ross BD (2006) The functional diffusion map: an imaging biomarker for the early prediction of cancer treatment outcome. *Neoplasia* 8: 259–267
- 34 Moritz C, Haughton V (2003) Functional MR imaging: paradigms for clinical preoperative mapping. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 11(4): 529–542
- 35 Neuwelt EA, Varallyay P, Bago AG, Muldoon LL, Nesbit G, Nixon R (2004) Imaging of iron oxide nanoparticles by MR and light microscopy in patients with malignant brain tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol* 30(5): 456–471
- 36 Ogawa S et al (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24): 9868–9872
- 37 Ogawa S, Lee TM (1990) Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 16(1): 9–18
- 38 Payne GS, Leach MO (2006) Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 79 Spec No 1: S16–26
- 39 Petrella JR et al (2006) Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 240(3): 793–802
- 40 Ramsey NF et al (2001) Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance for language functions in individual subjects. *Neuroimage* 13(4): 719–733
- 41 Reinges MH et al (2004) Course of brain shift during microsurgical resection of supratentorial cerebral lesions: limits of conventional neuronavigation. *Acta Neurochir (Wien)* 146(4): 369–377
- 42 Roessler K et al (2005) Evaluation of preoperative high magnetic field motor functional MRI (3 Tesla) in glioma patients by navigated electrocortical stimulation and postoperative outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(8): 1152–1157
- 43 Ross B, Bluml S (2001) Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 265(2): 54–84
- 44 Ruge MI et al (1999) Concordance between functional magnetic resonance imaging and intraoperative language mapping. *Stereotact Funct Neurosurg* 72(2-4): 95–102
- 45 Rutten GJ et al (2002) fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage* 17(1): 447–460
- 46 Schmitz JE, Kettunen MI, Hu DE, Brindle KM (2005) 1H MRS-visible lipids accumulate during apoptosis of lymphoma cells in vitro and in vivo. *Magn Reson Med* 54(1): 43–50
- 47 Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA (2002) How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 24. 59(6): 947–949
- 48 Singh SK, Leeds NE, Ginsberg LE (2002) MR imaging of leptomeningeal metastases: comparison of three sequences. *Am J Neuroradiol* 23: 745–746
- 49 Stadlbauer A, Gruber S, Nimsky C, Fahlbusch R, Hammen T, Buslei R, Tomandl B, Moser E, Ganslandt O (2006) Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 238(3): 958–969
- 50 Stippich C (2005) Funktionelle Magnetresonanztomographie: Grundlagen und klinische Anwendung. *Radiologie up2date*: 317–332
- 51 Sunaert S (2006) Presurgical planning for tumor resectioning. *J Magn Reson Imaging* 23(6): 887–905
- 52 v. Gaillard WD et al (2004) fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology* 63(8): 1403–1408
- 53 Warmuth C, Gunther M, Zimmer C (2003) Quantification of blood flow in brain tumors: comparison

- of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 228(2): 523–532
- 54 Weber MA, Zoubaa S, Schlieter M, Juttler E, Huttner HB, Geletneký K, Ittrich C, Lichy MP, Kroll A, Debus J, Giesel FL, Hartmann M, Essig M (2006) Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors. *Neurology* 27, 66(12): 1899–1906
- 55 Wolf RL, Wang J, Wang S, Melhem ER, O'Rourke DM, Judy KD, Detre JA (2005) Grading of CNS neoplasms using continuous arterial spin labeled perfusion MR imaging at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 22(4): 475–482

Diagnostik von Hirntumoren mit nuklearmedizinischen Verfahren

G. Pöpperl

Eine adäquate und zunehmend individuell auf den Patienten zugeschnittene Therapie von Hirntumoren setzt bildgebende Verfahren voraus, welche bei Erstdiagnose eine möglichst gute Einschätzung des Tumors hinsichtlich Ausdehnung, Tumoraktivität und Differenzierung erlauben. Nach einer Therapie sollten diese Verfahren außerdem in der Lage sein, möglichst frühzeitig den Therapieerfolg einzuschätzen und gegebenenfalls ein Rezidivwachstum zu erkennen bzw. dieses von den in zunehmendem Maße (insbesondere nach lokoregionalen Therapieverfahren) auftretenden unspezifischen Therapiefolgen zuverlässig abzugrenzen.

In der konventionellen morphologischen Bildgebung steht die Magnetresonanztomographie (MRT) aufgrund der hervorragenden Ortsauflösung, der genauen Abgrenzung auch kleinster anatomischer Strukturen, beliebiger Wahl der Bildebenen und guter Gewebekontraste an erster Stelle. Anhand ihrer Binnenstruktur und ihres Kontrastmittelverhaltens können die meisten Tumoren gut charakterisiert werden. Die konventionelle Computertomographie (CT) ist auf Notfalluntersuchungen, die gelegentlich differenzialdiagnostisch relevante Frage nach Verkalkungen und die CT-gestützte Planung stereotaktischer Eingriffe beschränkt. Eine zuverlässige Bestimmung der Tumorgrenzen, des Differenzierungsgrades bzw. eine Differenzierung von Tumor und reaktiven perifokalen bzw. posttherapeutischen Veränderungen ist durch diese morphologischen Verfahren jedoch oft nicht möglich.

Hier tragen funktionell orientierte nuklearmedizinische Verfahren zu einer weiteren Charakteri-

sierung von in der morphologischen Bildgebung aufgefallenen Veränderungen bei. Durch die spezifische Anreicherung radioaktiv markierter Liganden können biologische Eigenschaften/Stoffwechselprozesse der Tumoren bildlich dargestellt und quantitativ erfasst werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die wichtigsten derzeit zur Verfügung stehenden Radiopharmaka. Während zunächst unspezifische Tumormarker, in jüngerer Vergangenheit aber vor allem FDG und Aminosäure-Tracer, Eingang in die Routinediagnostik von Hirntumoren gefunden haben, sind die anderen aufgeführten Tracer derzeit vorwiegend noch wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Als bildgebende Verfahren werden die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) sowie zunehmend die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verwendet. PET bietet zum einen Vorteile im Hinblick auf die Messtechnik (höhere räumliche Auflösung und Empfindlichkeit, Möglichkeit kinetischer Messungen), zum anderen können biologisch interessante Verbindungen relativ einfach mit Positronen emittierenden Nukliden, wie Fluor-18 und Kohlenstoff-11, markiert werden. In Anbetracht der zunehmenden Verbreitung und Verfügbarkeit von PET-Scannern sollte die PET der SPECT in der Hirntumordiagnostik generell vorgezogen werden. Insbesondere SPECT-Untersuchungen nach Injektion unspezifischer Tumormarker wie ^{201}Tl oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI, die abhängig von Perfusion, Bluthirnschrankenstörung und Zelldichte einen unspezifischen Tumor-Uptake zeigen, sind aufgrund der schlechten bildgebenden Eigenschaften und der

Table 1. Zusammenstellung der für die Hirntumordiagnostik angewendeten Radiopharmaka, der jeweiligen bildgebenden Methode, der vorwiegenden Anwendung und der dargestellten Funktion.

Radiopharmakon	Methode	Anwendung	Dargestellte Funktion
[¹⁸ F]Fluorodeoxyglukose (FDG)	PET	Klinisch/wissenschaftlich	Glukosemetabolismus
[¹¹ C]Methionin (MET)			
[¹⁸ F]Fluorethyltyrosin (FET)			
[¹⁸ F]Fluormethyltyrosin (FMT)	PET	Klinisch/wissenschaftlich	Aminosäuretransport (partiell Synthese)
[¹⁸ F]Fluortyrosin			
[¹⁸ F]Fluordopa (FDOPA)			
[¹²³ I]Iodmethyltyrosin (IMT)	SPECT		
[¹⁸ F]Fluorcholin (FCH)	PET	Bisher vorwiegend wissenschaftlich	Membranbiosynthese
[¹¹ C]Cholin			
[¹⁸ F]Fluorthymidin (FLT)	PET	Bisher vorwiegend wissenschaftlich	Proliferationsrate
[¹¹¹ In]Octreotid	SPECT	Klinisch/wissenschaftlich	Somatostatin-rezeptorbesatz
[⁶⁸ Ga]DOTATOC	PET	Bisher vorwiegend wissenschaftlich	
²⁰¹ Thallium	SPECT	Klinisch/wissenschaftlich	Unspezifischer Tumormarker
[^{99m} Tc]MIBI	SPECT	Klinisch/wissenschaftlich	Unspezifischer Tumormarker

geringen Spezifität heute nicht mehr als geeignete Verfahren anzusehen.

Im Folgenden sind Ergebnisse für die nuklearmedizinische Diagnostik bei den verschiedenen klinischen Indikationen zusammengestellt, wobei der Schwerpunkt auf die PET-Diagnostik gelegt ist.

Erstdiagnose und Differenzialdiagnostik

MRT und/oder CT sind Standarduntersuchungen und bilden Morphologie und Lagebeziehungen der tumorverdächtigen Läsionen ab. In einigen Fällen ist die Unterscheidung zwischen Tumor oder nicht-tumoröser Läsion jedoch schwierig, hier kann die PET zur weiteren Charakterisierung beitragen. Die Differenzialdiagnose einer tumorverdächtigen Läsion mit fehlendem oder geringem Kontrastmittelenhancement und Begleitödem beinhaltet z. B. eine singuläre entzündliche (z. B. demyelinisierende) Läsion, gliöse Veränderungen, eine Gefäßmissbildung (z. B. ein kavernoöses Angiom) oder aber ein niedergradiges Gliom. Da sich in der FDG-PET alle diese tumor- und nicht tumorbedingten

Läsionen hypometabol darstellen, ist dieses Verfahren für die angesprochenen Differenzialdiagnosen ungeeignet. Ein negativer PET-Befund nach Injektion von Aminosäure-Tracern hingegen schließt das Vorliegen eines Glioms mit hoher Wahrscheinlichkeit aus [7]. So weisen gliöse Veränderungen und demyelinisierende Läsionen eine geringe oder keine Anreicherung auf, ebenso wenig zeigen kavernoöse Angiome eine pathologische Tracerakkumulation. Im Gegensatz dazu sind selbst niedergradige Gliome häufig durch einen im Vergleich zum normalen Hirngewebe höheren Uptake charakterisiert [7].

Bei Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen mit ausgeprägterem perifokalen Ödem stehen neben höhergradigen Gliomen differenzialdiagnostisch Abszesse, Blutungen, Infarzierungen und andere, nicht hirneigene Neubildungen, wie Lymphome und Metastasen, zur Diskussion. Die FDG-PET kann hier sowohl bei benignen entzündlichen Veränderungen als auch bei den malignen Erkrankungen einen Hypermetabolismus aufweisen. PET mit Aminosäure-Tracern, die nur eine niedrige Aufnahme in Makrophagen und Entzündungszellen zeigen, erlaubt dagegen eine bessere Abgrenzung von benignen Läsio-

nen mit niedrigem Uptake gegenüber Prozessen mit hohem Uptake, wie höhergradigen Gliomen, Lymphomen oder Metastasen. Eine zuverlässige Differenzierung zwischen höhergradigen, hirneigenen Tumoren gegenüber Lymphomen oder Metastasen ist allerdings weder mit FDG noch mit Aminosäure-Tracern möglich.

Einen Sonderfall stellen Meningeome und Glomustumoren dar, diese weisen charakteristischerweise eine sehr hohe Expression von Somatostatinrezeptoren auf. Die fehlende Darstellung einer intrazerebralen Läsion in der Octreotidszintigraphie oder [⁶⁸Ga]DOTATOC-PET macht deshalb ein Meningeom oder einen Glomustumor sehr unwahrscheinlich [1]. Ein positiver Befund ist jedoch auch bei anderen Hirntumoren mit Störung der Blut-Hirn-Schranke möglich, sodass die Spezifität dieser Verfahren niedrig ist.

Grading

Gliale Tumoren werden gemäß der WHO entsprechend ihres Differenzierungsgrades und ihrer Malignität in die Stadien I bis IV eingeteilt. Das histologische Grading ist entscheidend für die weitere Therapieplanung und ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren.

Da die FDG-Aufnahme mit dem Differenzierungsgrad von Hirntumoren korreliert, wurde FDG-PET in der Vergangenheit erfolgreich zum Tumorigrad eingesetzt. So zeigten die sehr seltenen, vor allem Kinder und Jugendliche betreffenden Grad-I-Tumoren (pilozytisches Astrozytom) und auch Grad-II-Tumoren des Erwachsenen als niedergradige Tumoren eine im Vergleich zum Kortex meist niedrigere FDG-Speicherung. WHO-Grad-III-Tumoren kommen in der FDG-PET iso- oder hypermetabol im Vergleich zum Kortex zur Darstellung, während die hochmalignen Grad-IV-Tumoren im Allgemeinen eine höhere Speicherung als der Kortex zeigen. Schwellenwerte für den Quotienten Tumor/weiße Substanz (1,5) bzw. Tumor/Kortex (0,6) haben auf dieser Basis eine zuverlässige Abgrenzung zwischen nieder- und höhergradigen Tumoren erlaubt [3]. Auch die Entdifferenzierung eines niedergradigen Glioms in eine höhergradige Form lässt sich zuverlässig mit der FDG-PET er-

fassen, da dann zumeist ein relativer Hypermetabolismus für FDG im Vergleich zum Kortex besteht. Dies ist insbesondere dann wegweisend für eine Entdifferenzierung, wenn initial kein erhöhter FDG-Uptake nachweisbar war. Zudem zeigen Patienten mit bioptisch gesicherten niedergradigen Tumoren und Vorliegen einer über dem Niveau der weißen Substanz liegenden FDG-Speicherung ein höheres Risiko für eine maligne Transformation als Patienten, die in der FDG-PET eine niedrigere Speicherung als die der weißen Substanz aufweisen [4].

Im Gegensatz zu FDG zeigen Aminosäure-Tracer sowohl in niedergradigen, als auch in höhergradigen Tumoren einen im Vergleich zum Kortex erhöhten Uptake [1]. So können insbesondere auch niedergradige Tumoren mit oligodendroglialer Komponente (Oligodendrogliome/Oligoastrozytome) möglicherweise aufgrund der hohen Zelldichte und des häufig höheren Proliferationsindex eine intensive Anreicherung aufweisen, ohne dass dies auf eine Entdifferenzierung hinweist. Der diagnostische Nutzen von PET-Untersuchungen mit Aminosäure-Tracern zur Vorhersage histopathologischer Gradeinteilungen wird daher in der Literatur kontrovers diskutiert. Obwohl gezeigt werden konnte, dass der Aminosäure-Uptake mit der zellulären Proliferationsrate und der Gefäßdichte korreliert, haben sich unter Verwendung der am weitesten verbreiteten Auswertemethode (Quotient Tumor/Hintergrund in der späteren Aufnahme-phase) deutliche Überlappungen zwischen den einzelnen Tumorklassifikationen gezeigt. Aus diesem Grund konnten bisher weder in der Primär- [8,13] noch in der Rezidivdiagnostik [15] (insbesondere nicht auf individuellem Level) mit dieser Methode zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der Differenzierung zwischen nieder- und höhergradigen Tumoren (insbesondere zwischen WHO-Grad II und III) erzielt werden.

Zwei aktuelle Studien mit FET-PET berichten sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivdiagnostik erstmals über Unterschiede in der Aufnahmekinetik von FET als Zielparameter für die Differenzierung zwischen nieder- und höhergradigen Tumoren [16, 20], sodass diese wichtige Fragestellung ähnlich der FDG-PET auch mit dynamischen FET-PET-Untersuchungen beant-

wortet werden kann. Während Patienten mit niedergradigen Tumoren eine über die gesamte Akquisitionszeit ansteigende FET-Aufnahme aufwiesen, fand sich bei den höhergradigen Tumoren ein früher Peak 5 bis 15 Minuten nach Injektion mit abfallenden Werten im weiteren Verlauf. Das unterschiedliche kinetische Verhalten von hoch- und niedergradigen Gliomen wird auf Unterschiede im regionalen Blutvolumen, in der Neoangiogenese und damit assoziiert der Gefäßdichte und Transporterexpression sowie auf den Grad des Austausches von FET mit endogenen Aminosäuren zurückgeführt, während das Ausmaß der Blut-Hirn-Schranken-Störung nur eine untergeordnete Rolle spielt. Erste Ergebnisse für MET-PET deuten allerdings darauf hin, dass die Unterschiede in der Aufnahmekinetik nur für FET, nicht aber für MET gelten.

Bestimmung der Tumorgrenzen/ Tumorf infiltration zur Therapieplanung

Eine genaue Abgrenzung des Tumors und seiner Infiltrationszone von perifokalen Veränderungen innerhalb des umliegenden Hirngewebes ist für jegliche Therapieplanung (z. B. vor Operation oder perkutaner Radiatio) von entscheidender Bedeutung, da eine höchstmögliche Radikalität bei maximaler Schonung des gesunden Gewebes gefordert wird. Korrelationen zwischen tumorbedingten Veränderungen in der MRT und stereotaktischen Biopsien haben gezeigt, dass die Ausdehnung der Kontrastmittelaufnahme und auch die Ausdehnung hyperintensiver Areale in T2-Gewichtung in der MRT mit der Tumorausdehnung in vielen Fällen nicht identisch ist. Unter diesem Gesichtspunkt ist, insbesondere bei diffus wachsenden Gliomen mit kaum oder nicht nachweisbarer Blut-Hirn-Schranken-Störung, eine Erweiterung der Diagnostik mit funktioneller Bildgebung sinnvoll. Die FDG-PET liefert vor allem im Falle hypo- oder isometaboler, aber auch kortikal lokalisierter hypermetaboler Tumoren keine zuverlässige Beurteilung der Tumorgrenzen. Verglichen mit FDG haben Aminosäure-Tracer den Vorteil, aufgrund des höheren Tumor-/Nicht-Tumor-Kontrastes die Tumorgrenzen besser definieren zu können, wodurch eine exaktere Planung der Resektionsgrenzen bzw. des Bestrahlungsfeldes möglich wird. So wurde

anhand stereotaktischer Serienbiopsien belegt, dass die exakte Tumorausdehnung besser an der Speicherung in der MET-PET als an Veränderungen in der morphologischen Bildgebung abzulesen ist [11]. Neuere Untersuchungen bestätigen, dass die MET-PET solide Tumoranteile ebenso wie Tumorf infiltrate mit hoher Sensitivität und Spezifität darstellt und damit zur Verbesserung des therapeutischen Managements beiträgt. Gerade auch bei operativ [6] und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten [5] trägt die PET zu einer besseren Abgrenzung von Rezidivtumor und posttherapeutischen Veränderungen und damit zu einer deutlich verbesserten Einschätzung des Zielvolumens für eine perkutane [6] oder stereotaktische Strahlentherapie [5] bei. So wurden nach einer kombinierten Therapieplanung mit funktioneller (MET-PET) und morphologischer (MRT/CT) Diagnostik signifikant längere Überlebenszeiten beobachtet als nach einer allein auf den morphologischen Daten basierenden Planung [5].

Stereotaxieplanung

Da mit den derzeit verfügbaren bildgebenden Verfahren eine valide diagnostische Einteilung hinsichtlich Tumortyp und Differenzierungsgrad häufig nicht gelingt, kommt der histopathologischen Diagnostik weiterhin eine entscheidende Rolle zu. Die CT/MRT-gesteuerte stereotaktische Biopsie ist neben der Operation derzeit Goldstandard für die Beurteilung zerebraler Läsionen. Die Wahl des Biopsieortes ist aufgrund der Heterogenität der bei Diagnosestellung oft schon ausgedehnten Tumoren schwierig. Erste Erfahrungen mit der FDG-PET haben gezeigt, dass dieses Verfahren die Tumoreareale mit der höchsten Zelldichte und dem höchsten Zellumsatz zu lokalisieren vermag. Mehrere Arbeitsgruppen konnten einen diagnostischen Zugewinn durch Biopsate aus den Tumorearen mit der höchsten FDG-Speicherung bestätigen und zudem einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen CT- und PET-basierter Trajektorienplanung und den resultierenden histologischen Diagnosen nachweisen [10]. Dennoch hat FDG auch Limitationen: Die Wahl des Targets kann bei hypo- oder isometabolen Arealen ebenso wie die Definition der Ausmaße von Tu-

moren, die innerhalb des Kortex lokalisiert sind, schwierig sein. PET mit Aminosäure-Tracern hingegen gibt auch bei niedergradigen Tumoren Aufschluss über regionale Unterschiede im Metabolismus und die jeweiligen Tumoranteile mit der höchsten metabolischen Rate. Vergleichende Untersuchungen mit FDG und Methionin haben gezeigt, dass MET für die Auswahl des Biopsieortes eine gute Alternative zu FDG darstellt, insbesondere dann, wenn im Tumorareal ein fehlender oder nur ein dem Kortex entsprechender FDG-Uptake vorlag. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass stereotaktische Biopsien, basierend auf PET-Daten, in den meisten Fällen eine zuverlässige Diagnose liefern, eine Minimierung der Anzahl an Trajektorien in Hochrisiko- bzw. funktionell relevanten Arealen erlauben und insgesamt dazu beitragen, komplexe Fälle besser zu verstehen und behandeln zu können [14].

Prognose

Wichtigster prognostischer Faktor bei Gliomen ist der histologische Differenzierungsgrad mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose mit zunehmendem WHO-Stadium.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Höhe des FDG-Uptakes signifikant mit den Überlebenszeiten korreliert [4]. Eine neuere Studie geht sogar davon aus, dass FDG-PET-Daten einen besseren prognostischen Faktor als das histopathologische Tumorgrading darstellen [12]. Generell wurde berichtet, dass, unabhängig davon, ob die PET vor oder nach unterschiedlichen Therapiemodalitäten durchgeführt worden waren, ein im Vergleich zum normalen Kortex erniedrigter FDG-Uptake mit längeren Überlebenszeiten korreliert war, während Patienten mit Tumoren, die einen im Vergleich zum Kortex höheren FDG-Metabolismus zeigten, signifikant kürzere Überlebenszeiten aufwiesen [12].

Obwohl anhand des Aminosäure-Uptakes keine zuverlässige Einschätzung des Differenzierungsgrades möglich ist, wurde dennoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aminosäure-Aufnahme von Tumoren und der Überlebenszeit der Patienten belegt. Kürzlich publizierte Daten deuten sogar darauf hin, dass im Gegensatz zu FDG die Aminosäure-Aufnahme ei-

nes Tumors signifikant mit Proliferationsmarkern (Ki-67, PCNA) korreliert [9] und damit (unabhängig vom histologischen Grading) einen wichtigen und dem FDG sogar überlegenen prognostischen Faktor darzustellen scheint [9]. Es wurde übereinstimmend gezeigt, dass die MET-Aufnahme sowohl vor geplanter Therapie nieder- und höhergradiger Tumoren als auch bei Rezidivtumoren einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt und dass ein hoher Uptake statistisch signifikant mit kürzeren Überlebenszeiten korreliert. Erste Daten zur prognostischen Wertigkeit der FET-PET zeigen, dass Patienten mit niedergradigen Gliomen und erhöhtem FET-Uptake bei Diagnosestellung eine frühere Progression und häufiger eine maligne Transformation erfahren als Patienten ohne wesentlich erhöhten FET-Uptake bei Diagnosestellung [4].

Rezidivdiagnostik und Therapiemonitoring

In der Nachsorge und im Therapiemonitoring von Hirntumoren ist die Unterscheidung zwischen Rezidiv und reaktiven posttherapeutischen Veränderungen (u. a. Radionekrosen) eine diagnostische Herausforderung, da beide Prozesse in der konventionellen MRT häufig ein vermehrtes Kontrastmittel-Enhancement bzw. eine raumfordernde Wirkung aufweisen. Die morphologische Bildgebung ist daher hier nur wenig spezifisch. Erste Daten zu FDG-PET bei dieser Fragestellung haben hervorragende Sensitivitäten und Spezifitäten um jeweils nahe 100 % gezeigt, jedoch müssen diese Ergebnisse nach neueren Studien insbesondere hinsichtlich der Spezifität kritisch betrachtet werden [18]. Posttherapeutische Veränderungen des Glukosestoffwechsels können schwierig zu interpretieren sein, da initial häufig ein Anstieg der FDG-Speicherung zu verzeichnen ist, der nicht einen Progress der Erkrankung, sondern möglicherweise sogar ein positives Ansprechen mit Verlängerung der Überlebenszeiten reflektiert. Auch im weiteren Follow-up scheint der FDG-Uptake keine zuverlässige Aussage über den Therapieerfolg zu liefern, da sowohl über einen erhöhten Uptake benigner posttherapeutischer Veränderungen als auch über FDG negative Befunde im Falle eines Rezidivwachstums berichtet wurde [18].

Bessere Aussagen sind hier von der Diagnostik mit Aminosäure-Tracern zu erwarten. Für letztere wurde gezeigt, dass diese eine zuverlässige Abgrenzung von Rezidivgewebe gegenüber reaktiven posttherapeutischen Veränderungen erlauben [15,19] und im Vergleich zur konventionellen MRT eine deutlich höhere Spezifität aufweisen [17]. Damit bietet sich diese Methode auch für das Monitoring therapeutischer Effekte an. So konnte in ersten Studien mit MET-PET und FET-PET gezeigt werden, dass ein Abfall des Aminosäure-Uptakes mit einem positiven Therapieansprechen korreliert.

Zusammenfassung

Die funktionelle Bildgebung mit PET stellt in der Diagnostik von Hirntumoren bei vielen Fragestellungen eine sinnvolle und notwendige Ergänzung zu der stets zu fordernden morphologischen Information dar. FDG ist derzeit für das Tumorigradung und die Beurteilung einer Entdifferenzierung noch das Radiopharmazeutikum der ersten Wahl. Bei den übrigen oben genannten Fragestellungen sind die Aminosäure-Tracer der FDG überlegen und gewinnen, nicht zuletzt aufgrund der zunehmend guten Verfügbarkeit des ¹⁸F-markierten Aminosäure-Analogons FET (mit der Möglichkeit eines Einsatzes in Institutionen ohne eigenes Zyklotron) zunehmend an Bedeutung. Sollten prospektive Untersuchungen bestätigen, dass anhand der FET-Aufnahmekinetik ein ebenso zuverlässiges Grading wie mit FDG-PET möglich ist, könnte die FET-PET generell zur Methode der Wahl in der funktionellen PET-Bildgebung von Hirntumoren aufsteigen.

Literatur

- 1 Bohuslavizki KH, Brenner W, Braunsdorf WE et al (1996) Somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of meningioma. *Nucl Med Commun* 17: 302–310
- 2 De Witte O, Levivier M, Violon P et al (1996) Prognostic value positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery* 39: 470–477
- 3 Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL et al (1995) Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology* 195: 47–52
- 4 Floeth FW, Pauleit D, Sabel M et al (2007) Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med* 48: 519–527
- 5 Grosu AL, Weber WA, Franz M et al (2005) Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 511–519
- 6 Grosu AL, Weber WA, Riedel E et al (2005) L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 64–74
- 7 Herholz K, Holzer T, Bauer B et al (1998) 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 50: 1316–1322
- 8 Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B et al (1998) Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 39: 778–785
- 9 Kim S, Chung JK, Im SH et al (2005) 11C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 52–59
- 10 Levivier M, Goldman S, Pirotte B et al (1995) Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Neurosurg* 82: 445–452
- 11 Mosskin M, Ericson K, Hindmarsh T et al (1989) Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol* 30: 225–232
- 12 Padma MV, Said S, Jacobs M et al (2003) Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol* 64: 227–237
- 13 Pauleit D, Floeth F, Hamacher K et al (2005) O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 128: 678–687
- 14 Pirotte B, Goldman S, Massager N et al (2004) Combined use of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in 45 positron emission tomography-guided stereotactic brain biopsies. *J Neurosurg* 101: 476–483
- 15 Popperl G, Gotz C, Rachinger W et al (2004) Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 1464–1470
- 16 Popperl G, Kreth FW, Herms J et al (2006) Analysis of 18F-FET PET for Grading of Recurrent Gliomas: Is Evaluation of Uptake Kinetics Superior to Standard Methods? *J Nucl Med* 47: 393–403

- 17 Rachinger W, Goetz C, Popperl G et al (2005) Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 57: 505–511
- 18 Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE et al (1998) Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *Am J Neuroradiol* 19: 407–413
- 19 Van Laere K, Ceyskens S, Van Calenbergh F et al (2005) Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 39–51
- 20 Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH et al (2005) O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 422–429

Bildgeführte stereotaktische Serienbiopsie intrazerebraler Prozesse

O. Schnell, F.W. Kreth

Die bildgeführte stereotaktische Serienbiopsie hat große Bedeutung für die minimal invasive und risikoarme pathohistologische Charakterisierung intraaxialer Tumoren im Vorfeld der Therapie. Die Entwicklungen der Molekularbiologie mit der Möglichkeit der DNA- und RNA-Amplifikation ermöglichen nunmehr auch valide molekulargenetische Analysen an kleinsten stereotaktisch gewonnenen Gewebeproben. Die Bestimmung des MGMT-Status bei niedergradigen und höhergradigen Gliomen und eines Allelverlustes auf den Chromosomen 1p und 19q hat bereits große Bedeutung in der klinischen Diagnostik gewonnen und ist methodisch gut validiert [1]. Ziel dieser Entwicklung ist es, die Individualisierung der neuroonkologischen Therapiekonzepte weiter voranzutreiben und Therapiekonzepte immer mehr auf den einzelnen Patienten zuzuschneiden. Die stereotaktische Biopsie ist im Kontext dieser Entwicklung eine wichtige Schnittstelle zwischen molekularer Bildgebung einerseits und morphologischer und molekulargenetischer Analyse andererseits. Hohe technische Anforderungen an die neuroradiologische und nuklearmedizinische Bildgebung und die neuropathologische/molekulargenetische Diagnostik sind wichtige Voraussetzungen für einen hohen Stellenwert der stereotaktischen Chirurgie innerhalb der modernen Neuroonkologie. Die Durchführung sogenannter „offener“ oder freihändig durchgeführter Biopsien (explorative Kraniotomie oder Probekraniotomie) muss heute als obsolet angesehen werden.

Indikation

Die stereotaktische Serienbiopsie intraaxialer Tumoren ist immer dann indiziert, wenn eine eindeutige Charakterisierung der Läsion über neuroradiologische Verfahren nicht gelingt und eine primäre offene mikrochirurgische Resektion nicht indiziert ist. Erst nach Vorliegen einer neuropathologischen Diagnose sowie der entsprechenden molekulargenetischen Befunde kann zusammen mit dem Patienten das für ihn beste Behandlungskonzept erarbeitet werden. Gerinnungsstörungen jeglicher Art bedürfen der vorherigen Abklärung. Die therapeutisch notwendige Einnahme von Antikoagulanzen (z. B. Marcumar) oder Thrombozytenfunktionshemmern (z. B. ASS, Clopidogrel) muss sieben bis zehn Tage vor einem Eingriff ausgesetzt und gegebenenfalls durch Heparinpräparate (z. B. Clexane) ersetzt werden.

Technische Voraussetzungen und Operative Durchführung

Die stereotaktische Biopsie sollte heute auf der Basis multimodaler Bilddaten durchgeführt werden. Neben der Computertomographie (CT) und der Kernspintomographie (MRT) hat die Integration der Positronenemissionstomographie (PET), insbesondere mit radioaktiv markierten Aminosäuren, große Bedeutung bei der Festlegung der Biopsie-Trajektorie und des Zielpunktes gewonnen. Nur auf der Basis moderner molekularer Bilddaten können repräsentative Biopsien mit hoher diagnostischer Aussagekraft und minimalem Risiko minimal invasiv durchge-

führt werden [2]. Die Durchführung der Operation in Lokalanästhesie ermöglicht die intraoperative Kommunikation zwischen Arzt und Patient und erhöht möglicherweise die Sicherheit des Verfahrens. Bei Kindern und Patienten unter 18 Jahren ist fast immer eine Vollnarkose indiziert. Zunächst ist es notwendig, nach Setzen einer lokalen Betäubung an vier ausgewählten Punkten an Stirn und Hinterkopf, den stereotaktischen Rahmen (Riechert-Mundinger-Ring) mittels vier Dornen am Kopf zu fixieren. Mit dem am Schädel angebrachten Ring wird dann eine CT durchgeführt, für welche die intravenöse Verabreichung von jodhaltigem Kontrastmittel erforderlich ist. Diese Untersuchung bildet die Grundlage der Computer-gesteuerten dreidimensionalen Operationsplanung; weitere, bereits präoperativ angefertigte kernspintomographische und nuklearmedizinische Bilddaten werden nunmehr mit diesem lokalisierten CT-Datensatz fusioniert. Dies ermöglicht, die hohe physikalische Genauigkeit des Computertomogramms mit der hohen Abbildungsgenauigkeit der Kernspintomographie zu verknüpfen; gleichzeitig können so wichtige Informationen über den Tumorstoffwechsel (Hot-spot-Areale in der PET-Untersuchung) berücksichtigt werden [3]. Diese multimodalen Datensätze dienen als Grundlage für die millimetergenaue, dreidimensionale Berechnung des optimalen Zielpunktes, des Eintrittspunktes am Schädel und des dazugehörigen Biopsietraktes (Trajektorie). Referenz für die dreidimensionale Planung ist der am Schädel fixierte Stereotaxierahmen. Die repräsentative Trajektorie, die sich als dreidimensionaler Vektor in dem so definierten Koordinatensystem vom Eintrittspunkt (x_E, y_E, z_E) bis zum Zielpunkt (x_T, y_T, z_T) erstreckt, wird in allen drei Ebenen (axial, sagittal und koronar) simuliert, um so schon vor der Operation mögliche Interferenzen mit Gefäßen, funktionssensiblen Arealen und dem Nervenwasserraum auszuschließen. Diese millimetergenaue, präoperative, dreidimensionale Simulation der Operation auf der Basis multimodaler Bilddaten muss als unabdingbare Voraussetzung für eine sichere Durchführung des Verfahrens gefordert werden. Für den Eingriff selbst wird eine umschriebene Kopfrasur im Bereich des Operationsgebietes (2 cm × 2 cm) durchgeführt. Der eigentliche stereotaktische Eingriff erfolgt über eine Stichinzi-

sion der Haut und eine 2 mm große Schädelöffnung. Die Gewebeentnahme wird durch den Einsatz von Mikrofasszangen (Durchmesser 1 mm) immer als Serienbiopsie durchgeführt. Durch diese Form der nicht-traumatisierenden, risikoarmen und kontrollierten Probeentnahme sind auch Biopsien in hochsensiblen Arealen (Hirnstamm, Pinealisregion, Thalamus, zentralen Bewegungsfeldern) risikoarm möglich. Stecknadelkopfgröße Gewebeproben werden dabei an genau definierten Punkten entnommen und teilweise bereits intraoperativ durch den im Operationssaal anwesenden Neuropathologen analysiert. Die Dauer des stereotaktischen Eingriffes liegt in erfahrener Hand bei circa 80 Minuten und umfasst den Zeitraum vom Anlegen des stereotaktischen Grundringes am Patienten bis zum Verlassen des Operationssaales [1].

Nutzen und Risiken

Durch die Einbeziehung der oben beschriebenen Technologie kann eine stereotaktische Biopsie in jeder Lokalisation des Gehirns durch einen stereotaktischen Neurochirurgen mit sehr geringem Risiko durchgeführt werden. Neben der Sicherung der neuropathologischen Diagnose und der Analyse molekularbiologischer Marker ergeben sich über die stereotaktische Biopsie Informationen über die Ausdehnung und die proliferative Aktivität eines Tumors. Die diagnostische Treffsicherheit der Biopsie ist unter den beschriebenen Voraussetzungen sehr hoch und liegt bei circa 98 %, Komplikationen sind selten (symptomatisches Blutungsrisiko < 1 %) [1].

Konklusion

Die stereotaktische Biopsie auf der Basis multimodaler Bilddaten ist der derzeitige Goldstandard für die morphologische Charakterisierung komplex lokalisierter Tumoren. Durch die Möglichkeit zusätzlicher molekulargenetischer Analysen anhand kleinster Gewebeproben hat sich das Indikationsfeld für dieses Verfahren nochmals erweitert. Die technischen Anforderungen an das Verfahren sind hoch: präoperative molekulare Bildgebung, intraoperative und detaillierte postoperative morphologische Untersuchun-

gen sowie zusätzliche molekulargenetische Analysen sind unabdingbare Voraussetzung, um ein minimales operatives Risiko und eine maximale diagnostische Aussagekraft zu erzielen.

Literatur

- 1 Grasbon-Frodl EM, Kreth FW, Rüter M, Schnell O, Bise K, Felsberg J, Reifenberger G, Tonn JC, Kretschmar HA (2007) Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Int J Cancer* (online: August 9)
- 2 Kreth FW, Muacevic A (2001) The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial tumours – a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 143: 539–546
- 3 Pöpperl G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, Kretschmar HA, Tonn JC, Tatsch K (2006) Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Medicine* 47: 393–403

Mikrochirurgische Therapie

J. C. Tonn, B. Meyer, H. Gumprecht, F. Ringel

Indikation zur mikrochirurgischen Therapie

In die Indikationsstellung zur mikrochirurgischen Behandlung von intrakraniellen Tumoren gehen Lage und Größe des Befundes, die aufgrund der Bildgebung zu vermutende Histologie, die Symptomenkonstellation des Patienten sowie dessen Allgemeinzustand ein. Beweggründe für die mikrochirurgische Vorgehensweise sind die Gewinnung einer aussagekräftigen Histologie, die Linderung der durch Verdrängung oder Kompression zentralnervöser Strukturen bedingten Symptome sowie die Beseitigung einer lokalen oder generalisierten Raumforderung. Darüber hinaus soll bei benignen Läsionen die mikrochirurgische Exstirpation soweit als möglich eine Heilung herbeiführen, bei malignen Geschwülsten soll die Voraussetzung für eine wirksame adjuvante Therapie geschaffen werden. In Fällen, in denen Geschwülste unmittelbar oder mittelbar durch Verlegung der Liquorabflusswege einen Verschlusshydrozephalus herbeiführen, trägt deren Entfernung zur Normalisierung des Liquorabflusses bei und hält den Patienten Shunt-unabhängig.

Bei klinisch und radiologisch dringendem Verdacht auf ein zerebrales Lymphom oder bei dem dringenden Verdacht auf ein malignes Gliom im Balken oder (ohne lokale Raumforderung) diffus in hocheloquenten Arealen wie dem Sprachzentrum oder dem Motorkortex, ist eine mikrochirurgische Entfernung nicht indiziert. Hier sollte eine stereotaktische Serienbiopsie zunächst die Klärung der Diagnose herbeiführen. Dabei ist bei Lymphomverdächtigen Läsionen die Gabe von Kortison zu vermeiden, um die Aussagekraft der Histologie nicht zu gefährden.

Auch in Folge multimodaler Therapien von Gliomen können Kontrastmittelaufnahmen im MR neu auftreten, bei denen nicht sicher zwischen Tumorrezidiv und Therapiefolgen differenziert werden kann. Hier ist eine eingehende MR- und PET-Untersuchung unter Einsatz von Aminosäure-Tracern und eine PET-gestützte stereotaktische Biopsie sinnvoll. Neben der histologischen Diagnose können heute aus dem Material auch eine Vielzahl prognostisch relevanter Informationen gewonnen werden, so zum Beispiel Allelverluste auf den Chromosomen 1p und 19q (LOH 1p/19q), die eine prognostische Aussage zum Verlauf von Oligodendrogliomen Grad II und Grad III ermöglichen, als auch der Methylierungsstatus des MGMT-Gens, welches für die Chemotherapie maligner Gliome relevant ist [7]. Diese molekularen Marker können mittlerweile auch an sehr kleinen Biopsien, gewonnen aus stereotaktischer Serienbiopsie, bestimmt werden.

Sollte die Indikation zur offenen mikrochirurgischen Operation nicht gegeben sein, so ist in jedem Falle eine histologische Gewebesicherung durch eine Biopsie anzustreben. Hiervon sollte nur in den sehr seltenen Ausnahmefällen abgewichen werden, wenn Aufwand und Risiko einer Histologiegewinnung größer sind als der zu erwartende Nutzen.

Legt die präoperative Bildgebung den Verdacht auf einen benignen Tumor nahe (so z. B. ein Meningeom oder eine Neurinom), entscheiden auch hier Größe, Lage und Symptomatik über die Wahl des weiteren Therapieverfahrens. In der Regel ist der mikrochirurgischen Exstirpation der Vorzug zu geben. In den Ausnahmefällen ei-

nes asymptomatischen Zufallsbefundes bei kleinen Läsionen kann eine Verlaufsbeobachtung erfolgen („wait and scan“). Grundsätzlich gilt bei asymptomatischen Befunden, dass jegliche dokumentierte Größenprogredienz oder eine klinische Symptomatik eine Behandlungsindikation darstellen. Dies gilt auch für den Fall, dass der Patient dessen Entfernung wünscht, obgleich der Befund asymptomatisch ist, weil das Wissen um den Befund für ihn einen sehr großen Leidensdruck darstellt.

Im Falle kleiner, tief liegender Metastasen, bei kleinen Schädelbasistumoren oder bei nicht resektablen Resten von Schädelbasistumoren muss eine radiochirurgische Behandlung oder, in Ausnahmefällen, eine fraktionierte stereotaktische radiotherapeutische Behandlung differenzialtherapeutisch erwogen werden. Sollten derartige Überlegungen anstehen, so ist die Entscheidung immer unter Einbeziehung von Neurochirurgen und radiochirurgisch tätigen Neurochirurgen oder Strahlentherapeuten vorzunehmen.

Die Resultate mikrochirurgischer Therapie hängen ganz wesentlich von der Tumorphistologie und der Tumorbiologie einschließlich des invasiven Wachstums sowie der Lage und Größe der Läsion ab. Daher wird auf die Gesichtspunkte Therapieeffizienz und Risikoprofil in der Beschreibung der einzelnen Tumorentitäten eingegangen.

Apparaturen und Instrumente

Operationsmikroskop

Das neurochirurgische Operationsmikroskop findet bei nahezu allen intrakraniellen und intraspinalen Tumoren Anwendung. Das Mikroskop soll dem Operateur detaillierte visuelle Informationen zur Verfügung stellen, ohne ihn in seinen Aktionen zu behindern. Die Verbesserung der Darstellung wird durch drei Teilaspekte verwirklicht:

- Optische Vergrößerung des Operationssitus
- Optimierte Ausleuchtung
- Stereoskopische Darstellung des Situs auch bei kleinen Zugängen, bei denen dies ohne apparative Unterstützung nicht möglich wäre

Moderne Systeme verfügen über Auto-Focus-Funktionen, bieten die Möglichkeit, mikroskopische Bilder zu dokumentieren bzw. Filmsequenzen aufzunehmen. Weiter unten erläuterte Informationen von Navigationssystemen können in die Optik der Mikroskope eingespielt werden, Beleuchtungssysteme zur fluoreszenzgestützten Tumorsektion sind ebenfalls in den jüngsten Mikroskopgenerationen integriert.

Ultraschallaspirator

Mit dem Ultraschallaspirator wird durch Ultraschallschwingungen Gewebe fragmentiert, emulgiert und durch einen Sauger aspiriert. Das System besteht aus einem Ultraschallgenerator, einer Saug- und Spüleinheit. Über ein schmales Handstück wird die Ultraschallenergie abgegeben, über zwei weitere Kanäle im Handstück wird das fragmentierte Gewebe abgesaugt bzw. der Situs gespült.

Herkömmliche Ultraschallaspiratoren eignen sich zur Resektion von Tumorgewebe mittlerer bis weicher Konsistenz. Härtere Tumoren, wie manche Meningeome, können meist schlecht mit dem Ultraschallaspirator entfernt werden. Allerdings stehen seit Kurzem Modelle zur Verfügung, die neben hartem Tumorgewebe auch dünne Knochenanteile fragmentieren können.

Neuronavigation

Der Begriff Neuronavigation beschreibt eine CT- oder MRT-gestützte intraoperative Orientierung im Operationssitus. Dazu wird zunächst eine präoperative dünn-schichtige MRT oder CT angefertigt, aus der ein 3D-Modell des Kopfes errechnet wird. Die Bilddaten werden in ein Computersystem im OP eingespeist, das mit einem Kamerasystem ausgestattet ist. Mit diesem Kamerasystem wird die Lage des Kopfes im Raum erfasst und mit dem präoperativen Bilddatensatz virtuell überlagert. Mit vom Kamerasystem sichtbaren, speziell referenzierten Instrumenten können nun Punkte des OP-Situs bzw. Kopfes aufgesucht werden und am Computermonitor wird dem Operateur dieser Punkt im MRT- oder CT-Datensatz angezeigt.

Die Verwendung einer Neuronavigation kann bei vielen intrakraniellen und auch spinalen Eingriffen hilfreich sein. Hauptindikation zur Anwendung einer Navigation sind jedoch kleine tief liegende Läsionen, deren intraoperative Lokalisation anhand anatomischer Landmarken schwierig sein kann.

Intraoperatives Monitoring

Zur intraoperativen Funktionsüberwachung von Teilsystemen des ZNS kommt das elektrophysiologische Monitoring zum Einsatz. Eine Indikation zum Monitoring besteht bei Operationen in der Nähe eloquenter Areale, wie den motorischen und sensiblen Bahnen bzw. Hirnnerven. Dafür können intraoperativ somatosensibel und motorisch evozierte Potenziale abgeleitet werden oder es erfolgt eine direkte Kortextstimulation, um die Funktion der Pyramidenbahn bzw. der sensiblen Bahnen zu überwachen [4]. Zum Monitoring der Hirnnerven III, IV und VI können EMG-Ableitungen der Augenmuskeln erfolgen, die Hirnnerven V und VII können durch ein EMG der Gesichtsmuskulatur, die Hirnnerven IX und XII durch ein EMG der Schlundmuskulatur überwacht werden [6, 9]. Zum Monitoring der Funktion des Hirnnerven VIII kommt die Messung akustisch evozierter Potenziale zum Einsatz. Neben dem elektrophysiologischen Monitoring ist im Rahmen von „Wach-Operationen“ ein Sprachmonitoring möglich.

Sprachmonitoring

Die Überwachung der Sprachfunktion setzt voraus, dass zeitgleich das Generieren eines Sprachinhaltes und das Ausführen der Sprachproduktion, also die Sprechleistung, überprüft werden. Dies erfordert naturgemäß einen für diesen Zeitraum wachen Patienten. Nach einem speziellen Protokoll einer intravenösen Analgosedierung kann dies bei Patienten während eines operativen Eingriffs erfolgen – der Patient ist bei völliger Schmerzfreiheit für den Zeitraum der Testung wach. Präoperativ werden die Patienten bereits neurolinguistisch eingehend voruntersucht, damit mögliche aphasische Störungen (die eine zuverlässige Sprachtestung während der Operation verhindern würden) detektiert wer-

den. Darüber hinaus erfolgt eine intensive Schulung des Patienten. Dieser muss auf einen visuellen Stimulus hin ein Wort generieren und in einen standardisierten Trägersatz einbauen und diesen dann aussprechen. Nach ausführlicher präoperativer Testung wird intraoperativ die Identifizierung sprachrelevanter Areale am Kortex vorgenommen: getriggert mit der Präsentation des visuellen Stimulus wird nach einem standardisierten Schema die Kortexoberfläche gereizt und die durch Reizung eventuell entstehenden Sprach- oder Sprechstörungen genau protokolliert. Auf diese Weise gelingt eine Kartierung des freigelegten Areals bezüglich sprachrelevanter Areale. Deren Kenntnis hat erheblichen Einfluss auf Zugangsplanung und Resektionsverlauf von Tumoren in unmittelbarer Nachbarschaft sprachrelevanter Areale [8]. Aufgrund des hohen logistischen Aufwandes und der notwendigen Expertise aller Beteiligten (Neurolinguist, Neuroanästhesist, Elektrophysiologe und Neurochirurg) ist dieses Verfahren nicht an allen Kliniken verfügbar.

Neuroendoskopie

In der Neurochirurgie kommen starre oder flexible Endoskope zur Anwendung. Unterschieden wird zwischen endoskopisch assistierten mikrochirurgischen Eingriffen und rein endoskopischen Eingriffen. Letztere finden bei Läsionen im Ventrikelsystem ihre Indikation. Weiche Tumoren mit geringer Blutungsneigung können dort rein endoskopisch operiert werden. Daneben stellt die transsphenoidale Chirurgie der Schädelbasis ein typisches Einsatzgebiet sowohl der endoskopischen als auch endoskopisch assistierten Chirurgie dar. Hypophysentumoren können dadurch minimal-invasiv über sehr kleine Zugänge bei gleichzeitig hervorragender Visualisierung operiert werden. Über erweiterte transsphenoidale Zugänge können selläre Prozesse oder Läsionen des Clivus endoskopisch gestützt behandelt werden. Auch bei Eingriffen an der Schädelbasis über andere Zugangswege kann der zusätzliche Einsatz eines Neuroendoskops zur besseren Visualisierung verdeckter Strukturen beitragen.

Intraoperative Bildgebung

Mit Computer- und MR-Tomographen sowie Ultraschallgeräten stehen drei verschiedene Modalitäten der intraoperativen Bildgebung zur Verfügung. Ziele der intraoperativen Bildgebung ist zum einen im Falle der Sonographie die Lokalisation von Zielstrukturen (z. B. Tumoren), zum anderen bei allen Verfahren die intraoperative Resektionskontrolle und bei der intraoperativen CT und MRT die intraoperative Aktualisierung eines Navigationsdatensatzes. Die intraoperative Sonographie ist das am weitesten verbreitete Verfahren, weil es gegenüber CT oder MRT mit einem wesentlich geringeren technischen Aufwand verbunden ist. Sie findet bereits seit vielen Jahren Anwendung und ermöglicht in vielen Fällen eine unkomplizierte Tumorkontrolle von der Hirnoberfläche ausgehend. Nach einer Tumoresektion kann sonographisch eine Kontrolle des Resektionsausmaßes erfolgen [5].

Der Einsatz der intraoperativen CT und MRT kann noch nicht als Standard gelten, der Vorteil einer intraoperativen Bildgebung muss erst durch umfassende klinische Studien belegt werden.

Fluoreszenzgestützte Resektion

Tumorzellen maligner Gliome transformieren 5-Aminolävulinäure (5-ALA) in Protoporphyrin IX, welches bei Anregung von Licht mit spezifischer Wellenlänge rot fluoresziert. Diese Eigenschaft macht man sich bei der fluoreszenzgestützten Gliomchirurgie zunutze: Nach oraler Applikation von 5-ALA zwei Stunden vor OP-Beginn wird die Operation mit einem modifizierten Operationsmikroskop durchgeführt, bei dem zwischen normalem Weißlicht und einem Licht der Wellenlänge 375 nm bis 440 nm umgeschaltet werden kann. Zusammen mit einem 440 nm-Lichtfilter im Strahlengang ergibt sich dann eine kräftige Rot-Fluoreszenz in Gebieten vitalen Tumorgewebes. Auf diese Weise können Übergangszonen von Tumor in Normalgewebe bei malignen Gliomen sehr gut identifiziert werden. Eine prospektive multizentrische randomisierte Studie konnte zeigen, dass hieraus eine vollständige Resektion von malignen Gliomen

mit einem Überlebensvorteil resultiert [10]. Trotz der nur geringen photosensibilisierenden Wirkung der Substanz empfiehlt es sich, die Patienten am Tag der Operation sowie am Tag danach vor der Exposition von starkem Sonnenlicht zu schützen (Abdunkelung des Krankenzimmers).

Epilepsiechirurgische Aspekte

Epileptische Anfälle gehören zu den häufigsten Leitsymptomen von ZNS-Tumoren. Es stellt sich daher die Frage, ob im Rahmen der operativen Therapie, insbesondere von Gliomen, Techniken der klassischen Epilepsiechirurgie Anwendung finden sollten, um dadurch eine bessere Anfallskontrolle zu erzielen. Dies beträfe zum einen die Notwendigkeit einer ausführlicheren prächirurgischen Diagnostik und auf der anderen Seite Resektionstechniken und -strategien, die über die reine Tumorentfernung selbst hinausgehen [2]. Dies würde der Identifikation und konsekutiven Entfernung von sogenannten epileptogenen Arealen jenseits der Tumorgrenzen gleichkommen.

Die Notwendigkeit hierfür ist sehr selten gegeben. Grund dafür ist die Tatsache, dass zwischen den häufigen epileptischen Anfällen bei Hirntumoren und einer mit einem Hirntumor assoziierten Epilepsie unterschieden werden muss. Nur letztere Entität würde Überlegungen in dieser Richtung anstoßen, während die reine Tumorentfernung im erstgenannten Fall ausreicht. Die begriffliche Unterscheidung ist daher wesentlich und beinhaltet bei der Epilepsie die Elemente der Chronizität (z. B. regelmäßige Anfälle länger als zwei Jahre) und medikamentösen Therapie-refraktärität (z. B. mindestens eine Zweier-Kombination Antikonvulsiva der ersten Wahl). Dies bedeutet, dass hierfür in erster Linie sowieso nur benignere bzw. niedergradige Läsionen in Frage kommen. Eine echte, chronische Epilepsie liegt allerdings nur in einem ganz geringen Prozentsatz niedergradiger astrozytärer Tumoren (WHO-Grad II, diffuses Astrozytom) vor und ist eher mit typischen, jedoch insgesamt seltenen hirneigenen Tumoren (z. B. Gangliogliome, DNT) assoziiert [3]. Selbst in diesen Fällen ist die Notwendigkeit einer invasiven präoperati-

ven Abklärung nicht die Regel, die Mehrheit der Resektionen beschränkt sich auf die Läsion und deren unmittelbare Umgebung.

Praktisch bedeutet dies, dass man sehr selten mit einer Tumor-assoziierten chronischen Epilepsie konfrontiert ist. Im Zweifel sollte eine epileptologische Vorstellung erfolgen. Hier wird unterschieden,

- ob es sich um eine temporale oder eine extratemporale Epilepsieform handelt und
- ob Tumorlokalisierung und Anfallsform konkordant erscheinen.

Falls dies nicht der Fall ist, schließt sich eventuell eine invasive EEG-Diagnostik an. Hierbei wird die Frage beantwortet, wo sich neben dem Tumor ein zusätzlicher Generator der Epilepsie befindet. Dies kann das Gewebe in unmittelbarer Umgebung sein (periläsionelle = epileptogene Zone), aber auch weiter entfernte Strukturen, in erster Linie Amygdala und Hippocampus im mesialen Schläfenlappen, die zum eigenständigen Generator der Anfälle geworden sind (= duale Pathologie). Weiterhin kann diese invasive Diagnostik (entweder intra- oder präoperativ) die Abgrenzung zu funktionell wichtigen Kortextarealen ermöglichen.

Wenn das gesamte periläsionelle, epileptogene Areal außerhalb funktionell wichtiger Areale liegt, wird dieses zusammen mit dem Tumor in Standardtechnik komplett entfernt (= erweiterte Läsionektomie). Der „Erfolg“ kann mittels eines intraoperativ abgeleiteten Elektrokortikogramms (ECOG) kontrolliert werden. Wenn Teile der Epilepsie-generierenden Zone innerhalb dieser zu schonenden Areale liegen, werden diese in der Regel nicht reseziert, sondern nur selektiv „ausgeschaltet“. Durch sogenannte multiple subpiale Transektionen (MST) werden mit einem direkt unter der Hirnrinde geführten Mikrohäkchen die horizontalen Faserbahnen (= die primär für die Anfallsausbreitung verantwortlich sind) in der Epilepsiezone durchtrennt, während mehr oder weniger selektiv die vertikalen Fasern (= die funktionsvermittelnden) erhalten bleiben.

Im Falle einer dualen Pathologie muss der sekundäre Generator im mesialen Schläfenlappen mittels typischer epilepsiechirurgischer

Techniken zusätzlich zur primären Läsion entfernt werden, um die Anfallsituation überhaupt zu beeinflussen. Wenn der Tumor dabei nicht in unmittelbarer Nähe zu Amygdala und Hippocampus liegt, werden diese selektiv entfernt (z. B. selektive transsylvische Amygdalahippocampektomie).

Mit den beschriebenen Techniken kann in diesen seltenen Fällen bei circa 85 % der Patienten eine befriedigende Kontrolle der Anfallsituation erreicht werden (nahezu 80 % anfallsfrei).

Perioperatives Management

Indikation zur Hospitalisation

Patienten mit einer intrakraniellen Raumforderung bedürfen in aller Regel einer stationären Krankenhausbehandlung. Im Falle einer ausge dehnten Raumforderung ist diese Indikation dringlich. Das gleiche gilt für die Liquorabflussstörung (Hydrozephalus) – dekompensierender Hirndruck oder Tumorblutungen stellen Notfallsituationen dar.

Präoperative Diagnostik

Grundpfeiler der Diagnostik ist die ausführliche Anamnese (bei hirnorganischem Psychosyndrom ist in jedem Fall auch eine Fremdanamnese erforderlich!) sowie die sorgfältige klinisch-neurologische und allgemeine körperliche Untersuchung. Begleiterkrankungen und Vorerkrankungen sind sorgfältig zu erheben, gleichermaßen anamnestische Hinweise auf mögliche Anfallsäquivalente oder Gerinnungsstörungen.

Standard der präoperativen Schnittbilddiagnostik ist die Kernspintomographie. Sie ist bei gefäßreichen Prozessen oder Prozessen in unmittelbarer Nachbarschaft großer Gefäße durch eine MR-Angiographie zu ergänzen. Gleiches gilt für die Darstellung der Beziehung von großen venösen Blutleitern zu der Geschwulst. Die CISS-3D-MRT erlaubt eine sehr viel bessere anatomische Ortsauflösung bei Schädelbasisprozessen. Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ermöglicht die Darstellung von funktionell relevanten Arealen, wie z. B. dem Motor-

kortex oder sprachrelevanten Arealen. Diese Informationen können dem Neurochirurgen jedoch nur als Orientierung dienen – aufgrund technischer Limitation bei der Datengenerierung und Datenauswertung ist die Ortsauflösung nicht zuverlässig genug, um diese Informationen mit hoher Präzision für die Operation in unmittelbarer Nachbarschaft funktionsrelevanter Areale zu verwenden.

Zunehmend wichtiger wird die Bedeutung nuklearmedizinischer Techniken: Durch den Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung von Aminosäure-Tracern ist bei Gliomen das Vorhandensein maligner Anteile sowie deren Lage und Ausdehnung exakter darzustellen als in der MRT. Dies gilt auch für die Unterscheidung zwischen Tumorrezidiv und therapieinduzierten, unspezifischen Kontrastmittelaufnahmen in der MRT – hier liefert die PET-Untersuchung eine höhere Spezifität.

Die konventionelle Angiographie (DSA) ist nur noch bei sehr speziellen Fragestellungen im Rahmen der Operationsvorbereitungen indiziert.

Postoperative Therapie

Die perioperative Kortisonmedikation kann in der Regel nach dem Eingriff rasch reduziert werden (innerhalb weniger Tage). Ausnahme sind ein persistierendes Ödem, welches sich in den unmittelbar postoperativen Kontrollen (siehe unten) sowie klinisch manifestiert. Grundsätzlich ist zu empfehlen, die Kortisongabe auf eine Morgen- und gegebenenfalls eine Mittagsdosis zu konzentrieren – aufgrund seiner langen Halbwertszeit kann auf die abendliche Gabe verzichtet werden, da diese durch den antriebssteigernden und euphorisierenden Effekt des Kortisons nur unnötigerweise Einschlaf- und Durchschlafstörungen generiert.

Hinsichtlich der Antikoagulation ist folgendes Vorgehen zu empfehlen:

- Normalstation: Am OP-Tag postoperativ Fragmin P 2500 I.E. s. c., dann täglich bis zur vollständigen Mobilisierung. Bei Risiko-Patienten und einem Körpergewicht von über

80 kg ab erstem postoperativen Tag: Fragmin P 5000 I.E. s. c.

- Intensivstation: Am OP-Tag postoperativ Heparin 200 I.E./Stunde i. v. (PTT-Kontrolle nach sechs Stunden), ab erstem postoperativen Tag: Low-Dose Heparin
- Stützstrümpfe werden konsequent bis zum dritten postoperativen Tag getragen oder bis zur vollständigen Mobilisierung.
- Bei ungenügender Mobilität wird die Prophylaxe ausgedehnt.

Eine antikonvulsive Therapie, die aufgrund von präoperativ aufgetretenen Anfällen angesetzt wurde, sollte in den nächsten Monaten fortgesetzt werden. Je nach Tumorentität kann über ein schrittweises Absetzen unter EEG-Kontrolle sechs Monate nach dem Eingriff entschieden werden. Bei Gliomen sollte die antikonvulsive Einstellung eher beibehalten werden. Eine perioperative antikonvulsive Prophylaxe wird heute nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt, so z. B. bei besonderen Formen des intraoperativen Monitorings (z. B. bei dem sogenannten „Sprachmonitoring“).

Postoperative radiologische Kontrollen

Auch für die postoperativen Kontrollen hat sich heute die MRT als Standard durchgesetzt. Bei Gliomen ist eine Kontrolle innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff am aussagekräftigsten, da ansonsten unspezifische Kontrastmittelaufnahmen in den ersten sechs Wochen nach dem Eingriff die Aussagekraft der Bildinformation erheblich einschränken [1]. (Das gleiche gilt für die ersten sechs Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie). Die Indikation für CT-Kontrollen während des stationären Verlaufs hängt von individuellen Fragestellungen ab (z. B. Kontrolle einer prolongierten Hirnschwellung, Kontrolle der Ventrikelweite, Ausschluss und Verlaufsbeobachtung von Einblutungen).

Bei malignen Gliomen ist postoperativ ein regelmäßiges dreimonatiges Kontrollintervall anzuraten, um frühzeitig Rezidive zu detektieren und diese zu behandeln, solange sie noch klein und oligosymptomatisch sind. Für niedergradige Gliome empfehlen wir ein Kontrollintervall von

sechs Monaten, gleichermaßen bei Hirnmetastasen. Bei Schädelbasistumoren wird drei Monate nach der Operation ein Ausgangsbefund erstellt, danach für die ersten fünf Jahre in jährlichen Abständen, später in größeren Kontrollintervallen.

Literatur

- 1 Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34: 45–60
- 2 Clusmann H, Kral T, Fackeldey E, Blumcke I, Helmstaedter C, von Oertzen J, Urbach H, Schramm J (2004) Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1589–1596
- 3 Clusmann H, Kral T, Schramm J (2006) Present practice and perspective of evaluation and surgery for temporal lobe epilepsy. *Zentralbl Neurochir* 67: 165–182
- 4 Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, Capelle L (2005) Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985–1996) and with (1996–2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 845–851
- 5 Erdogan N, Tucer B, Mavili E, Menku A, Kurtsoy A (2005) Ultrasound guidance in intracranial tumor resection: correlation with postoperative magnetic resonance findings. *Acta Radiol* 46: 743–749
- 6 Goldbrunner RH, Schlake HP, Milewski C, Tonn JC, Helms J, Roosen K (2000) Quantitative parameters of intraoperative electromyography predict facial nerve outcomes for vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 46: 1140–1146
- 7 Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfeller JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzere RC, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 2350–2353
- 8 Peraud A, Ilmberger J, Reulen HJ (2004) Surgical resection of gliomas WHO grade II and III located in the opercular region. *Acta Neurochir (Wien)* 146: 9–17
- 9 Schlake HP, Goldbrunner RH, Milewski C, Krauss J, Trautner H, Behr R, Sorensen N, Helms J, Roosen K (2001) Intra-operative electromyographic monitoring of the lower cranial motor nerves (LCN IX–XII) in skull base surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 103: 72–82
- 10 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ (2006) ALA-Glioma Study Group: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7: 392–401

Strahlentherapie und Radiochirurgie

S. Astner, A. L. Grosu, P. Kneschaurek, F. W. Kreth, K. Krimmel, C. Nieder, W. Rachinger, A. Siefert, B. Wowra

Strahleneffekte in Normalgeweben des ZNS

C. Nieder, A. L. Grosu

Die Strahlentherapie ist seit vielen Jahrzehnten ein integraler Bestandteil multimodaler neuroonkologischer Therapiekonzepte. Sie spielt sowohl in der Primärbehandlung als auch in der Rezidivsituation eine wichtige Rolle und kann je nach zugrunde liegender Erkrankung mit kurativer Intention (z. B. Medulloblastom, Ependyom, Germinom) zur Prophylaxe eines Befalls des ZNS bei leukämischen Systemerkrankungen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen oder zur Verbesserung der Lebensqualität (und meist auch Verlängerung des Überlebens) bei derzeit nicht heilbaren Tumoren (z. B. Glioblastom, Hirnmetastasen fortgeschrittener extrakranieller Malignome) erfolgen. Das Risiko einer strahlenbedingten Neurotoxizität kann bei Berücksichtigung strahlenbiologischer Prinzipien und Einsatz moderner Verfahren der Bestrahlungsplanung und -durchführung oftmals stark reduziert werden, ist aber nicht in allen Situationen zu vermeiden. Neben Risikofaktoren, wie Alter und Begleiterkrankungen, spielt auch eine Rolle, dass einige ZNS-Tumoren diffus infiltrierend wachsen. Bei ihnen sind maligne Zellen histologisch noch in einigen Zentimetern Entfernung von der Kontrastmittel aufnehmenden Läsion nachgewiesen worden. Dadurch wird eine Erweiterung der Bestrahlungsregion über das „gross tumor volume“ hinaus erforderlich. Zusätzlich ist gelegentlich durch das hohe Risiko von Mikrometastasen eine Mitbestrahlung des gesamten Gehirns oder sogar der gesamten Neuroachse unvermeidbar.

Akute Reaktionen sind meist selbstlimitierend, kurzdauernd und mit Kortikosteroiden behandelbar. Sie gehen im Wesentlichen auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke zurück. Subakute Reaktionen können zwei bis sechs Monate nach der Bestrahlung als Folge einer transienten Demyelinisierung, oft in Kombination mit einer Schrankenstörung, z. B. in Form eines Somnolenzsyndroms, auftreten. Auch sie sind vorübergehend und sprechen auf Kortikosteroide an. Demgegenüber sind chronische Strahlenspätfolgen eine gefürchtete Komplikation, da sie die Lebensqualität betroffener Patienten oftmals erheblich einschränken und nur selten effektiv behandelbar sind.

Gehirn

Radionekrosen und kognitive Beeinträchtigungen als Zeichen einer Leukenzephalopathie sind die wichtigsten Spätfolgen im Bereich des Gehirns. Erstere manifestieren sich meist ein bis zwei Jahre nach der Behandlung. Die Symptome sind abhängig von der Lokalisation und ähneln daher meist den tumorbedingten Symptomen vor der Bestrahlung (fokale neurologische Defizite und Krampfanfälle, Sprach- und Wahrnehmungsstörungen, Zeichen erhöhten Hirndrucks). CT und MRT erlauben normalerweise keine sichere Unterscheidung zwischen hypometabolischer Nekrose und Tumorrezidiv oder -progression. PET und SPECT sind oft hilfreich, letztlich kann aber nur die histopathologische Untersuchung die Diagnose sichern. Hierbei findet sich typischerweise eine Koagulationsnekrose der weißen Substanz bei relativ wenig beeinträchtigtem Kortex. Fibrinoide Nekrosen der

Blutgefäße und Wandverdickungen im Sinne einer Hyalinose lassen sich meist nachweisen. Als initiale Behandlung kommen Kortikosteroide oder Antikoagulanzen (Heparin, Enoxaparin, Warfarin) infrage [11], oft ist jedoch eine Resektion die einzig effektive Maßnahme. Das Risiko einer Radionekrose beträgt nach konventionell fraktionierter Bestrahlung mit 60 Gy etwa 5 % innerhalb von fünf Jahren ($TD_{5/5}$) [9]. Bestrahtes Volumen und Höhe der Einzel- und Gesamtdosis sind für das Risiko maßgeblich.

Neuropsychologische Beeinträchtigungen treten in der Regel innerhalb von vier Jahren nach der Bestrahlung (meist des gesamten Gehirns) auf und beinhalten normalerweise Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite. Aus der Literatur ergeben sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei älteren Patienten. Interessanterweise korrelieren die radiologischen Veränderungen (Atrophie, periventriculäre Signalabweichungen) nicht immer mit den klinischen Symptomen. Im Extremfall kann eine subkortikale Demenz auftreten, die meist mit Gangstörungen und später auch mit Inkontinenz assoziiert ist. Die histopathologischen Befunde umfassen eine diffuse Spongiose und Demyelinisierung sowie multiple miliare Nekroseherde. Chemotherapie-induzierte Enzephalopathien können nach Gabe von Methotrexat, Cytarabine, Fludarabine und BCNU auftreten und sind gehäuft nach Kombination einer dieser Substanzen mit einer Strahlentherapie beschrieben worden. Bei Kindern unter drei Jahren können bereits nach 24 Gy Ganzhirnbestrahlung intellektuelle Beeinträchtigungen nachgewiesen werden, nach 18 Gy liegen die Werte im niedrig normalen Bereich [10]. Bei Kindern über sechs Jahren sind stärkere Veränderungen nach 36 Gy zu erwarten, wohingegen Teilhirnbestrahlungen von circa 50–54 Gy geringe Veränderungen der IQ-Testwerte nach sich ziehen.

Weitere Spätfolgen können in Form von Gefäßstenosen und Moyamoya-Syndrom (multiple, diffuse, progrediente Infarkte durch Verschluss der Aa. cerebri ant. et med.) auftreten. Auch Endokrinopathien als Folge hypophysärer und hypothalamischer Funktionsstörungen, z. B. Hypothyreoidismus, Hypogonadismus und Wachstumsstörungen, sind zu erwähnen.

Rückenmark

Akute und subakute Nebenwirkungen einer Rückenmarksbestrahlung sind insgesamt selten und manifestieren sich recht uniform als vorübergehendes Lhermitte-Zeichen. Die Strahlenmyelopathie ist eine verzögert, d. h. Monate nach der Bestrahlung, und bevorzugt in der weißen Substanz auftretende Strahlennekrose. Üblicherweise beträgt das Intervall bis zur Manifestation einer Strahlenmyelopathie mindestens fünf bis sechs Monate, die mediane Latenzzeit liegt bei ein bis zwei Jahren. Die initialen Symptome umfassen uni- oder bilaterale Sensibilitätsstörungen und Einschränkungen des Temperaturempfindens, oft gefolgt von Gangstörungen, Paresen, spastischen Veränderungen des Muskeltonus, Hyperreflexie, positivem Babinski-Zeichen, Inkontinenz, Schmerzen und gelegentlich einem Brown-Sequard-Syndrom (ipsilaterale Parese und Verlust des Diskriminationsempfindens und kontralateraler Verlust des Schmerz- und Temperaturempfindens). Gelegentlich stabilisieren sich die neurologischen Defizite, häufiger ist jedoch ein progredienter Verlauf [1]. In einigen Fallbeschreibungen wurde berichtet, dass Kortikosteroide und auch eine hyperbare Sauerstofftherapie zu einer Symptombesserung führten. Letztlich sind alle Formen der iatrogenen Neurotoxizität nach umfangreicher Abklärung, insbesondere einer Tumorprogression bzw. eines Rezidivs, per Ausschlussdiagnose zu stellen. Neben der bildgebenden (Myelographie, Kernspintomographie) und Liquordiagnostik müssen auch Faktoren wie Zeitabstand zwischen Strahlenbehandlung und Diagnose, Einzel- und Gesamtdosis, Fraktionierung und Lage des Bestrahlungsfeldes berücksichtigt werden. Deshalb sei an dieser Stelle mit Nachdruck darauf hingewiesen, dass bei der Verdachtsdiagnose einer Strahlenfolge am ZNS unbedingt der Strahlentherapeut mit seinem strahlenbiologischen Wissen im Rahmen der definitiven Diagnosestellung einbezogen werden sollte. Nicht selten werden klinische Veränderungen nach einer Strahlenbehandlung dieser angestastet, resultieren aber z. B. aus einer Tumorprogression oder einer Zytostatikabehandlung. Zu den wichtigsten Diagnoseverfahren gehört die Kernspintomographie, die meist fokale Rückenmarksschwellungen mit signalintensiven Arealen in der T2-Gewichtung sowie signalredu-

zierten Arealen mit Gadolinium-DTPA-Anreicherungen in der T1-Gewichtung zeigt. Kürzlich ergaben sich Hinweise, dass PET-Untersuchungen bei einer Strahlenmyelopathie Steigerungen von Metabolismus und Perfusion nachweisen können.

Nach Literaturangaben wird das Risiko einer Strahlenmyelopathie auf etwa 1 % bei einer Gesamtdosis (GD) von 50–55 Gy und etwa 5 % bei einer GD von 55–60 Gy in konventioneller Fraktionierung (tägliche Einzeldosis (ED) einmal 1,8–2 Gy) geschätzt [9]. Durch eine Reduktion der ED und/oder hyperfraktionierte Schemata mit ausreichendem Intervall von mindestens sechs Stunden zwischen den Einzelbestrahlungen kann das Schadensrisiko gesenkt werden [8]. Die Länge des bestrahlten Rückenmarksabschnittes hat im Bereich klinisch relevanter Dosen, bei denen das Myelopathierisiko etwa 1 % beträgt, keinen relevanten Einfluss auf die Strahlentoleranz. Nur nach Applikation höherer Dosen tritt ein signifikanter Volumeneffekt auf. Die Gesamtbehandlungszeit hat bei konventioneller Fraktionierung in den relevanten Bereichen ebenfalls eine untergeordnete Bedeutung.

Augen

Die $TD_{5/5}$ bei Einzeitbestrahlung der Linse beträgt 3–5 Gy [9]. Eine Katarakt nach hyperfraktionierter Ganzkörperbestrahlung mit 14,4 Gy (3 x 1,2 Gy pro Tag) trat bei 33 % der Patienten nach median 47 Monaten auf [31]. Während eine Katarakt chirurgisch behoben werden kann, sind retinale Komplikationen dauerhaft und schwerwiegend. Unterhalb von 50 Gy treten üblicherweise keine Retinakomplikationen auf. Schäden am Sehnerv und Chiasma opticum sind bei Dosen von 45–54 Gy nur selten berichtet worden. Für höhere Dosen existieren keine systematischen Erhebungen. Das Keratitisrisiko steigt ebenfalls ab 50 Gy. Die Empfindlichkeit der Tränenrüsen ist der der Speicheldrüsen vergleichbar, sodass die Dosis möglichst unterhalb von 30 Gy liegen sollte.

Zelluläre und molekulare Mechanismen der Strahleneffekte

In den letzten Jahren konnten die Kenntnisse über die zellulären und molekularen Mechanismen strahleninduzierter Gewebeveränderungen deutlich verbessert werden [7]. Einerseits hat sich die willkürliche Einteilung solcher Veränderungen in früh (< 90 Tage nach Beginn der Strahlentherapie) bzw. spät auftretende (> 90 Tage) durchaus als praktikabel erwiesen. Man konnte auch in zahlreichen Publikationen den Schweregrad der akuten Nebenwirkungen und der chronischen Strahlenspätfolgen mit Parametern der Strahlentherapie und patientenassoziierten Risikofaktoren korrelieren. Andererseits muss auf der Basis aktueller pathogenetischer Modelle konstatiert werden, dass in vielen Fällen relativ enge Zusammenhänge zwischen frühen und späten Veränderungen bestehen. Tradierte Modelle zum Verständnis der Effekte ionisierender Strahlen in Normalgeweben können sicherlich nicht alle mit modernen Methoden nachweisbaren Strahlenfolgen erklären. Vielfach sind wohl doch wesentlich komplexere, auf dynamischen Zell-Zell-Interaktionen basierende Mechanismen der Ausgangspunkt in der Pathogenese von Späteffekten der Strahlentherapie [7].

Denham et al. [6] haben kürzlich einen Formalismus postuliert, nach dem drei interagierende Kategorien von Effekten unterschieden werden. Alle drei Effekte können zu Schäden führen, die nach kurzer oder langer Latenzzeit manifest werden. Der zytozide Effekt greift das ältere Modell, das auf Zielzellen basiert, auf („target cell model“). Danach hängt das Intervall zwischen Bestrahlung und Manifestation von Schäden von Charakteristiken der Zielzellen (Proliferationsrate, Reparaturkapazität, etc.) und der Gewebestruktur ab. Der Zellumsatz ist in vielen Organen, wie dem ZNS, vergleichsweise gering. Hier kann es Monate oder Jahre dauern, bis eine bestrahlte Zelle sich zu teilen versucht. Wenn die Zelle erst bei diesem Versuch an den Folgen der strahleninduzierten Schäden untergeht, wird das Gewebe seine Funktion relativ lange aufrecht erhalten können und wird als spät reagierend klassifiziert.

Der zweite, sogenannte indirekte Effekt ist ein reaktiver Effekt, der als Folge des strahlenindu-

zierten Zelltods in einem anderen Gewebe entsteht. Hierzu zählt ein Gefäßschaden, der sekundär zum Untergang von Parenchymzellen führt. Aber auch andere Reaktionen, die als Folge die Freisetzung von vasoaktiven, koagulationsfördernden oder inflammatorischen Mediatoren, wie z. B. Zytokinen und Wachstumsfaktoren, nach sich ziehen, können indirekte Effekte verursachen.

Die dritte Kategorie umfasst funktionale Effekte. Diese resultieren aus unterschiedlichen nicht-letalen Reaktionen bestrahlter Zellen, z. B. einer Aktivierung der Genexpression, die zu einer Aktivierung von Wachstumsfaktoren oder Proteasen führen kann. Solche Reaktionen können die Vitalität eines Gewebes oder Organs vermindern.

In den meisten Fällen tragen alle drei Effekte zur Entstehung chronischer Strahlenspätfolgen bei.

In den meisten Organen spielen radiogene Veränderungen der Wechselwirkungen verschiedener Zellsysteme im Gefäß- und Bindegewebsystem eine entscheidende Rolle. Durch Depletion von Stamm- und Progenitorzellen in den interagierenden Zellpopulationen eines Organs kommt es zu Gewebe-spezifischen Imbalancen der zellulären Homöostase und damit zu einer gestörten Organfunktion. Obwohl die genauen Zusammenhänge noch weitestgehend ungeklärt sind, weiß man, dass spezifische, durch die Bestrahlung induzierte Zytokine und Wachstumsfaktoren hierbei eine tragende Funktion haben. Nach abgeschlossener Behandlung zeigen sich hauptsächlich im Bereich der Glia pathologische Konsequenzen, die vorwiegend durch diffuse Demyelinisierung sowie proliferative und degenerative Veränderungen charakterisiert sind. Für die Entwicklung der Demyelinisierung werden strahlenbedingte Veränderungen des glialen Zellkompartimentes und des Gefäßsystems angenommen [27]. Verschiedene Studien konnten aufzeigen, dass es nach einer Strahlenexposition des Gehirns zu einer signifikanten Schädigung von Oligodendrozytenvorläuferzellen und zur Apoptose reifer Oligodendrozyten kommt.

Perspektiven

Die Ausnutzung aller verfügbaren technischen Möglichkeiten zur Toxizitätsvermeidung hat in jedem Fall oberste Priorität. Auch Fraktionierungsparameter können zur Schonung des ZNS variiert werden. Die prophylaktische Gabe von Dexamethason 24 Stunden und eine Stunde vor Bestrahlung reduzierte in experimentellen Modellen die Expression verschiedener Zytokine. Ein schwächerer und auf TNF- α und IL-1 begrenzter Effekt bestand auch für eine prophylaktische Gabe von Pentoxyphyllin. Die bereits beschriebene Hyperpermeabilität der Blutgefäße ließ sich im Tierexperiment zu allen Zeitpunkten nach Bestrahlung durch Gabe von rh-MnSOD (Mangan Superoxid Dismutase) normalisieren, was darauf hindeutet, dass freie Sauerstoffradikale in allen Phasen der Mikrogefäßdysfunktion eine ursächliche Rolle spielen könnten.

Pragmatische Ansätze zur Toleranzmodulation des Rückenmarks wurden bereits präklinisch erfolgreich erprobt. Hopewell et al. [17] verabreichten im Tiermodell mehrfach ungesättigte Fettsäure (g-Linolensäure) enthaltende Öle, die in den Eicosanoidstoffwechsel eingreifen und dadurch z. B. die Prostaglandin- und Thromboxanlevel modulieren. Ähnliche Studien werden gegenwärtig für die radioprotektive Substanz Amifostin und verschiedene Wachstumsfaktoren sowie die Transplantation von Stammzellen durchgeführt [26]. Ein klinischer Einsatz ist aber derzeit noch nicht absehbar. Die Erholungskapazität des ZNS von einer initialen Bestrahlungsserie eröffnet, insbesondere nach Intervallen von mehr als einem Jahr, die Möglichkeit einer Zweitbestrahlung [13, 25, 28, 29].

Perkutane Strahlentherapie

A. Siefert, A. L. Grosu, S. Astmer, F. W. Kreth, B. Wowra, W. Rachinger

Die Behandlung primärer und sekundärer Hirntumoren stellt ein lokales Problem dar. Daher hat die perkutane Strahlentherapie als lokale Therapiemaßnahme einen hohen Stellenwert im Gesamtkonzept bei der Behandlung dieser Tumoren. Durch Fortschritte im Bereich der Gerä-

tetechnik und der Planungssysteme konnten die Behandlungsergebnisse bei geringeren Nebenwirkungsraten verbessert werden. Stereotaktische Bestrahlungssysteme, mit denen sowohl hochpräzise Einzeilbehandlungen (Radiochirurgie) als auch fraktionierte Behandlungen durchgeführt werden können, gehören mittlerweile zur Standardausrüstung größerer radioonkologischer Zentren. Derzeit werden Bestrahlungssysteme in die Patientenbehandlung eingeführt, die eine bild- bzw. volumengestützte Überprüfung der Patientenpositionierung vor Applikation der täglichen Bestrahlungsfraction ermöglichen (IGRT bzw. VGRT). Neben der postoperativen bzw. alleinigen Anwendung wird die Strahlentherapie zunehmend im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte (z. B. maligne Gliome) eingesetzt, um die Ergebnisse weiter zu optimieren.

Die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie ist in erster Linie abhängig von der Histologie, aber auch die Tumorlokalisation spielt eine Rolle. In der Mehrzahl der Fälle wird die Strahlentherapie als adjuvante Therapie postoperativ eingesetzt. Auch bei kompletter Resektion eines malignen Hirntumors ist eine Strahlentherapie obligat, da sich das Überleben und das symptomfreie Intervall signifikant steigern lassen. Bei inoperablen Tumoren oder sehr strahlensensiblen Tumoren (z. B. Germinomen) ist eine primäre Strahlentherapie indiziert.

Vor Einleitung einer Strahlentherapie ist eine histologische Sicherung der Diagnose zu fordern. Lediglich in Ausnahmefällen (z. B. bei multiplen Hirnmetastasen bei bekanntem Primärtumor) kann auf die Histologiegewinnung verzichtet werden.

In den allermeisten Fällen wird eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt. Dabei kommen ultraharte Photonen, die in einem Linearbeschleuniger erzeugt werden, zum Einsatz. Die Verwendung schneller Elektronen kann in speziellen Situationen (z. B. kalottennahen Prozessen) vorteilhaft sein. Protonen haben keinen gesicherten biologischen Vorteil gegenüber ultraharten Photonen. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften lassen sich Dosisverteilungen verwirklichen, die kritische Strukturen weitgehend entlasten, was bei Tumoren im Be-

reich der Schädelbasis (Clivuschordomen, Chondrosarkomen) günstig sein kann. Aufgrund des hohen technischen Aufwandes ist eine Bestrahlung mit Protonen nur an wenigen Zentren möglich.

Die postoperative perkutane Strahlentherapie kann nach Abschluss der Wundheilung (circa zwei Wochen nach der Operation) eingeleitet werden. Die Anfertigung von Lagerungshilfen (Kopfmaske) zur reproduzierbaren Positionierung des Patienten ist obligat. Hierdurch lassen sich die notwendigen Sicherheitsabstände zum klinischen Zielvolumen (entspricht dem makroskopischen Tumolvolumen plus einem Sicherheitssaum, in dem mikroskopische Absiedelungen von Tumorzellen vermutet werden) deutlich verringern, wodurch das Volumen des mitbestrahlten gesunden Hirngewebes reduziert wird. Bei der Strahlentherapie von Teilhirnvolumina wird vor Beginn der Bestrahlung ein dreidimensionaler Bestrahlungsplan auf Basis eines Planungs-CT angefertigt. Zur exakten Definition des Planungszielvolumens werden, wenn immer möglich, Kernspintomogramme und gegebenenfalls PET-Untersuchungen hinzugezogen. Mit den aktuellen Planungsprogrammen kann eine elektronische Bildfusion der unterschiedlichen Datensätze durchgeführt werden. Durch Verwendung von Multi-Leaf-Kollimatoren lassen sich konformale Bestrahlungsvolumina anwenden, die durch meist non-koplanare Felderanordnungen bestrahlt werden.

Eine weitere Verringerung des mitbestrahlten gesunden Hirnvolumens lässt sich durch die Anwendung stereotaktischer Methoden erzielen. Hierbei wird die Patientengeometrie in Bezug zu einem genau definierten äußeren Bezugssystem, dem stereotaktischen Koordinatensystem, gesetzt. Durch rigide Fixierung des Patienten lässt sich eine hochpräzise Bestrahlung im Millimeterbereich realisieren. Sinnvoll ist diese Technik allerdings nur, wenn das Zielvolumen mit ausreichender Präzision definiert werden kann. Für diffus infiltrierende Tumoren lässt sich durch stereotaktische Verfahren keine wesentliche Verringerung des bestrahlten Volumens erzielen.

Entscheidend für den Effekt einer Strahlentherapie am Tumor und am Normalgewebe ist die

zeitliche Aufteilung der erforderlichen Gesamtdosis. Beim Erwachsenen ist eine tägliche Einzeldosis von 1,8–2,0 Gy an fünf Tagen pro Woche ein bewährtes Vorgehen. Andere Fraktionierungsschemata können im Einzelfall vorteilhaft sein. Insbesondere bei Patienten mit limitierter Lebenserwartung kann eine Bestrahlung mit erhöhter Einzeldosis und erniedrigter Gesamtdosis vorteilhaft sein, da die Gesamtbehandlungszeit reduziert wird. Allerdings geht dieser zeitliche Vorteil mit einem deutlich erhöhten Risiko für chronische Nebenwirkungen einher.

Die Gesamtdosis richtet sich nach der Grunderkrankung. Gesamtdosen über 60,0 Gy erhöhen das Risiko für radiogen bedingte Veränderungen am gesunden Hirnparenchym.

Neben der perkutanen Strahlentherapie kann Bestrahlung auch von innen aus dem Tumor heraus erfolgen. Diese Form der Strahlentherapie wird Brachytherapie genannt. Dabei wird ein radioaktives Isotop (z. B. ^{125}I -Seeds) zeitlich begrenzt im Tumor mit hoher Präzision (stereotaktisch) platziert. Aufgrund der vergleichsweise geringen Energie fällt die Dosis im umgebenden Gewebe rasch ab, wodurch eine Schonung gesunder Gewebsanteile erzielt werden kann. Dies hat allerdings auch eine sehr inhomogene Dosisverteilung im Tumor zur Folge. Auch bei der stereotaktischen Brachytherapie ist der zeitliche Dosisverlauf von Bedeutung: Die Liegedauer der Seeds beträgt meist zwei bis vier Wochen, die Dosisleistung ist so gering, dass während der Bestrahlung Reparaturvorgänge in gesunden Zellen ablaufen können. Der häufig verwendete Begriff „interstitielle Radiochirurgie“ gibt daher die während der stereotaktischen Brachytherapie ablaufenden biologischen Prozesse nicht korrekt wieder.

Radiogene Folgen einer ZNS-Bestrahlung können endokrinologische, neuropsychologische und intellektuelle Funktionen betreffen. Die Symptome im Falle einer Schädigung sind von der Lokalisation und dem betroffenen Volumen abhängig. Auch noch Jahre nach Abschluss einer Strahlentherapie können Schäden auftreten. Meist sind die Veränderungen multifaktoriell durch Tumorwachstum, Hirndruck, Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie bedingt. Nach Methotrexattherapie und Strahlentherapie

wurden als Spätschäden Leukenzephalopathien mit Persönlichkeitsveränderungen, neurologischen Ausfällen und Krampfanfällen beschrieben. Entscheidend für die Vermeidung von Spätschäden ist die Verwendung niedriger Einzeldosen (z. B. 1,8 Gy). Die Spätschäden, die erst nach Monaten oder Jahren auftreten können, sind, im Gegensatz zu akuten Begleiterscheinungen, in der Regel nicht reversibel. Beim Auftreten von lokalisierten Hirnnekrosen kann die Differenzierung gegenüber einem Tumorrezidiv große Schwierigkeiten bereiten. Eventuell hilft eine PET-Untersuchung weiter, oftmals ist eine histologische Untersuchung notwendig.

Bei der Bestrahlung von Kindern ist die verminderte Strahlentoleranz zu berücksichtigen. Die Einzeldosen sollten zwischen 1,5 Gy und 2,0 Gy liegen, die Gesamtdosen werden dem Reifungsgrad des Gehirns angepasst, um Entwicklungsverzögerungen zu vermeiden. Bei der Bestrahlung der kranio-spinalen Achse ist mit einem eingeschränkten Längenwachstum zu rechnen. Bei Kindern unter einem Jahr sollte, wenn möglich, auf eine Strahlentherapie verzichtet werden.

Prinzipiell besteht nach Anwendung von ionisierender Strahlung ein Risiko für die Induktion von Zweittumoren, welches jedoch im Falle der ZNS-Bestrahlung mit ultraharten Photonen gering ist. Beschrieben wurden Meningeome nach hochdosierter Orthovoltbestrahlung, gefolgt von Fibrosarkomen. Die Latenzzeit bis zum Auftreten von Tumoren beträgt zehn bis zwanzig Jahre.

Verfahren der Radiochirurgie einschließlich CyberKnife

B. Wowra, A. Siefert

Prinzip

Die therapeutische Nutzung ionisierender Strahlung umfasst neben der herkömmlichen fraktionierten Strahlentherapie auch die Radiochirurgie. Bei diesem Behandlungsprinzip wird die therapeutisch wirksame Strahlendosis in einer Sitzung (Einzelfraktion) in eine Zielstruktur (Tumor) eingestrahlt. Der Tumor wird dadurch

inaktiviert oder nekrotisiert. In der Radiochirurgie werden in der Regel hohe Strahlendosen eingesetzt, die stärkere und rascher eintretende Wirkungen haben als eine numerisch gleich hohe Strahlendosis, wenn sie fraktioniert gegeben wird. Man spricht von einer höheren relativen biologischen Wirksamkeit [14]. Die für die fraktionierte Strahlentherapie entwickelten Konzepte der Schonung gesunder bzw. sogenannter „langsam reagierender“ Gewebe bieten für die Radiochirurgie keine biologische Grundlage. Die Radiochirurgie ist essenziell ein Verfahren der Hochpräzisions-Strahlentherapie, da absolut sicher gestellt sein muss, dass die therapeutische Dosis exakt in den Zielumor eingestrahlt wird. Eine Schonung des gesunden Gewebes, welches einen Tumor umgibt, wird in der Radiochirurgie durch das Konvergenzprinzip erreicht. Dabei wird die Strahlung aus zahlreichen Positionen von außerhalb des Körpers in die Zielstruktur eingestrahlt und dort gebündelt. Die Dosis am Rand des Strahlenfeldes fällt in der Radiochirurgie sehr steil ab. Man könnte auch sagen, die Dosiskonzentration in der Radiochirurgie wird durch multiple konvergierende Stehfeldbestrahlungen, die simultan oder in unmittelbarer zeitlicher Sequenz eingestrahlt werden, verwirklicht. Diese Stehfelder haben allerdings eine sehr kleine Querschnittsfläche, wenn man sie mit den Stehfeldern in der Strahlentherapie vergleicht. Die in der Radiochirurgie erforderliche hohe örtliche Genauigkeit der Dosisapplikation wird durch ein Ziel führendes Koordinatensystem gewährleistet. Dieses Prinzip umfasst in der Medizin der Begriff der Stereotaxie, der aus der Neurochirurgie stammt. Die Radiochirurgie ist ein stereotaktisches Verfahren. Wegen des stereotaktischen Prinzips und der Einzeitigkeit der Maßnahme spricht man auch von „unblutiger Chirurgie“. Diese Zusammenhänge erklären die Begriffsbildung.

Neben der Einzeitbestrahlung kann mit vielen stereotaktischen Bestrahlungssystemen auch eine fraktionierte Strahlenapplikation durchgeführt werden, womit biologische Reparaturprozesse im gesunden Gewebe ausgenutzt werden, um das Nebenwirkungsrisiko weiter zu minimieren. Hierfür wird der Begriff „stereotaktische Radiotherapie“ (SRT) verwendet.

Entwicklung und Indikationen

Das therapeutische Konzept der Radiochirurgie wurde vor einem halben Jahrhundert von dem schwedischen Neurochirurgen *Lars Leksell* entworfen [23]. Ursprünglich wurde die Methode für Behandlungen am Gehirn eingesetzt. Die Zielfindung erfolgte mithilfe eines räumlichen Koordinatensystems, welches in Form eines entsprechend kalibrierten Metallrahmens am Schädel des Patienten befestigt wurde. Seit Mitte der 1970er Jahre hat die Radiochirurgie durch die Entwicklungen der Computertechnologie, der digitalen Bildgebung und der Robotertechnologie einen erheblichen Wandel erfahren. Der Schwerpunkt des klinischen Einsatzes der Radiochirurgie hat sich in Richtung der Onkologie verlagert. Bis vor Kurzem konnten vor allem gutartige und bösartige Tumoren im Gehirn radiochirurgisch behandelt werden. Den größten Anteil stellen mit circa 25–40 % Hirnmetastasen. Durch die Entwicklung bildgeführter rahmenloser Systeme für die Radiochirurgie sind nun auch Behandlungen außerhalb des Gehirns, wie z. B. in der Wirbelsäule und sogar in bewegten Organen (Lunge, Leber), möglich (IGRT = image guided radiotherapy). Tumoren können in allen Organen radiochirurgisch behandelt werden, wenn sie bestimmte Indikationskriterien erfüllen. Zu diesen zählen insbesondere ein geringes Volumen und eine gute Abgrenzbarkeit in der Bildgebung. Bei onkologischen Fragestellungen ist darüber hinaus immer eine Indikationsstellung im Rahmen eines interdisziplinären, übergeordneten Therapiekonzeptes erforderlich.

Geräte für die Radiochirurgie

Für die Radiochirurgie wurden verschiedene Technologien entwickelt. Diese sind entweder nur für die Radiochirurgie einsetzbar (Leksell Gamma Knife®) oder neben der Radiochirurgie auch zusätzlich für die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (SRT) verwendbar (adaptierte Linearbeschleuniger oder CyberKnife®). Für die SRT sind unblutige Fixationssysteme Voraussetzung. Die stereotaktischen Bestrahlungstechniken sind mit anderen Techniken der perkutanen Radiotherapie kombinierbar. Durch

neue Entwicklungen der Gerätetechnik, insbesondere der bild- oder volumengeführten Radiotherapie (IGRT, VGRT) wird die Abgrenzung stereotaktischer Techniken gegenüber anderen Verfahren der präzisen perkutanen Radiotherapie (z. B. Tomotherapie) zunehmend unschärfer.

Ein GammaKnife ist in Deutschland nur an wenigen Standorten vorhanden, zur Funktionsweise wird auf die entsprechende Literatur verwiesen [4]. Konventionelle Linearbeschleuniger, die für stereotaktische Bestrahlungstechniken adaptiert wurden, sind heutzutage weit verbreitet. Neben einer Rotationsbestrahlung unter Verwendung von Rundkollimatoren lassen sich durch Einsatz von Mini-Multileafkollimatoren auch irreguläre Zielvolumina mit diesen Systemen effektiv bestrahlen.

Das CyberKnife-System stellt das neueste Konstruktionsprinzip zur Durchführung stereotaktischer Bestrahlungen dar. Es besteht im Wesentlichen aus einem kompakten Linearbeschleuniger, der auf einem Roboter montiert ist, und einem digitalen Bildortungssystem, welches in Verbindung mit einer speziellen Software und einem beweglichen Lagerungstisch die starre Fixierung des Patienten mit einem Rahmen ersetzt [2, 3]. Der Lagerungstisch kann in fünf Freiheitsgraden bewegt werden. Er ist in die Geometrie des Gesamtsystems eingebunden und dient dazu, den Patienten in der gewünschten Position zu halten. Vor Beginn der Behandlung wird der Tisch mit dem Patienten soweit manuell justiert, dass die Zielregion (z. B. ein Tumor) im Fokus des Gesamtsystems liegt. Die exakte Positionierung erfolgt dann mithilfe des stereoskopischen digitalen Bildortungssystems automatisch. Vergleichsgrundlage für die jeweiligen Positionsaufnahmen vor und während einer radiochirurgischen Behandlung sind entsprechende synthetische Projektionsaufnahmen, sogenannte DRRs (Digitally Reconstructed Radiographs), die aus dem für die Dosisplanung erforderlichen CT-Datensatz des Patienten errechnet werden. Bei Abweichung der tatsächlichen Position von der im Bestrahlungsplan errechneten Position erfolgt eine Lagekorrektur.

Bei der Behandlung bewegt der Roboter den Linearbeschleuniger nacheinander an vorher be-

rechnete Ausgangspunkte, von denen aus jeweils eine bestimmte Teildosis in den Tumor eingestrahlt wird. Typisch sind 120 bis 300 (maximal 1600) Einstrahlrichtungen pro Behandlung. Der große Vorteil des CyberKnife-Systems besteht in der Möglichkeit, durch den Roboterarm die Strahlenquelle ohne nennenswerte zeitliche Verzögerung nachzuführen, was bei sich bewegenden Zielvolumina (z. B. Lungentumoren) eine Reduktion der notwendigen Sicherheitssäume ermöglicht.

Der Zeitbedarf für eine Behandlung mit dem CyberKnife liegt zwischen einer und drei Stunden, was im Wesentlichen von der Zahl der zu behandelnden Zielstrukturen, der geometrischen Form der Zielstrukturen und deren Größe abhängig ist und in etwa der Behandlungszeit mit einem modifizierten Linearbeschleuniger entspricht. Die Behandlungen erfolgen ambulant.

Zu den Indikationen für die CyberKnife-Radiochirurgie zählen die klassischen zerebralen sowie neue im Viszerokranium und im Bereich des Achsenskeletts.

In den ersten zwei Jahren wurde das CyberKnife für über 1000 Behandlungen eingesetzt. Zwanzig Prozent dieser Behandlungen erfolgten bei Tumoren im spinalen und paraspinalen Bereich. Die bisherigen klinischen Erfahrungen und Behandlungsergebnisse bestätigen die Genauigkeit der systematischen Messungen. In der klinischen Routine hat sich das CyberKnife als sehr genaues, patientenfreundliches und flexibles Gerätesystem bewährt.

Interstitielle Radiochirurgie

A. Siefert, A. L. Grosu, F. W. Kreth, P. Kneschauer, K. Krimmel

Im Gegensatz zur Radiochirurgie mit dem GammaKnife, dem Linearbeschleuniger oder dem CyberKnife werden bei der interstitiellen Radiochirurgie ein oder mehrere radioaktive Strahler stereotaktisch millimetergenau in ein Tumervolumen implantiert. Die Dosisapplikation erfolgt protrahiert über mehrere Tage in Form einer niedrigen Dosisleistung (circa 10 cGy pro Stunde). Die Tumorraddosis liegt

im Bereich von 50–70 Gy. Das heute am häufigsten gebrauchte Radioisotop ist das ^{125}Iod . ^{125}Iod emittiert energiearme Röntgenstrahlung (25–35 KeV) und hat eine lange Halbwertszeit (60 Tage). Das Abstandsquadratgesetz und die Energiearmut der Strahlung erklären den für ^{125}Iod charakteristischen steilen Dosisabfall zur Peripherie hin bei gleichzeitiger hoher intratumoraler Dosisapplikation. Gestützt auf die dreidimensionale Bildinformation der Computertomographie und der Kernspintomographie mit einem stereotaktischen Rahmen als Referenzsystem erfolgen Zugangsplanung, Dosimetrie und exakte Implantation des Strahlers im berechneten Zielpunkt. Die Operation selbst wird über eine circa 2 cm lange Hautinzision und ein 6 mm großes Bohrloch durchgeführt. Die stereotaktische interstitielle Radiochirurgie vereint die Vorteile der stereotaktischen Präzision mit dem radiobiologischen Vorteil einer protrahierten Dosisapplikation. Sie kann in jeder Lokalisation des Gehirns durchgeführt werden. Ziel der Therapie ist die vollständige Inaktivierung eines genau definierten Tumolvolumens unter maximaler Schonung des gesunden Gehirngewebes. Das Verfahren ist hervorragend geeignet für die primäre Behandlung umschriebener WHO-Grad-I- und -Grad-II-Gliome und Metastasen, sofern die Läsionen einen Durchmesser von 3,5 cm nicht überschreiten. Das Risiko einer radiogenen Komplikation liegt für diese Tumorgößen unter 3 %. Langzeitkomplikationen sind nicht bekannt geworden. Größere Tumoren können kombiniert mikrochirurgisch und radiochirurgisch behandelt werden. Im Falle einer weiteren Tumorphase nach bereits durchgeführter interstitieller Radiochirurgie ist eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie möglich. Diese Möglichkeit ergibt sich aus den günstigen radiobiologischen Eigenschaften des Verfahrens [19, 20, 21].

Radioimmuntherapie

W. Rächinger

Die Radioimmuntherapie wird als innovative Zusatztherapie bei Patienten mit malignen Gliomen zur gezielten Zerstörung lokaler Tumornester und abgewanderter Zellverbände eingesetzt.

Hierfür werden monoklonale Antikörper, die gegen ein spezifisches Zielantigen auf Tumorzellen gerichtet sind, mit einer radioaktiven Substanz markiert. Das Konjugat wird über ein Ommaya-Reservoir in die Resektionshöhle appliziert. Dort binden die Antikörper an die Tumorzellen am Rande der Resektionshöhle und werden darüber hinaus mit dem Tumoredem auch in das umgebende Gewebe, in dem sich auch Tumornester befinden, ausgeschwemmt. Während der Antikörper gezielt die Antigene der Tumorzellen ansteuert und andockt, werden die Tumorzellen durch die Strahlung des angekoppelten Nuklids selektiv zerstört.

Als geeignetes Zielantigen stellt sich Tenascin C dar, ein hochmolekulares, polymorphes Glykoprotein der extrazellulären Matrix, da es auf über 80 % aller Gliome exprimiert wird [5, 15]. Im normalen menschlichen Hirngewebe kann nach abgeschlossener Entwicklung fast kein Tenascin C nachgewiesen werden [16, 18, 22]. Zudem gibt es einen Anhalt dafür, dass das Ausmaß der Tenascin-C-Expression mit dem Differenzierungsgrad des Tumors korreliert [15, 22].

Als Radionuklid ist bereits seit Jahren ^{131}Iod im therapeutischen Einsatz [12, 30]. Der Vorteil dieses Nuklids ist, dass es sowohl eine β - (0,18 MeV) als auch eine γ -Komponente besitzt. Die β -Energie wird zur Therapie genutzt. Die begleitende γ -Emission (364 keV) kann zur Dosimetrie verwendet werden. Die Halbwertszeit von ^{131}Iod liegt bei 8,0 Tagen. In neuen Studien werden nun metallische Nuklide wie $^{90}\text{Yttrium}$, $^{186/188}\text{Rhenium}$ oder $^{64}\text{Kupfer}$ eingesetzt. Der Vorteil dieser Nuklide ist die höhere Dosisleistung, die größere Reichweite und die kürzere Halbwertszeit. So wird bei $^{188}\text{Rhenium}$ eine β -Energie von 0,76 MeV, eine Halbwertszeit von 0,7 Tagen und im Vergleich zu ^{131}Iod eine um den Faktor 3–4 höhere Reichweite im Gewebe erzielt.

Geeignet für eine lokoregionale Radioimmuntherapie mit Anti-Tenascin-Antikörpern sind Patienten mit einem malignen Gliom, bei denen eine positive Tenascin-Expression nachgewiesen ist. Es muss die Standardtherapie mit subtotaler (> 70 %) oder totaler Resektion sowie eine Radiochemotherapie stattgefunden haben. Die Resektionshöhle darf keine offene Verbindung zum Liquorsystem haben. Zudem sollte die Wundhei-

lung nach Implantation des Ommaya-Reservoirs beendet sein. Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 70, einem massiven Tumorprogress oder einem multifokalen Gliom sind nicht geeignet.

Literatur

- 1 Ang KK, Stephens LC (1994) Prevention and management of radiation myelopathy. *Oncology* 8: 71–76
- 2 Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL (1997) The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 69: 124–128
- 3 Adler JR Jr, Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL (1999) Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 44: 1297–1306
- 4 Arndt J (1993) Focussed Gamma Radiation: The Gamma Knife. In: Phillips MH (ed) Physical aspects of stereotactic radiosurgery. Plenum Press, New York, pp 87–128
- 5 Castellani P, Dorcaratto A, Siri A, Zardi L, Viale GL (1995) Tenascin distribution in human brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 136: 44–50
- 6 Denham JW, Hauer-Jensen M, Peters LJ (2001) Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1105–1106
- 7 Dörr W (1998) Strahlenbiologische Modelle für Normalgewebsreaktionen. *Strahlenther Onkol* 174 Suppl III: 4–7
- 8 Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (2000) Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Urban & Vogel, München
- 9 Emami B, Lyman J, Brown A et al (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109–122
- 10 Fuss M, Poljanc K, Hug EB (2000) Full Scale IQ (FSIQ) changes in children treated with whole brain and partial brain irradiation. *Strahlenther Onkol* 176: 573–581
- 11 Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC (1994) Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 44: 2020–2027
- 12 Goetz C, Riva P, Tatsch K, Gildehaus F-J, Reulen HJ (2003) Radioimmunotherapy in selected patients with malignant glioma, survival times and side effects. *J Neuro-Oncology* 62: 321–328
- 13 Grosu AL, Andratschke N, Nieder C, Molls M (2002) Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1288–1292
- 14 Hall EJ, Brenner DJ (1993) The radiobiology of radiosurgery: rationale for different treatment regimens for AVMs and malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 381–385
- 15 Herold-Mende C, Mueller MM, Bonsanto MM, Schmitt HP, Kunze S, Steiner HH (2002) Clinical impact and functional aspects of tenascin-C expression during glioma progression. *Int J Cancer* 98: 362–369
- 16 Higuchi M, Ohnishi T, Arita N, Hiraga S, Hayakawa T (1993) Expression of tenascin in human gliomas: its relation to histological malignancy, tumor dedifferentiation and angiogenesis. *Acta Neuropathol (Berl)* 85: 481–487
- 17 Hopewell JW, van den Aardweg GJ, Morris GM (1994) Unsaturated lipids as modulators of radiation damage in normal tissues. In: Horrobin DF (ed) *New Approaches to Cancer Treatment*. Churchill Communications Europe, London, pp 88–106
- 18 Joester A, Faissner A (2001) The structure and function of tenascins in the nervous system. *Matrix Biol* 20: 13–22
- 19 Kreth FW, Faist M, Warnke PC et al (1995) Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurg* 82: 418–429
- 20 Kreth FW, Faist M, Roßner R et al (1997) The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. *Radiother Oncol* 43: 253–260
- 21 Kreth FW, Faist M, Grau S, Ostertag CB (2006) Interstitial 125I radiosurgery of supratentorial de novo WHO Grade 2 astrocytoma and oligoastrocytoma in adults: long-term results and prognostic factors. *Cancer* 106(6): 1372–1381
- 22 Leins A, Riva P, Lindstedt R, Davidoff MS, Mehraein P, Weis S (2003) Expression of tenascin-C in various human brain tumors and its relevance for survival in patients with astrocytoma. *Cancer* 98: 2430–2439
- 23 Leksell L (1951) The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102: 316–319
- 24 Mack A, Czempel H, Kreiner HJ, Durr G, Wowra B (2002) Quality assurance in stereotactic space. A system test for verifying the accuracy of aim in radiosurgery. *Med Phys* 29: 561–568
- 25 Nieder C, Andratschke N, Grosu AL (2005) Effects of radiotherapy and chemotherapy on sensory deficits from spinal cord damage. *Acta Oncologica* 44: 412–414
- 26 Nieder C, Andratschke N, Price RE, Rivera B, Ang KK (2002) Innovative prevention strategies for radiation necrosis of the central nervous system. *Anticancer Res* 22: 1017–1023
- 27 Nieder C, Ataman F, Price RE, Ang KK (1999) Biologische Präventions- und/oder Therapiemöglichkeiten der Strahlenmyelopathie: Eine Diskussion neuer Perspektiven. *Strahlenther Onkol* 175: 437–443
- 28 Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M (2006) Update of Human Spinal Cord Reirradiation Tolerance Based on Additional Data from 38 Patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 66: 1446–1449

-
- 29 Nieder C, Milas L, Ang KK (2000) Tissue tolerance to re-irradiation. *Semin Radiat Oncol* 10: 200–209
- 30 Pöpperl G, Goetz C, Gildehaus F-J, Yousry TA, Reulen HJ, Hahn K, Tatsch K (2002) Initial experience with locoregional radioimmunotherapy using ¹³¹I-labelled monoclonal antibodies against tenascin (BC-4) for treatment of glioma (WHO III and IV). *Nuklearmedizin* 41: 120–128
- 31 Zierhut D, Lohr F, Schraube P, Wannemacher M (2000) Cataract incidence after total-body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 131–135

Chemotherapie – Grundlagen

C. Dudel, T. Birnbaum

Chemotherapie unterliegt im ZNS spezifischen Bedingungen. Es existieren zwei Membranbarrieren: die Blut-Hirn-Schranke (BBB) und die Blut-Liquor-Schranke. Physiologische Faktoren wie Blutfluss und Membraneigenschaften, Substanzeigenschaften wie Molekulargewicht und Lipophilie sowie Transporterexpression an den Schranken bestimmen, welche systemisch gegebenen Zytostatika in wie hohen Konzentrationen das ZNS erreichen. Die Auswahl der geeigneten Substanzen ist dadurch begrenzt.

Parameter wie die AUC („area under the concentration time curve“) von Liquor zu Plasma beschreiben, wie effektiv eine Substanz ins ZNS gelangen kann. Sie ist z. B. vergleichsweise hoch für den Topoisomerase-I-Hemmer Topotecan (0,32), niedrig für den Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (0,05).

Ansätze zur Steigerung der Chemo-Konzentration im Tumorbereich, wie intraarteriell verabreichte Chemotherapie, Erhöhung der Permeabilität der BBB durch hyperosmolare Substanzen sowie Modulation von Efflux-Transportern, zeigten bislang keine Relevanz bezüglich der Überlebenszeiten und waren zum Teil mit hohen Komplikationsraten behaftet [z. B. 3, 11].

Da viele Zytostatika über das Enzymsystem des Cytochrom P450 3A (CYP3A) metabolisiert werden, erscheint es sinnvoll, Zusatzmedikationen zu vermeiden, die dieses Enzymsystem induzieren können. Dies gilt für Antiepileptika wie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin, aber auch für Steroide [7].

Der therapeutische Stellenwert der Chemotherapie bei Hirntumoren hängt von der jeweiligen Tumorentität, dem Stadium der Erkrankung und dem Gesamtzustand des Patienten ab. Einzelheiten können den jeweiligen tumorspezifischen Kapiteln entnommen werden.

Zwei molekularbiologische Ergebnisse aus den letzten Jahren dürften in Zukunft zunehmend klinische Bedeutung bekommen, weil sie unter Umständen die Abschätzung der Chemosensitivität eines Tumors erlauben:

Die O6-methylguanine-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein DNA-Reparaturprotein. Eine Methylierung der Promotorregion des MGMT-Gens verhindert die Expression von MGMT, was zu einem erhöhten Ansprechen auf Temozolomide und andere Alkylanzien führt. In der EORTC-Studie zur kombinierten Strahlen-Chemotherapie mit Temozolomide bei Glioblastomen war bei 45 % der Patienten der MGMT-Promoter methyliert. Dies erwies sich als therapieunabhängiger, prognostisch günstiger Faktor für das Überleben [5].

Bei den oligodendroglialen Tumoren hat sich im Vergleich von Subpopulationen mit Allelverlust auf Chromosom 1p bzw. 19q gegenüber solchen ohne diesen Allelverlust eine günstigere Prognose und eine höhere Chemosensitivität gezeigt [6]. Bei Patienten mit Allelverlust kann gegebenenfalls der Einsatz einer primären Chemotherapie geprüft werden.

Die häufigsten eingesetzten chemotherapeutischen Substanzen in der Therapie von Hirntumoren sind:

Cytosinarabinosid (AraC)

Antimetabolit. Relativ schlechte ZNS-Penetrationsfähigkeit. Potenzielle Nebenwirkungen sind Myelosuppression, Mukositis, Fieber, Knochenschmerzen, Neurotoxizität. Einsatz in der Therapie des primären ZNS-Lymphoms und intrathekal bei der Meningeosis neoplastica.

Doxorubicin

Anthrazyclin, interkalierend und Topoisomerase-II-Antagonist. Schlecht ZNS-gängig (Liquor/Plasma AUC Ratio: 0,024), allerdings in der liposomal verkapselten Form deutlich höhere ZNS-Konzentrationen erreichbar. Potenzielle Nebenwirkungen der liposomal verkapselten Version: palmoplantare Erythrodyästhesie und Mukositis; Kardiotoxizität der unverkapselten Version. Einsatz mit mäßigem Effekt in der Rezidivtherapie von Gliomen.

Etoposid (VP16) und Teniposid (VM26)

Topoisomerase-II-Hemmer. Teniposid ist lipophiler als Etoposid und damit ZNS-gängiger. Beide Substanzen werden z. B. in der Gliomrezidivtherapie in Kombination mit Nitrosoharnstoffen oder Platinderivaten gegeben. Potenzielle Nebenwirkungen: allergische und gastrointestinale Reaktionen sowie eine mäßige Myelosuppression.

Ifosfamid

Lipophiles Alkylans, wird hepatisch metabolisiert. Gute ZNS-Permeabilität mit einer Liquor/Plasma AUC Ratio von 0,23. Potenzielle Nebenwirkungen: Myelosuppression, Hepatotoxizität, hämorrhagische Zystitis (Mesna-Prophylaxe), Enzephalopathie. Ifosfamid ist Teil von Therapieprotokollen beim primären ZNS-Lymphom und PNET (Primitive neuroektodermale Tumoren).

Imatinib

Tyrosinkinase-Inhibitor. Die präklinische Liquor/Plasma AUC Ratio ist 0,05, damit begrenzte

te ZNS-Gängigkeit. Potenzielle Nebenwirkungen: Ödeme, abdominale Schmerzen, Neutropenie und Thrombozytopenie. In Phase-II-Studien zeigte sich ein geringes Ansprechen bei Rezidiven maligner Gliome [10].

Methotrexat (MTX)

Folsäureantagonist, Antimetabolit. MTX ist relativ schlecht ZNS-gängig, deshalb sind hohe systemische Dosen notwendig. Myelosuppressive Nebenwirkungen können durch einen Rescue mit Folsäure gemindert werden. Nierenfunktionsstörungen sind ebenso wie ausgedehnte Ergüsse eine Kontraindikation. MTX ist die wichtigste Substanz in der Therapie primärer ZNS-Lymphome; bei der Meningeosis neoplastica wird es intrathekal eingesetzt [2, 4].

Nitrosoharnstoffe (ACNU, BCNU und CCNU)

Lipophile Alkylanzien. Die wichtigsten potenziellen Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden, Myelotoxizität und die Entwicklung einer Lungenfibrose bei BCNU. Wichtigster Bestandteil des PCV-Schemas (Procarbacin, CCNU, Vincristin), das unter anderem in der Rezidivtherapie bei Gliomen eingesetzt wird.

Platinderivate

Hydrophile, interkalierende Substanzen. Cisplatin hat neben der Myelotoxizität eine erhebliche Nephro-, Neuro- und Ototoxizität. Deshalb erfordert eine Behandlung mit Cisplatin eine forcierte Diurese und eine engmaschige Überwachung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts. Es besteht eine Kontraindikation bei eingeschränkter Nierenfunktion. Carboplatin ist trotz höherer Myelotoxizität wesentlich praktikabler, weil es kaum nephro-, neuro- oder ototoxisch ist. Einsatz z. B. bei pädiatrischen Gliomen, PNET und Medulloblastomen (z. B. HIT 2000 Protokoll).

Procarbazin

Lipophiles, gut ZNS-gängiges Alkylans. Potenzielle Nebenwirkungen sind unter anderem gas-

trointestinale Beschwerden, allergische Reaktionen, interstitielle Pneumonitis. Allergische oder toxische Hautausschläge können zum Absetzen von Procarbazin zwingen. Bestandteil des PCV-Schemas.

Temozolomide

Imidazolderivat, lipophiles Alkylans, relativ günstige Liquor/Plasma AUC Ratio: 0,33. Renale Elimination. Potenzielle Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden, Thrombozytopenie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, allergische Reaktionen und Parästhesien. Einsatz in der Primär- und Rezidivtherapie von Glioblastomen und Rezidivtherapie von anaplastischen Gliomen, außerdem bei vielen anderen Hirntumoren von Kindern und Erwachsenen, einschließlich Hirnmetastasen solider Tumoren und Melanomen [1, 8, 9].

Thiotepa

Alkylans mit sehr guter ZNS-Penetration, schnelles Equilibrium zwischen Plasma und Liquor. Potenzielle Nebenwirkungen: Myelosuppression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Nephrotoxizität, Neurotoxizität. Wird z. B. im Rahmen des Freiburger Protokolls beim primären ZNS-Lymphom eingesetzt.

Topotecan

Topoisomerase-I-Hemmer. Gute ZNS-Gängigkeit mit einer Liquor/Plasma AUC Ratio von 0,32. Potenzielle Nebenwirkungen sind Myelotoxizität, gastrointestinale Nebenwirkungen und Stomatitis. Topotecan kommt unter anderem in der Therapie von zerebralen Metastasen beim Bronchialkarzinom zum Einsatz.

Vincristin

Hydrophiles Vincaalkaloid, Mitosespindelgift. Wegen seiner schlechten ZNS-Gängigkeit um-

strittenster Bestandteil des Kombinationsschemas Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV). Es soll über den differentiellen Zellmechanismus zu einer Synchronisation im Zellzyklus der Tumorzellen und damit zu einer besseren Wirksamkeit der beiden Alkylanzien führen. Bei den potenziellen Nebenwirkungen steht die periphere Neurotoxizität im Vordergrund.

Literatur

- 1 Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M et al (2004) TMZ for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 22: 2101–2107
- 2 Chamberlain MC (2005) Neoplastic Meningitis. *J Clin Oncol* 23: 3605–3613
- 3 Doolittle ND, Miner ME, Hall WA (2000) Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer* 88 (3): 637–647
- 4 Fleischhack G, Jaehde U, Bode U (2005) Pharmacokinetics following intraventricular administration of CT in patients with neoplastic meningitis. *Clin Pharmacokinet* 44: 1–31
- 5 Hegi M (2005) *N Engl J Med* 352 (10): 997–1003
- 6 Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC et al (2001) Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* Apr 7(4): 839–845
- 7 Motl S, Zhuang Y, Waters CM (2006) Pharmacokinetic considerations in the treatment of CNS Tumours. *Clin Pharmacokinet* 45(9): 871–903
- 8 Rutkowski S, Bode U, Deinlein F et al (2005) Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative CT alone. *N Engl J Med* 352: 978–986
- 9 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987–996
- 10 Wen PY, Yung W-KA, Lamborn KR et al (2006) Phase I/II study of imatinib mesylate (Gleevec) for recurrent malignant gliomas (North American Brain Tumor Consortium Study 99-08) *Clin Cancer Res* 12: 4899–4907
- 11 Zünkler B, Carson RE, Olson (1996) Quantification and pharmacokinetics of blood-brain barrier disruption in humans. *J Neurosurg* 85: 1056–1065

Lokale Therapieformen bei Gliomen

R. Goldbrunner, F. W. Kreth, J. C. Tonn

Trotz in jüngerer Zeit erzielter Erfolge auf den Gebieten operative Technik [6] und Chemotherapie [7] liegt die Prognose von Patienten mit Glioblastoma multiforme auch bei dem selektierten Patientengut großer Phase-III-Studien weiterhin nur bei 13 bis 15 Monaten. Ob sich die Kombination dieser positiv überprüften Therapien in einer weiteren Verlängerung des Gesamtüberlebens bei akzeptabler Toxizität niederschlagen wird, ist bislang nicht geklärt. Es besteht also weiterhin die unbedingte Notwendigkeit, Ideen zu neuen Therapieansätzen zu entwickeln, diese in präklinischen und klinischen Studien zu evaluieren und schließlich auch in der klinischen Routine zu etablieren.

Die tumorbiologische Forschung hat in den letzten Jahren eine Vielzahl potenzieller Therapieansätze zur Behandlung vor allem maligner Gliome aufgezeigt. Gegen multiple Oberflächenmoleküle oder deren intrazelluläre Signalkaskaden wurden Antikörper oder Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) entwickelt. Die bislang im Rahmen klinischer Studien geprüften TKI (z. B. gegen die Rezeptoren von EGF oder PDGF) haben bei systemischer Anwendung jedoch die in sie gesteckten Erwartungen nicht erfüllt.

Ein Grund hierfür ist eventuell in der systemischen Applikationsform zu sehen. Bei systemischer Gabe sind häufig sehr hohe Substanzdosen nötig, um ausreichende Wirkspiegel der verwendeten Agenzien am Zielort zu erreichen. Die resultierende systemische Toxizität limitiert dabei die maximale applizierbare Dosis. Aus diesem Grund wurden für bestimmte Therapien mehrere lokale Applikationsverfahren entwickelt.

Applikationsformen

1. *Verbringen einer Substanz als Flüssigkeit oder Feststoff in die Resektionshöhle:* Dies wird im Rahmen der Tumoroperation bei der Implantation von BCNU-Polymer-wafers (Gliadel Implantat®) [9] oder im Rahmen einer postoperativen Injektion bei der Radioimmuntherapie ausgenutzt [2].
2. *Verbringen von Flüssigkeit in einem expandierbaren Ballon:* Dieses Verfahren wird bei der Implantation von mit radioaktiver Flüssigkeit gefüllten Ballons (Gliasite®) angewendet.
3. *Convection enhanced delivery (CED):* Ein Problem der Einbringung von Substanzen in die Resektionshöhle (siehe 1.) ist, dass die Ausbreitung dieser Substanzen alleine durch Diffusion vonstatten geht, was eine Reichweite von nur wenigen Millimetern bedingt. Letztere ist durch die gliotischen Vernarungsvorgänge am Resektionsrand nochmals eingeschränkt. Eine deutlich höhere Reichweite von mehreren Zentimetern in gesundem Hirnparenchym wird durch druckgestützte Infusionen erreicht. Bei der „convection enhanced delivery“ werden ein oder mehrere Katheter stereotaktisch entweder in den Tumor oder in die Infiltrationszone gelegt, um dann über Mikropumpen druckgesteuert die infundierte Substanz im Tumor oder in der Infiltrationszone zu verteilen. Hierbei wird der physiologisch vorhandene, durch Liquorpulsationen gesteuerte Flüssigkeitsstrom im Extrazellulärraum des Hirnparenchyms, der bei Vorliegen eines Tumorödems deutlich verstärkt ist („bulk

flow“), anatomisch genutzt. Durch die Druckparameter der Mikroinfusion wird der „bulk flow“ verstärkt und vor allem gerichtet. Um eine adäquate Verteilung der Substanz in einem gegebenen (Tumor-)Volumen ohne signifikante Hirndrucksteigerung zu erreichen, sind üblicherweise Infusionszeiten von drei bis fünf Tagen erforderlich. Die CED wird aktuell vor allem zur lokalen Infusion von Chemotherapeutika (Paclitaxel) [8] oder Toxin-Fusionsproteinen in der Rezidivsituation ausschließlich im Rahmen klinischer Studien eingesetzt.

4. *Stereotaktische Implantation von Lichtleitern:* Dieses Verfahren wird bei der interstitiellen photodynamischen Therapie eingesetzt.

Radioimmuntherapie

Die Radioimmuntherapie (RIT) ist ein klassisches Beispiel für eine „targeted therapy“. Prinzip der RIT ist die Koppelung eines ionisierenden Strahlers an einen Antikörper gegen ein tumorspezifisches Antigen. Ein derartiges Epitop zur Behandlung maligner Gliome bietet Tenascin C, ein Glykoprotein der Extrazellulärmatrix, welches im physiologischen Hirnparenchym nicht nachzuweisen ist, jedoch von malignen Gliomzellen exprimiert und auch sezerniert wird. Aus einer Zusammenarbeit der Nuklearmedizinischen Klinik mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität München wurde aus einem bindenden Antikörperfragment gegen Tenascin C und ¹²⁵Iod ein Kombinationsmolekül hergestellt, dessen Distribution nach lokaler Gabe im orthotopen Tiermodell untersucht wurde [3]. Für klinische Studien wurde folgendes Design entwickelt: Nach Resektion der soliden Tumoranteile maligner Gliome wird ein Ommaya-Reservoir implantiert. Die Tenascin-C-Expression des resezierten malignen Glioms wird immunhistochemisch untersucht. Drei Wochen nach Implantation erfolgt eine Dichtigkeitsprüfung des zu behandelnden Kompartiments, bei der durch Injektion eines radioaktiven Tracers in das Reservoir ein Austreten des Tracers aus der Resektionshöhle in den Liquorraum ausgeschlossen wird. Anschließend erfolgt die Gabe des Kombinationsmoleküls in das Re-

servoir (180–370 MBq). Diese lokale Gabe wird bis zu zweimal wiederholt. Das mittlere Überleben bei 24 derartig behandelten Patienten mit Glioblastomen war 17 Monate, das 5-Jahres-Überleben von 13 Patienten mit anaplastischen Astrozytomen lag bei 85 % [1]. Mittlerweile erfolgten Modifikationen des Moleküls im Sinne einer weiteren Verkleinerung des Tenascin-C-Antikörperfragmentes und eines Ersatzes des ¹²⁵Iod durch ¹⁸⁸Rhenium (vorwiegende Beta-Strahlung). Letzteres Molekül wird aktuell im Rahmen einer Phase-I-Studie untersucht.

Toxin-Antikörper-Fusionsproteine

Ein Beispiel für eine zielgerichtete Therapie mit lokaler Anwendung über „convection enhanced delivery“ bietet der Einsatz von Kombinations-toxinen. Hochpotente Toxine, wie die Exotoxine von *Pseudomonas aeruginosa* oder *Corynebacterium diphtheriae*, werden dabei an Liganden von Rezeptoren gekoppelt, welche für Gliomzellen (weitgehend) spezifisch sind. Derartig genutzte Rezeptoren sind EGFR, Tfr, IL-4R oder IL-13RII α .

Beispielsweise konnte bei Vorliegen eines malignen Glioms WHO-Grad \circ III und IV auf invadierenden Astrozytomzellen die Expression des humanen Interleukin-13-Rezeptors Iia (IL-13RIIa) nachgewiesen werden, der von physiologischen Zellen des Hirnparenchyms nicht exprimiert wird. Daraufhin wurde humanes Interleukin 13 mit den aktiven Domänen des Pseudomonas-Exotoxins A zu dem Kombinationsprotein IL-13-PE38QQR fusioniert. Nach entsprechender präklinischer Testung wurden mehrere therapeutische Paradigmen in Phase-I/II-Studien untersucht:

1. Die primäre Applikation in den Tumor über CED
2. Die primäre chirurgische Resektion des Tumors und anschließende Therapie der Infiltrationszone mit Cintredekin-Besudotox (IL-13-PE38QQR) über CED

Letzteres Paradigma erwies sich vom Effizienz- und Toxizitätsprofil als günstiger für eine Phase-III-Studie, welche in den Jahren 2004–2006 durchgeführt wurde (PRECISE-Studie). Dabei

wurde das oben genannte Studiendesign der Tumoresektion mit anschließender Behandlung des umgebenden Hirngewebes mit ein bis vier Kathetern mit der chirurgischen Resektion, gefolgt von der Implantation von Gliadel® wafern, an circa 300 Patienten mit rezidiviertem Glioblastom verglichen. Nach vorläufigen Ergebnissen vom Dezember 2006 betrug das mittlere Überleben der mit Cintredekin-Besudotox behandelten Patienten 36,4 Wochen, das der Patienten im Kontrollarm (Gliadel®) jedoch 35,6 Wochen. Damit ist das primäre Studienziel, die Verbesserung der Überlebenszeit um 50 % im Vergleich zur Kontrollgruppe, nicht erreicht worden. Die derzeit durchgeführten Subgruppenanalysen stehen noch aus.

Ein sehr ähnlicher Therapieansatz basiert auf dem Nachweis des Transferrin-Rezeptors (TfR) auf Gliomzellen. Bei Fehlen der Transferrin-Rezeptor-Expression durch physiologische Zellen des Hirnparenchyms wurde ein Fusionstoxin aus humanem Transferrin und dem Diphtherie-Toxin kreiert. Nach der jüngst erfolgten Zwischenauswertung konnte jedoch durch CED dieses Toxins ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil erreicht werden.

Weitere Kombinationstoxine, die in Phase-I- und -II-Studien getestet wurden, beinhalten Liganden für die „targets“ IL-4-Rezeptor (Fusionstoxin IL-4PE) und den „epidermal growth factor receptor“ (Fusionstoxin TP38). Die Effektivitäts- und Toxizitätsdaten dieser letztgenannten Toxine rechtfertigen bislang jedoch noch keine Phase-III-Studien.

Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT) benutzt einen Stoffwechselmechanismus als therapeutisches Ziel, welcher im Gehirn als tumorspezifisch erachtet werden kann. 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) ist ein körpereigenes Substrat der Porphyrinbiosynthese und als Aminosäure selbst nicht fluoreszierend. Malignome setzen mehr oder minder selektiv 5-ALA zu fluoreszierenden Porphyrinen, vor allem Protoporphyrin IX, um. Protoporphyrin IX ist ein Intermediärprodukt der Hämbiosynthese, dessen Chelatierung

mit Eisen in der Hämbiosynthese den Blutfarbstoff Häm ergibt. Seine chemische Struktur bedingt eine intensive Rotfluoreszenz mit Emissionsmaxima bei 635 nm und 704 nm mit einem Absorptionsmaximum bei circa 400 nm. Auch maligne Gliomzellen sind in der Lage, selektiv exogen zugeführtes 5-ALA in fluoreszierendes Protoporphyrin IX umzusetzen und zu akkumulieren. Wie andere Porphyrine wirkt Protoporphyrin IX, neben seinen Fluoreszenzeigenschaften, auch als Photosensibilisator. Da sich nach Gabe von 5-ALA der photosensibilisierende Metabolit Protoporphyrin IX selektiv im Tumorgewebe anreichert, bietet sich eine Phototherapie von infiltrierenden Tumorzellen oder solidem Restgliomgewebe als Therapieoption an. Im Unterschied zu Hämatoporphyrinderivaten, welche eine offenbar unspezifische Anreicherung in mehreren physiologischen Zellsystemen zeigen und z. B. eine lang anhaltende Photosensibilisierung der Haut bewirken, reichert sich Protoporphyrin IX beim Menschen ausschließlich im malignen Gliomgewebe, dabei auch in infiltrierenden Zellen an. Mit 5-ALA sind neurotoxische Wirkungen einer lokalen Phototherapie, insbesondere durch synergistische Verstärkung der Toxizität von Strahlen- oder Chemotherapie, nicht wahrscheinlich. Aus diesem Grund wären von einer Phototherapie mit 5-ALA als adjuvante Behandlung nach Resektion maligner Gliome wesentliche Vorteile zu erwarten.

Tierexperimentell konnte in einem C6-Gliomzellmodell eine spezifische, tumortoxische Wirkung der PDT mit einer Lichtdosis von 100 J/cm² eines Ar+-gepumpten Farbstofflasers (635 nm, 100 mW/cm²) nachgewiesen werden. Erste klinische Erfahrungen an zehn Patienten mit Glioblastomrezidiven [1] ergab ein vollständiges Ansprechen bei 7/10 Patienten, ein partielles Ansprechen bei 3/10 Patienten bei Tumorumfängen zwischen 2,1 cm³ und 10,2 cm³. Das mediane Überleben in dieser Serie betrug 15 Monate.

Aufgrund dieser Erfahrungen wurde eine bizen-trische Phase-II-Studie initiiert, in der die Effizienz der interstitiellen PDT an Patienten mit zirkumskripten GBM-Rezidiven untersucht wird.

Lokale Chemotherapie

Entsprechend den oben genannten Prinzipien zur Durchführung einer lokalen Therapie wurden bislang zwei Möglichkeiten für die Anwendung lokaler Chemotherapie durchgeführt. Das klassische Chemotherapeutikum BCNU (Carmustin) wurde in Biopolymere eingebettet, welche in feuchter Umgebung über einen Zeitraum von circa drei bis fünf Wochen abbaubar sind und das BCNU somit verzögert freisetzen. Die Implantation dieser Carmustin wafers (Gliadel Implantat®) in die Resektionshöhle zeigte in einer Phase-III-Studie im Vergleich zur Implantation von Placebo-wafers einen signifikanten medianen Überlebensvorteil von 13,9 Monaten versus 10,6 Monaten bei Patienten mit malignen Gliomen (WHO-Grad III und IV) [9]. Da in der Gruppe der Patienten mit Glioblastomen jedoch kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden konnte, wird diese Studie im Allgemeinen kritisch betrachtet.

Eine andere Möglichkeit zur lokalen Applikation klassischer Chemotherapeutika ist die CED. Hierbei ist durch direkte Infusion des Therapeutikums in den Tumor keine vorherige offene Resektion erforderlich; der einzige operative Eingriff ist die stereotaktische Implantation von ein bis zwei Kathetern. In Israel wie an der Neurochirurgischen Klinik der LMU München wurden bislang Erfahrungen mit der intratumoralen Infusion von Paclitaxel (Taxol®) bei Patienten mit Glioblastom-Rezidiven gesammelt. Dabei erwies sich Paclitaxel als hochpotentes Agens gegen Glioblastome, die Ansprechrate liegt bei nahezu 100 %. In den angewandten Dosen zeigten sich jedoch auch neurologische Nebenwirkungen, die als Folge des temporär induzierten Hirnödems, zu Teilen aber auch als direkte Toxizität von Paclitaxel auf umgebendes Hirngewebe interpretiert werden müssen. Durch Dosismodifikation konnte hierbei ein deutlich günstigeres Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil erreicht werden [8].

Literatur

- 1 Beck TJ, Kreth FW, Beyer W, Mehrkens JH, Obermeier A, Stepp H, Stummer W, Baumgartner R (2007) Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX. *Lasers Surg Med* 39: 386–393
- 2 Goetz C, Riva P, Poepperl G, Gildehaus FJ, Hischa A, Tatsch K, Reulen HJ (2003) Locoregional radioimmunotherapy in selected patients with malignant glioma: experiences, side effects and survival times. *J Neurooncol* 62(3): 321–328
- 3 Goetz CM, Rachinger W, Decker M, Gildehaus FJ, Stocker S, Jung G, Tatsch K, Tonn JC, Reulen HJ (2005) Distribution of labelled anti-tenascin antibodies and fragments after injection into intact or partly resected C6-gliomas in rats. *Cancer Immunol Immunother* 54(4): 337–344
- 4 Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V, Faist M, Scheremet R, Rossner R, Volk B, Ostertag CB (1999) The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 86: 2117–2123
- 5 Poepperl G, Goldbrunner R, Gildehaus FJ, Kreth FW, Tanner P, Holtmannspotter M, Tonn JC, Tatsch K (2005) O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of convection-enhanced delivery of paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 1018–1025
- 6 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, ALA-Glioma Study Group (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7: 392–401
- 7 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 (10): 987–996
- 8 Tanner P, Kreth FW, Holtmannspotter M, Tonn JC, Goldbrunner R (2007) Effects of drug efflux on convection-enhanced paclitaxel delivery to malignant gliomas. *Neurosurgery*; in press
- 9 Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J, Ram Z (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neurooncol* 5: 79–88

Symptomatische Therapien

B. Feddersen, S. Grau, C. Schankin, S. Kreth, P. Winkler, S. Noachtar, A. Straube

Tumoren des ZNS führen einerseits zu spezifischen fokalen neurologischen Ausfällen, die in der Lokalisation und Art der Raumforderung begründet sind, andererseits kann es zu einer Reihe von unspezifischeren und weniger von der Lokalisation des Tumors begründeten Symptomen kommen. So sind Kopfschmerzen, erhöhter Hirndruck und epileptische Anfälle häufig die ersten Anzeichen für einen ZNS-Tumor, die zu einer entsprechenden Diagnostik führen. Da diese eine spezifische Therapie erfordern, die unabhängig von der jeweiligen Tumorthherapie ist, soll im Folgenden auf die Therapie von Kopfschmerzen, erhöhtem intrakraniellen Druck und epileptischen Anfällen eingegangen werden.

Therapie von Kopfschmerzen bei Tumoren des ZNS

Klinik Tumor-assoziiertes Kopfschmerz

Etwa 60 % aller Patienten mit einem Hirntumor berichten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über Kopfschmerzen, wobei nur bei 2 % der Kopfschmerz das einzige klinische Zeichen ist [20]. Eine gewisse Ausnahme stellen dabei die Hypophysentumoren dar, bei denen es in etwa 40–80 % der Fälle zu Kopfschmerzen kommt, die häufig das einzige Symptom des Tumors sind [1, 12]. Alle anderen Patienten haben darüber hinaus gehende Zeichen, wie epileptische Anfälle, Lähmungen, sensible Defizite oder neuropsychologische Auffälligkeiten. Der Charakter der Kopfschmerzen ist am häufigsten dumpf drückend (in 59 % der Kopfschmerzfälle) und nur selten pulsierend. Die Intensität ist in der Mehr-

zahl mittelstark und relativ unverändert in der letzten Zeit. Nur bei etwa 30 % kommt es in der Zeit vor der Diagnosestellung zu einer Zunahme der Schmerzen. Der Kopfschmerz ist bei der Hälfte der Patienten bilateral und bei der anderen einseitig. Nur bei infratentorieller Lokalisation ist der Kopfschmerz häufiger okzipital lokalisiert. Bei Kopfschmerzen, assoziiert mit einem Hypophysentumor, kommt es ungewöhnlich häufig zu Kopfschmerzen, die symptomatischen SUNCT-Syndromen oder einem symptomatischen Clusterkopfschmerz entsprechen und ausgeprägte autonome Zeichen (Lakrimation, Augenrötung, Kongestion) zeigen, was mit der Nähe zum Sinus cavernosus erklärt wird [12]. Für Patienten mit bekannter Krebserkrankung stellen das neue Auftreten von bilateralen frontalen Kopfschmerzen, einseitig betont und mit pulsierendem Charakter sowie mittelstarker Intensität, ein klinisches Hinweis für das Vorliegen einer Hirnmetastase dar [2].

Risikofaktoren für die Entwicklung von Tumor-assoziiertem Kopfschmerz ist die individuelle Anamnese mit vorbestehenden primären Kopfschmerzen, die Histologie des Tumors mit häufigen Kopfschmerzen bei Meningeomen und großem perifokalen Ödem sowie negativ korreliert ist die gleichzeitige Behandlung mit einem Beta-blocker [20].

Klinik Behandlungs-assoziiertes Kopfschmerz

Selten kann es Jahre nach einer Radiatio eines Hirntumors zu prolongierten reversiblen Migräneattacken mit Aura kommen, wobei die Aurasymptomatik dem Bestrahlungsgebiet zu-

geordnet werden kann (SMART = Stroke-like migraine attacks after radiation therapy). Typischerweise besteht ein attackenartiger migräneartiger Kopfschmerz [16]. Die gebräuchlichen Chemotherapien (Temozolomid, PCV, ACNU etc.) sind nicht vermehrt mit Kopfschmerzen assoziiert. Tamoxifen als experimentell eingesetzte Substanz bei primären ZNS-Tumoren kann Kopfschmerzen verursachen.

Therapie

Generell führt eine antiödematöse Therapie mit Kortison auch häufig zu einer Besserung der Kopfschmerzen, wobei Kortison auch einen positiven Effekt auf Migräne-Kopfschmerzen zeigt. Ansonsten führen meist Analgetika wie Paracetamol, NSAR bzw. Metamizol zu einer ausreichenden Kontrolle der Kopfschmerzen. Bei Hirndruck kann neben einer anti-ödematösen Therapie mit Kortison und/oder Weihrauch auch das NSAR Indomethazin eingesetzt werden, welches über einen direkt vasokonstriktorischen Mechanismus der Arteriolen zu einer Reduktion des Hirndruckes führt [19]. Es gibt einzelne Hinweise darauf, dass Attacken mit einem pulsierenden Kopfschmerz, wie er besonders häufig nach epileptischen Anfällen im Rahmen der Tumorerkrankung zu beobachten ist, auch auf Triptane ansprechen (z. B. 10 mg Rizatriptan, 2,5 mg Frovatriptan oder 12,5 mg Almotriptan usw.) [7]. Darüber hinaus scheinen Beta-Blocker auch bei Hirntumor-assoziierten Kopfschmerzen protektiv zu wirken [20].

Praktisches Vorgehen:

1. Primär Versuch mit Analgetika, wie 500–1000 mg Paracetamol bis zu $4 \times$ tgl.; alternativ: $4 \times$ 500–1000 mg Metamizol
2. Antiödematöse Therapie mit Kortison (8–24 mg Dexamethason) oder Weihrauch ($3 \times$ 800–1200 mg), gegebenenfalls zusätzlich Indomethacin ($2 \times$ 25–100 mg tgl.)
3. Vereinzelt sinnvoll: Triptane (z. B. 10 mg Rizatriptan oder 2,5 mg Frovatriptan usw.) bei migräneartigen Kopfschmerzen, insbesondere bei postiktalen Kopfschmerzen; Indometha-

cin ($2 \times$ 25–100 mg), führt auch zu einer Reduktion des intrakraniellen Druckes, bei Kopfschmerzen, die auf dem Boden einer Läsion im Bereich des Sinus cavernosus bestehen; Somatostatin-Analoga, nur bei Hypophysentumoren

Therapie von erhöhtem Hirndruck bei Tumoren des ZNS

Mechanismen tumorbedingter Hirndrucksteigerungen

Der menschliche Schädel ist eine starre Struktur, seine Inhalte – Hirnparenchym, Blut und Liquor cerebrospinalis – sind nicht komprimierbar. Entsprechend der bereits im 19. Jahrhundert formulierten Monroe-Kellie-Doktrin wird zur Konstanzhaltung des intrakraniellen Druckes – „intracranial pressure“ (ICP) – jede Volumenänderung einer der beteiligten Komponenten kompensatorisch mit einer entgegen gesetzten Änderung einer oder beider anderer beantwortet. Unter physiologischen Bedingungen beträgt der intrakranielle Druck, gemessen auf dem Level der Foramina Monroi 0–10 mm Hg bzw. 0–140 mm Liquorsäule; kurzzeitige Druckerhöhungen können auch beim Gesunden vorkommen (z. B. beim Niesen, Husten etc.). Eine tumorbedingte Hirndrucksteigerung kann entstehen durch:

- Expandierende Tumormasse
- Ein perifokales Tumorödem
- Liquorzirkulations- und -resorptionsstörungen
 - a) Durch Obstruktion oder Kompression der Liquorräume kann die Liquorpassage erschwert oder unterbrochen werden mit der Folge eines Hydrocephalus occlusivus.
 - b) Durch Sezernierung von Proteinen [3] mit der Folge eines Hydrocephalus malresorptivus.

Eine reaktiv verminderte Liquorproduktion sowie die Ausnutzung intrakranieller Reserveräume (z. B. Liquorräume) verhindert zunächst einen dramatischen Druckanstieg. Ab einem gewissen intrakraniellen Volumenzuwachs steigt der ICP jedoch exponentiell an: selbst geringe

weitere Volumensteigerungen ziehen dann massive Druckerhöhungen mit entsprechender klinischer Symptomatik nach sich.

Neben einer direkten Gewebeschädigung durch Kompression beeinträchtigt ein Anstieg des ICP hauptsächlich den zerebralen Blutfluss – „cerebral blood flow“ (CBF) – in linearer Abhängigkeit. Auswirkungen eines ICP-Anstiegs auf den CBF können in begrenztem Ausmaß durch Regulationsmechanismen des zerebralen Gefäßwiderstandes ausgeglichen werden:

- Durch eine myogene Regulation im Sinne einer Tonusanpassung, abhängig vom zerebralen Perfusionsdruck
- Durch Chemoregulation, wobei die Gefäßweite durch den umgebenden pH-Wert und den arteriellen pCO_2 beeinflusst wird.

Kann ein ausreichender zerebraler Blutfluss nicht mehr gewährleistet werden, führt eine intrakranielle Drucksteigerung zu zerebraler Minderperfusion und damit zu ischämischen Schäden.

Pathophysiologie des Hirnödems

Grundsätzlich ist die Ausprägung des perifokalen Hirnödems in der Umgebung intrakranieller Tumoren in Abhängigkeit von deren histopathologischer Klassifizierung und Malignitätsgrad unterschiedlich. Maligne Tumoren zeigen häufiger ein perifokales Ödem als benigne Läsionen; aber auch bei gleicher Histopathologie kann die Ausprägung des Ödems völlig unterschiedlich sein. Ein raumforderndes Ödem trägt jedoch stets entscheidend zur Symptomatik eines erhöhten intrakraniellen Druckes bei. Pathophysiologisch unterscheidet man zwei Entitäten: ein im Extrazellulärraum lokalisiertes *vasogenes* und ein intrazelluläres *zytotoxisches* Ödem.

Vasogenes Hirnödem

Die Ursache des vasogenen Ödems ist eine Störung der Blut-Hirn- und Blut-Tumor-Schranke, die durch Veränderungen der Zell-Zell-Verbindungen des Kapillarendothels entsteht. Als Folge kann ein proteinreiches Plasmafiltrat aus dem Intravasalraum ins zerebrale Parenchym austre-

ten, das neben seinem raumfordernden Effekt auch die Schrankenstörung verstärkende Mediatoren enthält [24]. Die Rolle der Tumorzellen selbst bei der Ausbildung eines Ödems ist teils noch ungeklärt: Botenstoffe, die von Tumorzellen sezerniert werden und eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke begünstigen, wurden *in vitro* untersucht; es ist jedoch nicht vollständig bekannt, wie sie *in vivo* interagieren [5, 15].

Zytotoxisches Hirnödem

Bei der Entstehung eines zytotoxischen Ödems, welches sich morphologisch als Translokation von Flüssigkeit vom Extra- in den Intrazellulärraum darstellt, handelt es sich um einen komplexen Vorgang multifaktorieller Genese, welcher letztlich in einer osmotischen Schwellung der Zellen resultiert mit der folgenden Depolarisation von Nervenzellen und somit einer Öffnung von Kalziumkanälen. Durch eine Kaskade von intrazellulären Reaktionen kommt es zur Bildung freier Radikale, zur Freisetzung freier Fettsäuren und zur Initiierung von Apoptose-Mechanismen. Auch die intrazelluläre pH-Regulation wird durch diese Mechanismen beeinflusst, woraus eine Gewebsazidose resultiert. Diese Kaskade zellschädigender Mechanismen führt zum zytotoxischen Hirnödem.

In der Umgebung von Tumoren steht die Schrankenstörung mit Bildung eines vasogenen Ödems im Vordergrund, wohingegen bei Ischämie und Schädel-Hirn-Trauma primär ein zytotoxisches Hirnödem vorliegt. Die Übergänge sind jedoch fließend: Aufgrund venöser Stauungen durch das vasogene Ödem oder durch Komprimierung des Blutflusses durch Tumorwachstum können sich ischämische Areale ausbilden, die ein zusätzliches zytotoxisches Ödem zur Folge haben.

Klinik der intrakraniellen Drucksteigerung bei Tumoren

Intrakranielle Druckerhöhung spiegelt sich klinisch in einer Symptomatik aus morgendlich verstärkten Kopfschmerzen mit Übelkeit, Erbrechen sowie im weiteren Verlauf in neurologischer Herdsymptomatik und einer deutlichen

Vigilanzminderung wider. Dieser kann auch eine auffällige psychomotorische Unruhe mit z. T. produktiv psychotischen Symptomen vorangehen (sogenannte Druckunruhe). Eine Stauungspapille tritt nicht notwendig oder nur mit zeitlicher Latenz auf und kann somit nicht als Ausschlusskriterium eines erhöhten intrakraniellen Druckes gewertet werden. Bei Kindern findet man eher unspezifische Symptome wie Inappetenz, Entwicklungsstörungen, Trink- und Essschwäche; Liquorzirkulationsstörungen gehen häufig mit abnormen Schädelformen und/oder vorgewölbten Fontanellen einher.

Raumforderungen in der hinteren Schädelgrube können klinisch besonders dramatisch verlaufen: In dem anatomisch durch Tentorium und hintere Schädelbasis eng abgegrenzten Raum führen Raumforderungen schnell zu einer Kompression von Hirnstammstrukturen und somit zu einer vital bedrohlichen Situation. An Herdsymptomen finden sich zerebelläre Ausfallerscheinungen oder Hirnnervenfunktionsstörungen, die Einengung des vierten Ventrikels führt rasch zu einer hydrozephalen Symptomatik. Bei Kindern ist die Kopfschiefhaltung ein frühes klinisches Zeichen, wobei es sich um einen Kompensationsmechanismus einer vermuteten Meningealreizung am Foramen magnum handelt.

Im Extremfall führt eine intrakranielle Raumforderung wie jede andere intrakranielle Druckerhöhung zu einer sogenannten Einklemmung. Die unterschiedlichen Herniationstypen und ihre klinische Symptomatik sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Therapeutische Maßnahmen bei tumorassoziiertes, intrazerebraler Drucksteigerung

Die Maßnahmen bei Hirndrucksteigerungen durch Tumoren orientieren sich an der Möglichkeit zur kausalen Therapie: Eine dauerhafte Normalisierung der intrazerebralen Druckverhältnisse kann meist nur durch Operation, gegebenenfalls Liquorableitung, Radiochirurgie, Radiotherapie und/oder Chemotherapie erreicht werden. Somit haben die restlichen Maßnahmen supportiven Charakter bzw. dienen der zeitlichen Überbrückung bis zur Operation und der

klinischen Stabilisierung des Patienten prä- und postoperativ.

Eine moderate Oberkörpererelevation von 20–30° bewirkt durch die Verbesserung des venösen Abflusses häufig einen lebensrettenden Abfall des ICP. Zu starkes Aufsetzen des Patienten birgt jedoch die Gefahr einer reduzierten Gewebsoxygenierung bei zu geringer arterieller Gewebsperfusion.

Im klinischen Management von Patienten mit intrazerebralen Tumoren, die mit oder ohne Hirndrucksymptomatik zur Behandlung kommen, ist die Gabe von Dexamethason eine sehr wirksame therapeutische Sofortmaßnahme. Sie dient der Prophylaxe bzw. der akuten Behandlung eines erhöhten intrakraniellen Druckes durch ein tumorbedingtes Ödem und ist in ihren Wirkmechanismen nicht hinreichend verstanden. Auf zellulärer Ebene findet man eine Abdichtung der Blut-Tumor-Schranke mit einer konsekutiv verringerten Extravasation von Plasmaproteinen sowie eine Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses [11, 14]. Im klinischen Alltag werden, auf Erfahrungswerten beruhend, Mengen von 4–8 mg Dexamethason alle sechs bis acht Stunden appliziert; valide Daten diesbezüglich sind nicht bekannt. Bei klinischen und/oder radiologischen Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes kann durch Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) der ICP überwacht und bei Drucksteigerungen über 20–25 mmHg eine Senkung mittels Liquordrainage erreicht werden.

Bewusstseinsstörungen mit GCS (Glasgow-Coma-Scale)-Werten ≤ 8 erfordern die Intubation und kontrollierte Beatmung des Patienten. Spätestens dann ist ein invasives ICP-Monitoring unabdingbar, um den klinischen Verlauf zu beurteilen, weitere hirndrucksenkende Maßnahmen zu initiieren und einen ausreichenden zerebralen Perfusionsdruck von > 70 mmHg aufrecht erhalten zu können. Neben einer tiefen Analgosedierung kann eine ICP-Senkung erreicht werden durch:

Gabe von Osmotherapeutika (meist Mannitol, aber auch hypertone NaCl und Sorbit) [4, 17, 18], die durch Zunahme der Plasmaosmolarität eine Umverteilung von extrazellulärem Wasser in den Intravasalraum induzieren und somit anti-

ödematös wirken und durch Verringerung der Blutviskosität [13] zu einer Vasokonstriktion und Senkung des intrakraniellen Druckes führen. Die Gabe von 0,25–1,0 g/kg KG Mannitol führt bei etwa 90 % der Patienten zu einer ICP-Senkung innerhalb von fünf bis zehn Minuten und hält etwa drei bis vier Stunden an. Aufgrund der Gefahr einer Nierenfunktionseinschränkung und einer Kreislaufüberlastung sollte eine Tagesdosis von 4 g/kg KG bzw. eine Plasmaosmolarität von 320 mOsm nicht überschritten werden. An Orten gestörter Blut-Hirn-Schranke ist mit einem Übertritt der Substanz ins Interstitium zu rechnen, woraus ein gegenteiliger Effekt auf das Ödem (Rebound-Phänomen) resultieren kann [10].

Moderate Hyperventilation (PaCO_2 30–35 mm Hg), die auf der CO_2 -Reagibilität der Hirngefäße beruht. Eine Hyperventilation kann den ICP

durch hypokapnische Vasokonstriktion und Reduktion des zerebralen Blutvolumens absenken und eine Verbesserung der Perfusion ischämischer Areale durch Umverteilung des CBF aus gesunden Gefäßprovinzen erreichen. Eine Hyperventilation < 25 mmHg gefährdet den Patienten durch Verstärkung der vorbestehenden Ischämie durch zu ausgeprägte Vasokonstriktion und sollte vermieden werden.

Prä-, peri- und postoperativ sollte zusätzlich auf die Einhaltung basistherapeutischer Maßgaben geachtet werden: Normovolämie, Normoglykämie (Glukose i. S. 100–120 mg/dl), Normothermie, Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdruckes (gegebenenfalls Katecholamingabe) sowie optimale Lagerung (Oberkörpererelevation 20–30°, keine Einschränkung des venösen Rückstromes).

Table 1. Zerebrale Einklemmungsformen.

Herniationstyp	Lokalisation der Raumforderung	Anatomische Veränderungen	Klinische Symptomatik	Radiologische Zeichen im CCT
Subfalcine Hernie	Frontal und parietal	Verschiebung mittelliniennaher Strukturen unter der Falx zur Gegenseite	Selten symptomatisch, gegebenenfalls Blasenstörung, Parese der kontralateralen unteren Extremität	Seitendifferente Gyrierung, Gewebsverschiebung zur Gegenseite, Asymmetrie des Ventrikelsystems
Laterale tentorielle (uncale) Hernie	Temporal und frontal	Verlagerung des Uncus durch Hiatus tentorii mit Kompression des Hirnnerven III, PCA, Formatio reticularis, Crus cerebri	Störung des Hirnnerven III zunächst mit Mydriasis, Bewusstseinsstrübung, gegebenenfalls homonyme Hemianopsie, Hemiparese	Verschiebung des Uncus des Temporalappens nach medial und kaudal in die basalen Schichten
Zentrale tentorielle Hernie	Mittelliniennah, diffuse supratentorielle Schwellung	Kaudalverlagerung Mittel- und Zwischenhirn, Zug am Hypophysenstiel, Druck auf Colliculus superior	Vertikale Blickparese, Bewusstseinsminderung, gegebenenfalls Diabetes insipidus	Einengung Cisterna perimesencephalica und ambiens
Tonsilläre Hernie	Infratentoriell	Ein- oder beidseitige Tonsillenverschiebung nach kaudal mit Hirnstammkompression, Kompression 4. Ventrikel	Nackensteife, Hirnnervenausfälle, Zerebellärsymptome, im Extremfall vegetative Entgleisungen, bei Kindern Schiefhals	Einengung Zisterna magna, Eintritt der Tonsillen in das Foramen magnum

Epilepsitherapie bei Tumoren des ZNS

Einführung

Epileptische Anfälle treten bei circa 35–50 % der Patienten mit hirneigenen Tumoren auf und stellen häufig ein Erstsymptom der Erkrankung dar [21]. Anfälle können durch den Tumor bzw. das peritumorale Ödem als akute und chronische Bestrahlungsfolge und durch die Raumforderung bedingten erhöhten Hirndruck ausgelöst werden. Die Inzidenz der tumorassoziierten Epilepsie liegt zwischen 20 % und 80 %. Niedergradige Gliome sind eher epileptogen als Gliome höherer Malignität [23]. Unter den benignen Tumoren neigen vor allem die Meningeome zur Auslösung epileptischer Anfälle, sodass Meningeompatienten in bis zu 91 % der Fälle (je nach Lokalisation) durch epileptische Anfälle zur Diagnostik kommen [25]. Besonders epileptogen sind Tumoren, die mesiotemporale und zentrale Regionen betreffen. Weitere fördernde Umstände für die Entstehung von Anfällen sind das abrupte Absetzen von Antiepileptika, die Progredienz des Tumors oder eine Veränderung der Pharmakokinetik durch die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten (z. B. Abfall der Serumkonzentration von Antiepileptika durch Enzyminduktion von Chemotherapeutika). Andererseits können enzyminduzierende Antiepileptika die Wirksamkeit der Chemotherapie herabsetzen [22].

Therapiestrategien

Indikationen zur antiepileptischen Therapie

Durch Hirntumoren verursachte Epilepsien weisen eine hohe Rezidivrate auf, weshalb eine antiepileptische Behandlung angezeigt ist. Die Behandlung der Grunderkrankung durch Tumorsektion kann sich günstig auf die Anfallshäufigkeit auswirken, bei einer vollständigen Läsionektomie können bis zu 90 % der Patienten anfallsfrei werden [26]. Um postoperative Anfallsfreiheit zu erreichen, kann präoperativ ein Video-EEG-Monitoring zur Eingrenzung der Anfallsursprungszone sinnvoll sein, wenn eine vollständige Tumorsektion angestrebt wird. Eine prophylaktische antiepileptische Be-

handlung von Patienten mit Hirntumoren ist hingegen häufiger Praxis nicht indiziert [9].

Substanzwahl

Die Substanzwahl erfolgt nach klinischer Situation (Begleiterkrankungen, zusätzliche Chemotherapie) und Dringlichkeit.

Akute Behandlung:

Bei initial bereits häufigen Anfällen muss ein rascher Anfallsschutz angestrebt werden und es werden Benzodiazepine und Phenytoin oral oder intravenös gewählt. Phenytoin bietet die Möglichkeit einer raschen oralen oder intravenösen Aufsättigung. Die nicht-lineare Kinetik der Substanz im oberen therapeutischen Bereich erfordert spezielle Umsicht. Die Dosen liegen unter Umständen wesentlich höher, wenn zusätzlich Enzyminduktoren eingenommen werden. Benzodiazepine erfordern keine Aufsättigung und die Behandlung kann mit der Erhaltungsdosis begonnen werden. Clobazam (3–4 × 10 mg) als orale Medikation bzw. Lorazepam (bis zu 8 mg) oral oder intravenös wird zur Behandlung akuter Situationen und des Status epilepticus der Vorzug gegeben. Diese Substanzen eignen sich in der Regel zur kurzzeitigen, maximal mehrwöchigen Behandlung, da häufig Wirkungsverluste und Nebenwirkungen in Form von Sedierung auftreten. Benzodiazepine müssen im Verlauf (nach mehreren Tagen) stufenweise ausgeschlichen werden, da es sonst zu Entzugssymptomen kommen kann.

Chronische Behandlung:

Tumorinduzierte Epilepsien sind fokale Epilepsien, bei denen Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramaten, Levetiracetam und Gabapentin die Mittel der ersten Wahl für eine langfristige Behandlung darstellen. Carbamazepin und Valproat sind ebenfalls Mittel der ersten Wahl, können jedoch zu Interaktionen mit Chemotherapeutika führen. Wenn eine Monotherapie mit einem dieser Mittel nicht erfolgreich ist, sollte nach schrittweiser Umstellung eine Monotherapie mit einem anderen Mittel der ersten Wahl eingeleitet werden. Wenn diese Mittel nicht ausreichend helfen, wird man auch als Add-On-Therapie auf Substanzen wie Pregabalin, Zonisamid oder Ti-

Tabelle 2. Pharmakologische Charakteristika und Interaktionen von Antiepileptika.

Substanz	Indikation	Handelsname	Tagesherapie- kosten	Tagesdosis Erwachsene (mg)	Tagesdosis Kinder (mg/kg)	Plasma- konzentration (µg/ml)
Carbamazepin (CBZ)	Fokal	Tegretal® CBZ Generika	0,56 € 0,42 €	400–2000	20–25	3–12
Oxcarbazepin (OXC)	Fokal	Trileptal® OXC Generika	2,19 € 2,19 €	1200–3600	25–35	7,5–20
Valproinsäure (VPA)	Fokal / Generalisiert	Orfiril® long VPA Generika	0,69 € 0,52 €	900–3000	20–30	30–120
Phenytoin (PHT)	Fokal / Generalisiert	Zentropil® PHY Generika	0,17 € 0,17 €	200–500	5–7	5–25
Phenobarbital (PB)	Fokal / Generalisiert	Luminaletten Luminal®	2,09 € 0,38 €	100–200	4–6	10–40
Lamotrigin (LTG)	Fokal / Generalisiert	Lamictal® LTG Generika	4,37 € 1,24 € bis 1,88 €	Mono 200–400 + Enzym- induktion 400–800 + Valproat 100–200	1–15 + VPA 1–5	2–14

Verteilung auf Tagesdosen	Aufdosierung (Erwachsene)	Enzym-induktion	Nebenwirkungen	Auswirkung auf Serumkonzentration anderer Antikonvulsiva
2 retard 3–4 unret.	Beginn: 200 mg/Tag, dann alle 3–5 Tage um 200 mg erhöhen	Ja	Exantheme, Leukozytopenie, Müdigkeit, Schwindel, Sehstörungen, Reiz- und Herzrhythmusstörungen, Hyponatriämie, Immunglobulinmangel, Kopfschmerzen, Obstipation, Haar ausfall, Übelkeit, teratogen: Neuralrohrdefekte	Phenytoin ↓ Valproinsäure ↓ Lamotrigin ↓ Topiramate ↓ Tiagabin ↓
2–3	Beginn: 300 mg/Tag, dann pro Tag um 300 mg erhöhen, wenn schon enzyminduziert, sonst 300 mg/Woche erhöhen	Schwach	Ähnlich CBZ, jedoch seltener und weniger ausgeprägt, Kreuzallergie CBZ → OXC circa 25%, Cave Hyponatriämie	Phenobarbital ↑ Phenytoin ↑
1–2 retard 3–4 unret.	Beginn 300 mg/Tag dann alle 3–5 Tage um 300 mg erhöhen	Nein Enzym-inhibierung	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme, Gerinnungsstörungen, Hepatopathie, Ödeme, Tremor, Enzephalopathie, Haarausfall, terat.: Neuralrohrdysplasie, Radiusaplasie	Phenobarbital ↓ Lamotrigin ↑ Carbamazepin ↓
1–3	Oral: 3 × 200 mg/Tag für 3 Tage, dann 2 × 150 mg/Tag i.v.: Bolus 250 mg (max 50 mg/min) dann bei Status GTKA bis Status sistiert (insgesamt 1,2–1,5 g)	Ja	AV-Block, Sinuatrialer Block, Osteopathie, Blutungsneigung, Anämie, Hyper-Dyskinesien, zerebelläre Dauerschäden, Gingivahyperplasie (~50%), Hypertrichose, Chloasma, Hirsutismus, Enzephalopathie, Lymphadenopathie, Ig-Mangel, Hyperglykämie	Carbamazepin ↓ Valproat ↓ Lamotrigin ↓ Phenobarbital ↑ Topiramate ↓ Tiagabin ↓
1–2	Beginn: 50–100 mg/Tag, dann um 50 mg/Woche erhöhen	Ja	Müdigkeit, Konzentrationschwäche, Osteopathie, erhöhte Blutungsneigung, depress. Syndrom, Erregbarkeitssteig., Dysphorie, Fibromatosen, Obstipation, Harnverhalt, Appetit, Gewicht ↓, Hypertension	Valproat ↓ Carbamazepin ↓ Lamotrigin ↓ Topiramate ↓ Tiagabin ↓
2–3	Beginn 25 mg/Tag, alle 2 Wochen um 25 mg ↑ bis 100 mg/Tag, dann um 50 mg alle 2 Wochen ↑ + VPA 12,5 mg/Tag, alle 2 Wochen um 12,5 mg ↑ + Enzymindukt. 50 mg alle 2 Wochen ↑	Nein	Tox.-allerg. Haut- und Schleimhautreaktionen (Lyell-Syndrom), abhängig von Aufdosierungsgeschwindigkeit, Sehstrg, Müdigkeit, Schwindel, Reizbarkeit, bei „Kombipille“ LTG bis zu 50% ?, bei Minipille keine sichere Kontrazeption	Carbamazepin ↑ Valproinsäure ↑

Tabelle 2. Pharmakologische Charakteristika und Interaktionen von Antiepileptika. (Fortsetzung)

Substanz	Indikation	Handelsname	Tagesherapie- kosten	Tagesdosis Erwachsene (mg)	Tagesdosis Kinder (mg/kg)	Plasma- konzentration (µg/ml)
Topiramamat (TPM)	Fokal / Generalisiert	Topamax®	5,17 €	50–100 + Enzymindukt. 200–400– (1000)	3–9	Nicht relevant
Levetiracetam (LEV)	Fokal / Generalisiert	Keppra®	6,41 €	1000–4000	20–40–(60)	Nicht relevant
Vigabatrin (VGB) Nur Add On	Fokal	Sabril®	2,00 €	1000–3000	50–100	Nicht relevant
Gabapentin (GBP)	Fokal	Neurontin® GBP Generika	2,29 € 1,63 €	1200–3600	10–60	Nicht relevant
Tiagabin (TGB) Nur Add On	Fokal	Gabitril®	4,40 €	30–70	0,25–1,5	Nicht relevant
Pregabalin (PGB) Nur Add On	Fokal	Lyrika®	1,62 €	150–600		Nicht relevant
Zonisamid (ZNS) Nur Add On	Fokal	Zonegran®	7,78 €	200–500		Nicht relevant

Verteilung auf Tagesdosen	Aufdosierung (Erwachsene)	Enzym-induktion	Nebenwirkungen	Auswirkung auf Serumkonzentration anderer Antikonvulsiva
2	Beginn: 2 × 25 mg/Tag, dann um 25 mg/Woche erhöhen	Schwach	Schwindel, Müdigkeit, Gewichtsverlust (exzessiv), Nierensteine, Denk- und Sprachstörungen, Psychosen, ab Dosen > 200 mg/Tag Wirkung der „Pille“ reduziert	Phenytoin ↑
2	Beginn: 500 mg/Tag, alle 1–2 Tage um 500 mg erhöhen	Nein	Müdigkeit (v. a. zu Beginn), Schwächegefühl, Schwindel, Stimmungsschwankungen, Depression, „Nervosität“, Aggressivität	Keine
2	Beginn: 500 mg/Tag, dann um 500 mg/Woche erhöhen	Nein	Irreversible Gesichtsfeldeinschränkungen (~30%), Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Diplopie, Provokation myoklonischer und GTK Anfälle, Psychotische Syndrome	Phenytoin ↓
3–4	Beginn: 300 mg/Tag, dann alle 1–3 Tage um 300 mg erhöhen	Nein	Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Ataxie	Keine
2–3	Beginn: 10 mg/Tag, dann alle 2–4 Tage um 5 mg erhöhen	Nein	Müdigkeit, Schwindel, „Nervosität“, Provokation non convuls. Status epilepticus	Keine
2	Beginn: 2 × 75 mg, dann um 2 × 75 mg/Woche erhöhen	Nein	Benommenheit, Stimmungsschwankungen, Libido?, Konzentrationsstörungen, Tremor, Dysarthrie, Diplopie, Koordinationsstörungen, Schwindel, Obstipation, Gewichtszunahme (häufig), Anorexie (selten)	keine
2	Beginn 2 × 25 mg/Tag 2. Woche 2 × 50 mg/Tag 3. Woche 2 × 100 mg/Tag 4. Woche 2 × 150 mg/Tag 5. Woche 2 × 200 mg/Tag 6. Woche 2 × 250 mg/Tag	Nein	Cave: Kombination mit TPM Gefahr Nierensteine, Anorexie, Agitiertheit, Reizbarkeit, Depression, Verwirrtheit, Ataxie, Schwindel, Gedächtnisstörungen, Schläfrigkeit, Diplopie, Überempfindlichkeit, Sprachstörungen, Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Fieber	Keine

agabin ausweichen. Das stark enzyminduzierende Phenobarbital ist in kleinen Dosen (< 150 mg pro Tag) auch eine Ausweichmöglichkeit (Cave: Sedierung) (siehe Tabelle 2).

Enzyminduktion, -inhibierung:

Enzyminduzierende Antiepileptika können zu insuffizienten Spiegeln von begleitenden Chemotherapeutika führen [22]. Andererseits können Chemotherapeutika auch die Blutspiegel von Antiepileptika erniedrigen und somit zu einem Wirkungsverlust beitragen. Keine oder nur eine geringe Enzyminduktion weisen auf: Oxcarbazepin, Valproat, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Gabapentin, Tiagabin, Pregabalin und Zonisamid. Valproat weist eine Enzyminhibierung auf, welche zu einer Erhöhung von begleitenden Chemotherapeutika führen kann. Engmaschiges Monitoring ist bei diesen Patienten notwendig.

Dosierung

Die Dosisfindung für eine langfristige Behandlung (siehe auch Tabelle 2) erfolgt individuell nach Wirksamkeit im Hinblick auf die Anfallsituation und Verträglichkeit. Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten: Zum einen wird ein maximaler Anfallsschutz erreicht durch Aufdosierung bis in den subtoxischen Bereich, wobei dann auf die zuletzt verträgliche Dosis reduziert wird. Eine andere Strategie besteht in der schrittweisen Aufdosierung bis zu Tagesdosen im unteren therapeutischen Bereich, welche bei jedem erneuten Anfall erhöht wird.

Sofern keine rasche Intervention erforderlich ist, erfolgt die Aufdosierung mit Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat oder Levetiracetam einschleichend per os (siehe Tabelle 2). Das Fließgleichgewicht ist in der Regel nach fünf Halbwertszeiten erreicht. Für die Dosisfindung spielen Serumspiegel zunächst keine Rolle. Sie besitzen allerdings einen Stellenwert zur Compliance-Kontrolle, Abschätzung von Interaktionen bei Polytherapie und Zuordnung von Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen

Alle Antiepileptika können bei Überdosierung oder zu rascher Aufdosierung zu Nebenwirkungen führen. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um zentral nervöse Effekte, wie Benommenheit, Müdigkeit, Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, psychomotorische Verlangsamung, Nervosität, Schwindel, Visusbeeinträchtigungen, Doppelbilder, Gangunsicherheit, Tremor, Nystagmus, Ataxie und depressive Verstimmung. Gastrointestinale Nebenwirkungen umfassen öfter Übelkeit und Erbrechen. Die typischen Nebenwirkungen der verschiedenen Antiepileptika sind in Tabelle 2 aufgeführt. Selten treten idiosynkratische Nebenwirkungen auf (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, aplastische Anämie und Leberzerfall). Valproinsäure und in geringer ausgeprägter Form andere Antiepileptika führen zu Störungen der Blutgerinnung, weshalb bei Patienten mit Einnahme dieser Substanzen vor größeren, vor allem intrakraniellen Eingriffen, erweiterte Gerinnungstests durchgeführt werden müssen, zumindest die Bestimmung des Faktor XIII der Blutgerinnungskaskade [8]. Viele der oben genannten Nebenwirkungen sind dosisabhängig und lassen sich durch Dosisreduktion beheben.

Behandlungsdauer

Die Behandlungserfolge sind im ersten Jahr am besten, danach verschlechtert sich die Prognose. Jeder epileptische Anfall sollte Anlass geben, die Behandlung zu optimieren. Nur die regelmäßige Medikamenteneinnahme vermittelt den gewünschten Schutz. Flankierende Maßnahmen sind Schlafhygiene mit Meidung von Schlafdeprivation sowie zurückhaltender Alkoholkonsum. Die Medikation kann nur sinnvollerweise abgesetzt werden, wenn die epileptogene Ätiologie abgeklungen ist. Dies ist bei tumorassoziierten chronischen Epilepsien in der Regel nicht der Fall.

Absetzen von Antiepileptika

Bei wenigen akuten präoperativen Anfällen und vollständiger Tumorentfernung kann bei Anfallsfreiheit ein Versuch gerechtfertigt sein, die antiepileptische Medikation sechs Monate nach der Operation auszuschleichen. Die Patienten müssen über das Rezidivrisiko und die Fahruntauglichkeit während und für drei bis sechs Monate nach der Reduktionsphase informiert sein. Wenn die Tumorsektion nicht vollständig erfolgen konnte und/oder eine adjuvante postoperative Strahlentherapie durchgeführt wird, soll die antiepileptische Behandlung für mindestens zwei Jahre fortgeführt werden. Besteht in dieser Zeit Anfallsfreiheit, kann ein Absetzversuch mit den Patienten unter Abwägung des Rezidivrisikos erwogen werden: Die Folgen möglicher Anfallsrezidive sollten auch unter sozialen Aspekten diskutiert werden. Es besteht bei fokalen Epilepsien nur eine schwache Korrelation zwischen Auftreten epilepsietypischer Potenziale im postoperativen interiktalen EEG und der Wahrscheinlichkeit von Anfallsrezidiven. Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich jedoch, wenn die epilepsietypischen Potenziale hochfrequent oder multiregional sind bzw. zur Generalisierung neigen.

Die klinische Vorgehensweise der Reduktion orientiert sich pragmatisch an folgender Faustregel, ohne dass dies durch Studien zu belegen wäre: Alle vier Wochen die Dosis eines Medikaments um ein Viertel reduzieren. Bei Polytherapie nur ein Medikament auf einmal reduzieren.

Perioperative Gabe von Antiepileptika

Bei bestehender antiepileptischer Vorbehandlung und guter Wirksamkeit sollte vor der Operation keine Änderung der Substanz, der Tagesdosis und Verteilung der Einzeldosen erfolgen. Bei einer Umstellung auf ein anderes Medikament sollte dies überlappend stattfinden. Die Medikamentengabe während der Operation (über Magensonde) dient der Vermeidung des Absinkens des Medikamentenspiegels und somit dem Schutz vor postoperativen Anfällen. Intraoperativ genügt bei Allgemeinanästhesie der antiepileptische Schutz durch die Narkosemittel.

Eine zusätzliche Antiepileptikagabe, wie teilweise üblich, hat keinen nachgewiesenen Vorteil [6].

Literatur

- 1 Abe T, Matsumoto K, Kuwazawa J, Toyoda I, Sasaki K (1998) Headache associated with pituitary adenomas. *Headache* 38(10): 782–786
- 2 Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Argyriou K, Papapetropoulos S, Corcondilas M, Lepoura N, Heras P (2006) Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 15(1): 90–95
- 3 Bloch J, Vernet O, Aube M, Villemure JG (2003) Non-obstructive hydrocephalus associated with intracranial schwannomas: hyperproteinorrhachia as an etiopathological factor? *Acta Neurochir (Wien)* 145 (1): 73–78
- 4 Bullock R, Chesnut RM, Clifton GL, Ghajar J, Mariotti DW et al (2000) Use of Mannitol. *J Neurotrauma* 17: 521
- 5 Davies DC (2002) Blood-brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumours. *J Anat* 200(6): 639–646
- 6 De Santis A, Villani R, Sinisi M, Stochetti N, Perucca E (2002) Add on Phenytoin Fails to Prevent Early Seizures after Surgery for Supratentorial Brain Tumors: A Randomized Controlled Study. *Epilepsia* 43: 175–182
- 7 Förderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A (2002) Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache* 42(7): 649–655
- 8 Gerlach R, Tolle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V (2002) Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke* 33: 1618–1623
- 9 Glantz M, Cole B, Forsyth P et al (2000) Practice Parameter: anticonvulsant prophylaxis with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 54: 1886–1893
- 10 Kaufmann AM, Cardoso ER (1993) Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple dose mannitol. *J Neurosurg* 44: 584–589
- 11 Leenders KL, Beaney RP, Brooks DJ, Lammertsma AA, Heather JD, McKenzie CG (1985) Dexamethasone treatment of brain tumor patients: Effects on regional blood flow, blood volume, and oxygen utilization. *Neurology* 35: 1610–1616
- 12 Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadby PJ (2005) The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 128: 1921–1930
- 13 Muizelaar J, Wie E, Kontos H, Becker D (1983) Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilatation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 59: 822–828

- 14 Ostergaard L, Hochberg FH et al (1999) Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 90: 213–219
- 15 Paek SH, Kim CY, Kim YY, Park IA, Kim MS, Kim DG, Jung HW (2002) Correlation of clinical and biological parameters with peritumoral edema in meningioma. *J Neurooncol* 60 (3): 235–245
- 16 Partap S, Walker M, Longstreth WT Jr, Spence AM (2006) Prolonged but reversible migraine-like episodes long after cranial irradiation. *Neurology* 66(7): 1105–1107
- 17 Qureshi AI, Suarez JI (2000) Use of hypertonic saline solution in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 28: 929–931
- 18 Rapoport SI (2000) Osmotic opening of the blood-brain barrier: Principles, Mechanism, and therapeutic applications. *Cellular and molecular Neurobiology* 20: 217–230
- 19 Roberts RG, Redman JW (2002) Indomethacin – a review of its role in the management of traumatic brain injury. *Crit Care Resusc* 4(4):271–280
- 20 Schankin JC, Ferrari U, Reinisch VM, Birnbaum T, Goldbrunner R, Straube A (2007) Characteristics of Brain Tumor-associated headache. *Cephalalgia* 27: 904–911
- 21 Stefan H, Blümcke I, Buchfelder M (2005) Hirntumoren und Epilepsie. *Nervenarzt* 76: 1196–1208
- 22 Vecht C, Wagner G, Wilms E (2003) Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet* 2: 404–408
- 23 Villemure JG, de Tribolet N (1996) Epilepsy in patients with thin central nervous system tumors. *Curr Opin Neurol* 9: 424–428
- 24 Wahl M, Unterberg A, Baethmann A, Schilling L (1989) Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. *J Cerebr Blood Flow Metab* 8: 621–634
- 15 Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D (2004) Meningiomas. *Lancet* 8; 363: 1535–1543
- 16 Wyllie E, Lüders H, Morris HH (1987) Clinical outcome after complete or partial resection for intractable epilepsy. *Neurology* 37: 1634–1641

Messinstrumente für Therapieergebnisse und Lebensqualität

M. Wasner, M. Ruge, S. Lorenzl

Einleitung

Diagnostische Methoden, wie die klinische Untersuchung oder bildgebende Untersuchungen, werden verwendet, um Therapieergebnisse bei Patienten mit Hirntumoren zu evaluieren. Diese Messinstrumente korrelieren allerdings kaum mit dem Befinden des Patienten und sind häufig nicht ausreichend, das Therapieergebnis aus der Sicht des Patienten abzubilden. Aus diesem Grunde werden andere Kriterien und Messinstrumente benötigt, um die subjektive Verbesserung von Symptomen und die Lebensqualität des Patienten zu eruieren. In den letzten Jahrzehnten hat sich daher in der Medizin ein Paradigmenwechsel vollzogen, insbesondere in der Onkologie: Neben der Lebensverlängerung oder der Verbesserung der klinischen Symptomatik gewinnt die Art und Weise, wie Kranke ihren Gesundheitszustand erleben, zunehmend an Bedeutung. Zwar ist die Wahrung oder die Verbesserung der Lebensqualität seit jeher Ziel ärztlichen Handelns, neu jedoch ist der Versuch, die Lebensqualität explizit als zu messendes Kriterium in die Evaluation von Therapien oder Interventionen mit einzubeziehen. Obwohl die Evaluation der Lebensqualität unserer Patienten von großer Bedeutung ist, ist es häufig schwierig, das Konzept und die Methoden im klinischen Alltag und in Studien anzuwenden.

Konzepte der Lebensqualität

Den Begriff der Lebensqualität kennen und verwenden wir alle, können ihn aber schwer definieren. Im Gegensatz zu objektiv messbaren Thera-

pieergebnissen, wie Remissionsraten oder Überlebenszeit, handelt es sich bei dem Begriff Lebensqualität um ein multidimensionales Konstrukt, das die subjektive Sichtweise des Patienten erfasst. Oftmals wird angemerkt, dass Lebensqualität für verschiedene Individuen so verschiedenartige Bedeutung habe, dass es nicht valide gemessen werden kann. Daher überrascht es nicht, dass es bis jetzt keine einheitliche konzeptionelle Definition von Lebensqualität gibt.

Als Arzt glaubt man häufig, dass die Lebensqualität der Patienten durch eine Erkrankung oder deren Behandlung eingeschränkt sei; das Ausmaß, in dem das körperliche, seelische und soziale Befinden durch eine Erkrankung oder durch Begleiterscheinungen der Therapien beeinträchtigt wird, bezeichnet man als „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ [1]. Dies berücksichtigt aber nicht das Konzept, dass Lebensqualität multidimensional, subjektiv und nicht statisch ist, also sich im Laufe des Lebens verändert. Subjektive Zufriedenheit steht häufig nicht im Einklang mit den objektiven Lebensbedingungen. Beispielsweise wurde in einer Studie die Lebenszufriedenheit Gesunder mit verschiedenen Patientenpopulationen verglichen: Die Gesunden schätzten ihre Lebenszufriedenheit im Vergleich am niedrigsten ein, die am schwersten Erkrankten (Patienten mit Bronchialkarzinom) am höchsten [2].

Geht man davon aus, dass Lebensqualität nur ganz individuell beschrieben und gemessen werden kann und abhängig ist vom gegenwärtigen Lebensstil, den Erfahrungen, die man bisher in seinem Leben gemacht hat und den Hoffnungen für die Zukunft, Träumen und Wünschen, misst

Lebensqualität folglich zu einem bestimmten Zeitpunkt den Unterschied zwischen den Hoffnungen und Erwartungen einer Person und seinem momentanen Erleben [3]. Diese Definition von *Calman* beschreibt Lebensqualität als die Größe des Unterschieds zwischen den individuellen Erwartungen und der Realität der Situation; was bedeutet: je geringer dieser Unterschied, desto besser die Lebensqualität. Fragenkataloge, die auf diesem Konzept basieren, messen also nicht das absolute Level der Lebensqualität, sondern relativ zu den Erwartungen.

Auch das „Zweckkonzept“ (oder Nutzbarkeitskonzept) definiert Lebensqualität relativ gemessen an der Nutzbarkeit der Zeit und dem Wert der verbrachten Zeit, verglichen mit der normalen Funktion. Ein Beispiel veranschaulicht dies: Wenn das Funktionslevel (Niveau) als 0,25 gegeben ist, dann bedeuten zwölf Monate des Lebens auf diesem Funktionslevel lediglich drei Monate Leben auf einem „normalen“ Niveau. Dieses Konzept nennt man das der „Lebensqualität angepassten Lebensjahre“ (Quality-Adjusted Life-Years, QALYs) oder der „Lebenszeit ohne Symptome und Nebenwirkungen“ (Time without Symptoms and Toxicity, TwiST) [4].

Das „Re-Integrationskonzept“ definiert Lebensqualität als die Reorganisation der individuellen physischen, psychologischen und sozialen Charakteristika in ein harmonisches Ganzes, sodass ein regelrechtes Leben nach einer Erkrankung oder einem Trauma wieder erlangt werden kann. Beispiele hierfür sind das „Rehabilitationskonzept“ und CARES (Cancer Rehabilitation Evaluation System) [5].

Prof. O'Boyle definiert „Individuelle Lebensqualität“ als alles das, was der Patient als solches definiert [6]. Er plädiert dafür, keine Bereiche vorzugeben und auch die Gewichtung der einzelnen Bereiche dem Individuum zu überlassen.

Es existiert kein allgemein gültiges, komplettes theoretisches Konzept der Lebensqualität. Unabhängig von individuellen und kulturellen Unterschieden scheint es aber für alle Menschen wichtig zu sein, sich körperlich wohl und psychisch stabil zu fühlen, sozial integriert zu sein, eigenständig dem alltäglichen Leben nachzugehen und dies in einem möglichst sicheren Rahmen. Entsprechend beinhaltet die Lebensquali-

tät funktionale, emotionale, soziale und psychologische Aspekte [7]. Nach neueren Forschungsergebnissen hat Spiritualität einen fast ebenso großen Einfluss auf die Lebensqualität wie das körperliche Wohlbefinden [8] und sollte unbedingt bei der Messung von Lebensqualität einbezogen werden.

Ziele der Lebensqualitäts-Forschung in der Onkologie werden folgendermaßen definiert:

1. Bewertung von Therapien nach psychosozialen Kriterien
2. Basis im Entscheidungsfindungs-Prozess bei konkurrierenden Therapien (Lebensquantität vs. Lebensqualität)
3. Verbesserung der psychosozialen Versorgung von onkologischen Patienten

Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Insgesamt liegen derzeit über 1000 Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität vor, sowohl allgemeine als auch krankheitsübergreifende und krankheitsspezifische. Trotz der Vielzahl von Methoden, mit deren Hilfe der Patient quantitativ und reproduzierbar seine Lebensqualität angeben kann, sind die meisten nicht validiert oder mit Standardmessmethoden verglichen. Es gibt bis heute keinen „goldenen Standard“, daher sollte man einige Vorüberlegungen anstellen, bevor man sich für einen bestimmten Test entscheidet:

- Wer sollte die Lebensqualität beurteilen (Patient, Angehöriger, medizinisches Fachpersonal)?
- Soll die Lebensqualität allgemein gemessen werden oder krankheitsbezogen bzw. behandlungsbezogen?

Die Evaluation der Lebensqualität soll nach streng wissenschaftlichen Kriterien erfolgen. Die meisten instrumentalen Fragebögen wurden für gesunde Personen konzipiert und können daher die klinischen Veränderungen von kranken Personen nur unzureichend erfassen. Viele dieser Instrumente sind langwierig und zeitraubend und können teilweise nur von spezialisiertem Personal durchgeführt werden. Darüber hinaus

fokussieren sie nicht auf Tumor-assoziierte Symptome und Probleme. Aus diesem Grunde wurden einfachere und patientennahere Instrumente für Tumorkranke entwickelt. Verschiedene Arten von Tumoren und verschiedene Stadien desselben Tumors können Körperfunktionen unterschiedlich beeinflussen und können daher verschiedenartige körperliche und/oder emotionale Probleme hervorrufen. Eine Vielzahl verschiedener Variablen, die im Einzelfall von ganz unterschiedlichem Gewicht sind, bestimmen die Lebensqualität des Betroffenen.

Diese Variablen können sein:

- die Qualität zwischenmenschlicher Beziehungen
- die erhaltenen physischen Möglichkeiten und deren Bedeutung für den Patienten
- die Krankheitssymptome und Beschwerden
- die Nebenwirkungen der Therapie
- das emotionale Befinden
- die Krankheitsverarbeitung und -bewältigung
- die soziale Situation
- materielle Lebensumstände
- berufliche Möglichkeiten und Einschränkungen
- Empfinden von Freiheit und Unfreiheit
- heute zunehmend auch ökologische Bedingungen der Umwelt
- Angst bzw. das Freisein von Angst

Aufgrund der praktischen Notwendigkeit bemühte sich die klinische Forschung um die Konstruktion von globalen Indizes, die auf möglichst kurzen Skalen beruhen, welche nur mit einer oder wenigen Fragen die Lebensqualität des Patienten global erfassen sollen, oft in Form einer „Visual Analog Scale“ (VAS). Der Vorteil dieses Typs liegt in der einfachen und schnellen Handhabung, aber viele Aspekte der Lebensqualität gehen verloren und die erhaltene Information bleibt rudimentär.

Funktionale Indizes sind weit verbreitet, vor allem der Karnofsky-Index [9] erfreut sich großer Beliebtheit. Diese wurden zur Erfassung klinisch

relevanter Symptome konstruiert, erlauben jedoch keine globale Beurteilung der Lebensqualität. Der subjektive Aspekt des Patienten, der als „Experte“ bei der Einschätzung seiner Lebensqualität im Sinne des sozialen, psychischen und spirituellen Wohlbefindens gesehen werden sollte, wird bei den Kurzskalen außer Acht gelassen [10].

Unter den multidimensionalen Instrumenten sind international besonders das „Sickness Impact Profile“ (SIP) [11], die „Rotterdam Symptom Checklist“ [12] und der EORTC QLQ weit verbreitet und gut validiert. Der Fragebogen EORTC QLQ C30 [13] besteht aus einem allgemeinen Teil und Ergänzungen für unterschiedliche Krebsarten. Das geschieht durch die Zugabe unterschiedlicher Module wie Lunge, Brust etc. In dem Fragebogen werden folgende Bereiche abgefragt: Symptome, körperliche Leistungsfähigkeit, emotionales Wohlbefinden, Zufriedenheit in der Familie, Zufriedenheit mit der Behandlung, Zufriedenheit im sozialen Umfeld und im Beruf und eine Gesamtbeurteilung der Lebensqualität.

In der neueren Forschung geht man noch einen Schritt weiter: Traditionelle Fragebögen legen ein externes Wertesystem zugrunde und die Gewichtung der einzelnen Bereiche ist standardisiert. Scheinbar ähnliche Bereiche haben aber nicht die gleiche Bedeutung für alle Menschen. Des Weiteren kann sich die Gewichtung einzelner Bereiche im Verlauf der Erkrankung verändern. Prof. O'Boyle entwickelte ein Messinstrument, in dem versucht wird, dem Rechnung zu tragen, den SEIQoL-DW („Schedule for Evaluation of Individual Quality of Life – Direct Weighting“) [6]. Der Patient wird in einem semi-strukturierten Interview gebeten, die fünf Bereiche in seinem Leben anzugeben, die ihm im Augenblick am wichtigsten sind. Danach soll er für jeden einzelnen Bereich den Grad der Zufriedenheit definieren. In einem dritten Schritt können die Patienten die fünf genannten Bereiche zueinander gewichten, und zwar mit Hilfe einer Scheibe („Pie Chart“: fünf überlappende, farbige Segmente, die sich um einen Punkt in der Mitte wie Kuchenstücke vergrößern oder verkleinern lassen, entsprechend der relativen Bedeutung). Aus der Multiplikation der relativen Bedeutung mit der Zufriedenheit im entsprechenden Bereich

und der anschließenden Addition ergibt sich immer ein Wert zwischen 0 und 100, der die individuelle Lebensqualität widerspiegelt. In einem Glasgower onkologischen Zentrum wurden 15 Krebspatienten befragt, die an klinischen Studien (Phase I oder II) teilnahmen. Der am häufigsten genannte Bereich war Familie (87 %), gefolgt von Gesundheit und Freizeitaktivitäten (je 73 %). Danach kamen soziales Leben (53 %) und Freundschaften (40 %). Unabhängigkeit, der Bereich, der nur von 27 % der Patienten genannt wurde, erreichte die höchste Wertung (Wert 31), gefolgt von Familie, Gesundheit und Ehe (Wert je 28). Eine ähnliche Untersuchung wurde mit HIV/AIDS-Patienten durchgeführt und die Ergebnisse sind vergleichbar [14].

Seit 1996 existiert das erste krankheitsspezifische Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Hirntumorpatienten [15], das sogenannte „Preston profile“. Die Erfassung der Lebensqualität von Hirntumorpatienten gestaltet sich oft als besonders schwierig, da viele dieser Patienten im Verlauf der Erkrankung unter kognitiven Einschränkungen und Wesensveränderungen leiden [16] und nicht mehr befragt werden können. Eine Vorgehensweise könnte in der Entwicklung und Validierung von präverbale Skalen liegen, wie sie beispielsweise in der Geriatrie bei dementen Patienten eingesetzt werden. Eine weitere Überlegung wäre, ob die Angehörigen und/oder professionellen Begleiter (Ärzte, Pflegekräfte) geeignet sind, die Lebensqualität an Stelle des Patienten einzuschätzen.

Lebensqualität in klinischen Studien

Lebensqualität ist ein Patienten-orientiertes Messinstrument des Therapieerfolges, das sämtliche medizinischen und sozialen Interventionen umfasst. Das Paradigma der Lebensqualität erlaubt die Messung von physiologischen und nicht-physiologischen Interventionen. Messung der Lebensqualität bedeutet die Messung multipler Parameter in einer Person.

Wenn eine klinische Studie geplant wird, müssen folgende Fragen beantwortet werden: die Selektion der Auswahlkriterien, die Selektion der Outcome-Kriterien, die Durchführung der Untersuchung und die Datenanalyse.

Lebensqualität kann in folgenden klinischen Untersuchungen von Bedeutung sein:

1. Untersuchungen, in denen lediglich ein geringer Unterschied der Überlebenszeit erwartet wird.
2. Studien, in denen die Überlebenszeit kein wichtiges Kriterium darstellt.
3. Studien, die Krankheitsstadien mit einbeziehen, für die es multiple, klinisch effektive Therapiemöglichkeiten gibt, mit der Möglichkeit von verschiedenen Auswirkungen auf die Lebensqualität.
4. Studien, die zwar die Mortalität reduzieren, aber deutliche Nebenwirkungen haben.
5. Studien, in denen die Behandlung lebenslang besteht, die Komplikationsrate relativ gering ist und die Patienten asymptomatisch sind.

Objektive Kriterien der Wirkung einer Therapie, wie der körperliche Zustand oder toxische Nebenwirkungen, können von externen Beobachtern, dem Arzt oder der Krankenschwester, gemacht werden. Für die Erfassung der Lebensqualität ist es wichtig, eine Strategie festzulegen: Meist ist ein pragmatischer Ansatz möglich, ohne die Standards und Techniken der Evaluation von Lebensqualität zu verletzen. Von größter Wichtigkeit ist es, die Zielgruppe zu definieren, da andernfalls die Compliance vermindert ist. Wenn im Rahmen einer Studie im Verlauf die Fragebögen von immer weniger Patienten ausgefüllt werden, kann das Therapieergebnis eventuell nicht mehr statistisch verglichen werden. Die Datensammlung sollte standardisiert werden; auch die Verwendung von qualifiziertem Studienpersonal, wie einer Studienschwester, erhöht die Compliance. Es ist wichtig, neben der Lebensqualität gleichzeitig andere Parameter, wie symptomfreie Lebenszeit, Ansprechen des Tumors auf eine Therapie und spezifische physiologische Parameter, zu inkorporieren. Wenn die Datensammlung derart komprimiert durchgeführt wird, kann die Compliance bis zu 95 % betragen [4].

Es gibt keine ideale Statistik, um die Daten der Lebensqualität auszuwerten. Daher muss man oft eher auf pragmatische statistische Annäherungen als auf ideale zurückgreifen. Die Daten

Tabelle 1. Beispiele für häufig verwendete Fragebögen.

Messinstrument	Kurzcharakterisierung	Literatur
EORTC QLQ C30	<ul style="list-style-type: none"> – Physische, funktionale, soziale und psychologische Domänen – Keine spirituelle Domäne – In vielen Sprachen erhältlich 	[13]
Karnofsky-Index	<ul style="list-style-type: none"> – Einfaches Punktesystem von 100 (gesund) bis 0 (Tod) 	[9]
TIQ (Therapy Impact Questionnaire)	<ul style="list-style-type: none"> – Hauptsächlich physische Symptome (27 von 39 Items) – Keine spirituelle Domäne 	[36]
Spitzer Quality of Life Index	<ul style="list-style-type: none"> – Einfache Handhabung, kurz gefasst – Gute Interrater-Vergleichbarkeit – Überbewertet physische Symptome gegenüber psychischen und spirituellen 	[35]
FLIC (Functional Living Index – Cancer)	<ul style="list-style-type: none"> – Gute physische und psychologische Domänen – Wenige soziale Domänen, keine spirituellen – Für schwer kranke Patienten zu aufwendig 	[33]
RSCL (Rotterdam Symptom Checklist)	<ul style="list-style-type: none"> – Hohe Sensitivität für die psychische Dimension – Gute physische und psychologische Domänen – Wenige soziale Domänen, keine spirituellen 	[12]
McAdam and Smith Scale	<ul style="list-style-type: none"> – Physische und psychologische, soziale und spirituelle Domänen – Domänen zur Kenntnis der Erkrankung und Behandlung – Keine Domäne für Schmerzen, Schwäche und Fatigue – Komplizierter Aufbau 	[29]
SEIQoL (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life)	<ul style="list-style-type: none"> – Sehr individuelle Domänen – 5 Punkte, die der Patient auswählt – Zeitaufwendig – Fehlende Test-Retest-Reliabilität 	[6]
HQLI (Hospice Quality of Life Index)	<ul style="list-style-type: none"> – Physische, psychologische, soziale, spirituelle und finanzielle Domänen – Fehlende Test-Retest-Reliabilität – Kompliziertes Gewichtungssystem – Zweimalige Testausführung notwendig 	[30]
PEPS (Patient Evaluated Problem Score)	<ul style="list-style-type: none"> – Einfache und praktische Durchführung – Problem- und patientenorientierter Fragenkatalog – Psychometrische Reliabilität unklar 	[31]
LEQ (Life Evaluation Questionnaire)	<ul style="list-style-type: none"> – Erfassen und Perzeption der Situation aus Patientensicht – Keine Symptom- oder Problemliste – Gute Test-Retest-Reliabilität – Mit 44 Punkten sehr aufwendig 	[26]
SELT-M (Modifizierte Version der Skalen zur Erfassung der Lebensqualität bei Tumorpatienten)	<ul style="list-style-type: none"> – Erfassen der Situation aus Patientensicht – Betonung der spirituellen Domäne – Schlechtes Erfassen der sozialen Domäne 	[37]
MQOL (McGill Quality of Life Questionnaire)	<ul style="list-style-type: none"> – Physische, psychologische und soziale Domänen – Einfache Durchführung – Geringe Berücksichtigung der sozialen Domäne 	[28]

Tabelle 1. Beispiele für häufig verwendete Fragebögen. (Fortsetzung)

Messinstrument	Kurzcharakterisierung	Literatur
MQLS (McMasters Quality of Life Scale)	<ul style="list-style-type: none"> – Physische, emotionale, soziale und spirituelle Domänen – Gute Reproduzierbarkeit – Schwerpunkt auf physischen Symptomen 	[34]
MVQOLI (Missoula VITAS-Index)	<ul style="list-style-type: none"> – Einzigartiges Gewichtungssystem – Erfassen und Perzeption der Situation aus Patientensicht – Komplexe Durchführung und Datenanalyse 	[22]

der Lebensqualität sind patientenorientiert und subjektiv und grundsätzlich verschieden von den anderen Parametern. Darüber hinaus sind die einzelnen Prüfungen multidimensional, da eine große Anzahl von Vergleichen zu verschiedenen Zeitpunkten und zu verschiedenen Aspekten der Lebensqualität oder einer beliebigen Kombination aus beiden möglich ist. Die Analyse der Daten trifft häufig auch auf die Schwierigkeit fehlender Daten. Mögliche statistische Testverfahren, die Verwendung finden können, sind daher die Varianzanalyse, die univariate und multivariate Analyse und der Gebrauch von Einzelmessungen, die sämtliche seriellen Messungen zusammenführen.

Stand der Forschung zur Lebensqualität von Hirntumorpatienten

Bis heute existieren nur wenige Veröffentlichungen zur Lebensqualität von Hirntumorpatienten und zumeist auch nur zu einzelnen Aspekten ihrer Lebensqualität. Zum Zeitpunkt der Diagnostik erfahren die meisten Patienten Gefühle von Schock, Angst, Verzweiflung, Wut und Traurigkeit [17]. Viele der Hirntumorpatienten scheinen sich nicht oder nur teilweise über die schlechte Prognose im Klaren zu sein [18]. Nur selten erreichen die Patienten eine gewisse Akzeptanz der Erkrankung, wahrscheinlich auch wegen der zunehmenden kognitiven Dysfunktion [17]. Das vollständige Verstehen und Bewusstsein der Diagnose und Prognose scheint zu einer größeren Belastung der Patienten zu führen [19].

Im Rahmen einer Pilotstudie der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Neuropsychologie der

Klinik für physikalischen Medizin und Rehabilitation der LMU München wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität und kognitive Funktionsfähigkeit bei erwachsenen Patienten mit erstdiagnostizierten niedergradigen supratentoriellen Gliomen untersucht. Hierbei konnten 33 Patienten prätherapeutisch unter Verwendung des EORTC QLQ C30 sowie des SF 36 Health Survey evaluiert werden. Kognitive Funktionen wurden unter anderem mittels der Testbatterie zur Aufmerksamkeit überprüft. Es zeigte sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten besonders in Bereichen der psychischen Domänen (allgemeine Gesundheitswahrnehmung, soziale, emotionale und kognitive Funktionsfähigkeit/Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) bereits vor der Behandlung unter derjenigen der Normpopulation lag, während die physischen Domänen der Testbatterien unberührt blieben. Im Bereich der kognitiven Funktionen fanden sich signifikante Einschränkungen der selektiven und geteilten Aufmerksamkeit. Im Gegensatz zur Literatur konnte keine Beeinträchtigung von verbalen Gedächtnisfunktionen nachgewiesen werden. Diese vorläufigen Ergebnisse zeigten, dass die rein klinische Beurteilung des meist guten äußerlichen Zustandes der Patienten bei Weitem nicht die Gesamtbefindlichkeit widerspiegelt.

Drei Anliegen scheinen für die Patienten von besonderer Bedeutung zu sein: Die zunehmende Abhängigkeit von anderen, die zu einem Verlust des Selbstwertgefühls führen kann, zu Angst, Depression und Wut. Als zweites das veränderte äußere Erscheinungsbild, beispielsweise hervorgerufen durch motorische Defizite oder auch Gewichtszunahme durch Steroidgabe. Außerdem machen sich 70 % der Patienten Sorgen um die Zukunft; selbst für Patienten mit einem we-

niger malignen Hirntumor scheint dies zuzutreffen. Ein wichtiger Marker für eine gute Lebensqualität scheint daher die Aufrechterhaltung von Hoffnung zu sein, dies konnte in einer Studie auch gezeigt werden [20]. In einer anderen Untersuchung korrelierte schlechte Lebensqualität mit vermehrten Zeichen einer Depression, Zeichen von Angst und dem Gesundheitszustand des Patienten [21].

Im Verlauf der Erkrankung tauchen bei allen Patienten existentielle und spirituelle Fragen auf. Das Gefühl von Sinnhaftigkeit scheint dabei für die Lebensqualität von zentraler Bedeutung zu sein [35]. In diesem Bereich fühlen sich die Patienten und ihre Familien aber nicht ausreichend unterstützt. Die Ursachen dafür scheinen zum einen im Zeitmangel der Betreuenden begründet, zum anderen aber auch in der Unsicherheit der Teammitglieder im Umgang mit diesen Themen [23].

Nicht zuletzt scheint die Lebensqualität von Hirntumorpatienten, die in einer festen Partnerschaft leben, stabiler und besser zu sein. Möglicherweise trägt eine Partnerschaft zum Empfinden von Sinnhaftigkeit bei. Patienten, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert sind, scheinen sich in einer Beziehung sicherer zu fühlen und scheinen nicht so unter den körperlichen Veränderungen zu leiden [24]. Aus diesem Grunde ist es unerlässlich, die Angehörigen von Hirntumorpatienten möglichst von Anfang an in die Betreuung mit einzubeziehen. Zur Lebensqualität der Angehörigen selbst existieren noch weniger Daten als zur Lebensqualität selbst. Generell scheinen die Angehörigen hoch belastet. Diese Belastung nimmt deutlich zu, wenn es zu kognitiven Einschränkungen oder Wesensveränderungen kommt. Dies führt oft auch zwangsläufig zu einer neuen Rollenverteilung innerhalb der Familie, was sich zusätzlich destabilisierend auswirken kann [19].

Zusammenfassung

Die Lebensqualität sollte einen wichtigen Marker des Therapieerfolges in klinischen Studien darstellen. Sowohl in kurativen als auch in palliativen Situationen sollte die Lebensqualität der Hirntumorpatienten (und eventuell auch der

Angehörigen) erfasst werden. Bevor man mit einer Untersuchung startet, sollte man sich ganz genau überlegen, was man messen will (gesundheitsbezogene vs. individuelle Lebensqualität; krankheits- bzw. behandlungsbezogene vs. globale Lebensqualität). Es sollte bei der Auswahl auf existierende und validierte Messinstrumente zurückgegriffen werden.

Die weit verbreitete Meinung, dass Daten zur Lebensqualität in großen multizentrischen Studien nicht gesammelt werden können, ist nicht korrekt. Eine steigende Anzahl klinischer Studien nehmen die Untersuchung der Lebensqualität mit auf und die Ergebnisse daraus werden unser Verständnis noch verbessern. Darüber hinaus konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Lebensqualität ein unabhängiger prognostischer Faktor des Überlebens von Tumorpatienten darstellt [29] – ein weiteres wichtiges Argument dafür, die Lebensqualität in klinische Studien zu inkorporieren.

Literatur

- 1 Cella D (1998) Quality of life. In: Holland JC (ed) Psychooncology, University Press, New York, pp 1135–1146
- 2 Muthny FA, Koch U, Stump S (1990) Quality of life in oncology patients. *Psychother Psychosom* 54: 145–160
- 3 Calman KC (1984) Quality of Life in cancer patients – a hypothesis. *J Med Ethics* 10: 124–127
- 4 Jacobsen PB, Davis K, Cella D (2002) Assessing quality of life in research and clinical practice. *Oncology* 16 Suppl 10: 133–139
- 5 Schag CA, Ganz PA, Heinrich RL (1991) Cancer Rehabilitation Evaluation System – short form (CARES-SF). A cancer specific rehabilitation and quality of life instrument. *Cancer* 68: 1406–1413
- 6 Waldron D, O’Boyle CA, Kearny M, Moriarty M, Carney D (1999) Quality-of-life measurement in advanced cancer: Assessing the individual. *J Clin Oncol* 17: 3603–3611
- 7 Bullinger M (1997) Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. *Psychother Psychosom Med Psychol* 47: 76–91
- 8 Brady MJ, Peterman AH, Fitchett G, Mo M and Cella D (1999) A case for including spirituality in quality of life measurement in oncology. *Psychooncology* 8: 417–428
- 9 Karnofsky D, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948) The use of nitrogen mustards in the

- palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1: 634–656
- 10 Tucha O, Smely C, Seeger W, Lange KW (1998) Erfassung der Lebensqualität von Hirntumorpatienten. *Zentralbl Neurochir* 59: 263–268
 - 11 Bergner M, Bobbit RA, Carter WB, Gilson BS (1981) The sickness impact profile, development and final revision of a health status measure. *Med Care* 19: 787–805
 - 12 DeHaes JCJM, von Knippenberg FCE, Neijit JP (1990) Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam symptom checklist. *Br J Cancer* 62: 1034–1038
 - 13 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85: 365–376
 - 14 Campbell S, Whyte F (1999) The quality of life of cancer patients participating in phase I clinical trials using SEIQoL-DW. *J Advanc Nurs* 30: 335–343
 - 15 Lyons GJ (1996) The 'Preston profile' – the first disease-specific tool for assessing quality of life in malignant glioma. *Disabil Rehabil* 18: 460–468
 - 16 Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK (1995) Neurobehavioral presentations of brain neoplasms. *West J Med* 163: 19–25
 - 17 Adelbratt S, Strang P (2000) Death anxiety in brain tumours and their spouses. *Palliat Med* 14: 499–507
 - 18 Davies E, Clarke C, Hopkins A (1996) Malignant cerebral glioma II: Perspectives of patients and relatives on the value of radiotherapy. *BMJ* 313: 1512–1516
 - 19 Davies E, Higginson I (2003) Communication, information and support for adults with malignant cerebral glioma: a systematic literature review. *Support Care Cancer* 11: 21–29
 - 20 Salander P, Bergenheim T, Henrikson R (1996) The creation of protection and hope in patients with malignant brain tumours. *Soc Sci Med* 42: 985–996
 - 21 Giovagnoli AR (1999) Quality of life in patients with stable disease after surgery, radiotherapy, and chemotherapy for malignant brain tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 358–363
 - 22 Strang S, Strang P (2001) Spiritual thoughts, coping and 'sense of coherence' in brain tumour patients and their spouses. *Palliat Med* 15: 127–134
 - 23 Strang S, Strang P, Ternstedt BM (2001) Existential support in brain tumour patients and their spouses. *Support Care Cancer* 9: 625–633
 - 24 Kaplan CP, Miner ME (2000) Relationships: importance for patients with cerebral tumours. *Brain Injury* 4: 251–259
 - 25 Sprangers MA (2002) Quality of life assessment in oncology. Achievements and challenges. *Acta Oncol* 41: 229–237
 - 26 Axelsson B, Sjoden PO (1988) Quality of life of cancer patients and their spouses in palliative home care. *Palliat Med* 12: 29–39
 - 27 Byock IR, Merriman MP (1998) Measuring quality of life for patients with terminal illness: the Missoula-VITAS quality of life index. *Palliat Med* 12: 231–244
 - 28 Cohen SR, Mount BM, Strobel MG, Bui F (1995) The McGill Quality of Life Questionnaire: a measure of quality of life appropriate for people with advanced disease. A preliminary study of validity and acceptability. *Palliat Med* 9: 207–219
 - 29 McAdam DB and Smith M (1987) An initial assessment of suffering in terminal illness. *Palliat Med* 1: 37–47
 - 30 McMillan SC, Mahon M (1994) Measuring quality of life in hospice patients using a newly developed Hospice Quality of Life Index. *Qual Life Res* 3: 437–447
 - 31 Rathbone GV, Horsley S, Goacher J (1994) A self-evaluated assessment suitable for seriously ill hospice patients. *Palliat Med* 8: 29–34
 - 32 Salmon P, Manzi F, Valori RM (1996) Measuring the meaning of life for patients with incurable cancer: the life evaluation questionnaire (LEQ). *Eur J Cancer* 32A: 755–760
 - 33 Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M (1984) Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol* 2: 472–483
 - 34 Sterkenburg CA, King B, Woodward CA (1996) A reliability and validity study of the McMaster Quality of Life Scale (MQLS) for a palliative population. *J Palliat Care* 12: 18–25
 - 35 Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR (1981) Measuring the quality of life of cancer patients. A concise QL-index for use by physicians. *J Chron Dis* 34: 585–597
 - 36 Tamburini M (1997) Quality of life assessment in advanced cancer research: The Therapy Impact Questionnaire. *New Trends Experiment Clin Psychiatry* 23: 64–67
 - 37 Van Wegberg B, Bacchi M, Heusser P, Helwig S, Schaad R, von Rohr E, Bernhard J, Hurny C, Castiglione M, Cerry T (1998) The cognitive-spiritual dimension – an important addition to the assessment of quality of life: validation of a questionnaire (SELT-M) in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 9: 1091–1096

Spezieller Teil

Niedermaligne Gliome

A. Peraud, F.W. Kreth, B. Meyer, A. Siefert, J. C. Tonn

Vorbemerkung

Häufig werden Gliome, welche die WHO dem Grad I und II zuordnet, als „niedermaligne Gliome“ (im englischen Sprachgebrauch „low grade glioma“) bezeichnet, um eine Abgrenzung zu den malignen Gliomen (anaplastische Gliome WHO-Grad III und das Glioblastom WHO-Grad IV) vorzunehmen. Dabei ist die Bezeichnung „niedermaligne“ nicht mit gutartig gleichzusetzen. Der klinische Verlauf von Patienten mit Gliomen WHO-Grad II kann recht unterschiedlich sein und durchaus in einen raschen Tumorprogress und gegebenenfalls auch in eine sekundäre Malignisierung in WHO-Grad III oder IV münden. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine, wenn auch im Einzelfall möglicherweise langsame, so doch progrediente Tumorerkrankung.

Ganz anders ist die Situation bei Gliomen WHO-Grad I: Sie treten im Erwachsenenalter sehr selten auf, am häufigsten ist noch das pilozytische Astrozytom. Alle anderen Formen (z. B. das Gangliogliom, der dysembryoplastische neuroepitheliale Tumor oder das subependymale Riesenzellastrozytom) sind selten und werden im Rahmen des Tumormanuals im Kapitel „Kindliche Tumoren“ besprochen - hier wird zudem auf neuroonkologische Lehrbücher verwiesen [12, 15]. Diese Tumoren sind durch chirurgische Verfahren heilbar.

Im Folgenden sollen in diesem Kapitel nur die Tumoren WHO-Grad II besprochen werden. Dabei werden in den einzelnen Gliederungspunkten Astrozytome, Oligodendrogliome und Ependymome insoweit unterschiedlich abge-

handelt, als für den klinischen Gebrauch relevante Unterscheidungen vorzunehmen sind.

Epidemiologie

Astrozytome

Astrozytome WHO-Grad II sind Tumoren astrozytären Ursprungs mit einem hohen Grad an zellulärer Differenzierung im histologischen Bild. Es werden mehrere histopathologische Unterformen unterschieden – bedeutsam ist die Untergruppe des gemistozytischen Astrozytoms mit einer schlechteren Prognose. Inwieweit das oligoastrozytäre Mischgliom eine Sonderform darstellt oder im klinischen Verlauf als Variante des Astrozytoms einzustufen ist, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert.

Sechzig Prozent der Patienten mit einem Astrozytom WHO-Grad II werden zwischen dem 20. und dem 45. Lebensjahr symptomatisch, nur ein kleiner Teil vor dem 20. Lebensjahr (10 %). Ein Drittel der Patienten ist älter als 45 Jahre. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 34 Jahren ist es also mehr das Gliom der ersten Lebenshälfte. Es besteht eine leichte Häufung bei Männern (Verhältnis 1,8 : 1) [12, 15].

Oligodendrogliome

Oligodendrogliome WHO-Grad II werden gehäuft in der fünften und sechsten Dekade und damit später als Oligoastrozytome diagnostiziert. Das mittlere Alter liegt bei 43 Jahren. Auch

hier besteht eine Häufung für das männliche Geschlecht (Verhältnis 2 : 1) [12, 15].

Ependymome

Ependymome WHO-Grad II sind, verglichen mit der spinalen Manifestation, intrakraniell sehr selten. Sie treten hauptsächlich in der hinteren Schädelgrube mit Beziehung zum Boden des vierten Ventrikels auf, seltener in den Seitenventrikeln. Es handelt sich hier eher um einen Tumor des Kindes- sowie des jungen Erwachsenenalters [12, 15].

Klinische Symptome

Die häufigste Erstmanifestation eines Glioms, welches histologisch später als WHO-Grad II eingestuft wird, sind epileptische Anfälle (40 % bis 80 % aller Fälle in verschiedenen Serien). Hierbei unterscheiden sich Astrozytome und Oligodendrogliome nicht. Sehr viel seltener sind neurologische Defizite oder Hirndruckzeichen die erste Manifestation. Daraus folgt, dass es sich bei diesen Patienten in der Regel eher um jüngere Menschen mit fehlenden oder allenfalls geringen neurologischen Defiziten handelt [12, 15].

Intrakranielle Ependymome

Insbesondere in ihrer häufigsten Manifestation (in der hinteren Schädelgrube) führen Hirndrucksymptome, verbunden mit Hirnnervenstörungen, zur Diagnostik. Diese Tumoren können durch langsames Wachstum und Kompensationsmechanismen des zentralen Nervensystems ein sehr großes Volumen erreichen, bis sie klinisch manifest werden. Insbesondere bei Tumorausdehnungen bis in das Foramen magnum oder darüber hinaus bis in den Spinalkanal wird sehr eindrucksvoll über Zeichen der chronischen unteren Einklemmung (z. B. Singultus, Nackenschmerzen und Störungen der kaudalen Hirnnerven) berichtet.

Neuroradiologische Diagnostik

Pilozytisches Astrozytom

Meist im Kleinhirn und im Nervus und Traktus optikus lokalisiert, erscheint es in der T2-Gewichtung hyperintens und scharf begrenzt mit wenig umgebendem Ödem. In der T1-Gewichtung ist es hypointens, nimmt nach GD-Gabe Kontrastmittel auf und enthält oft Zysten, seltener Verkalkungen.

Pleomorphes Xanthoastrozytom

Der supratentorielle, eher temporal oberflächlich gelegene Tumor besteht meist aus einer Zyste und einem Tumorknoten, der unscharf abgrenzbar sein kann, jedoch kaum von Ödem umgeben ist. Im T2-gewichteten Bild erscheint er inhomogen hyperintens, im T1-gewichteten Bild inhomogen iso- bis hypointens. Er nimmt Kontrastmittel auf und zeigt häufig wegen der Involvierung der Meningen ein „Dural Tail“.

Astrozytom

Das von Astrozyten ausgehende und das umgebende Hirngewebe infiltrierende Gliom kann in der T2-Gewichtung mehr oder weniger scharf demarkiert erscheinen, wirkt homogen hyperintens, in der T1-Gewichtung hypointens und nimmt in der Regel kein Kontrastmittel auf; die CT zeigt eine homogene hypodense Raumforderung.

Oligodendrogliom

Das von Oligodendrozyten ausgehende Gliom liegt bevorzugt frontal und weist häufig in der CT erkennbare Verkalkungen auf. Der Signalgehalt in der MRT ist oft inhomogen, in etwa der Hälfte der Fälle besteht eine Kontrastmittelaufnahme.

Ependymom

Die langsam wachsenden, von den Ependymzellen ausgehenden Tumoren sind zu zwei Dritteln infratentoriell im vierten Ventrikel und zu einem

Drittel supratentoriell (hier überwiegend im periventriculären Marklager) lokalisiert. Bei Lokalisation im vierten Ventrikel wächst der Tumor typischerweise aussgussartig durch die Ausflussforamina des Ventrikels in die Zisternen. In T1- und T2- Gewichtung zeigen Ependymome ein heterogenes, teils iso- teils hypo- (T1) bzw. hyperintenses (T2) Signal und nach Kontrastmittelgabe eine leichte bis mäßig starke Kontrastmittelanreicherung. In circa der Hälfte der Fälle sind sie verkalkt. Zysten und Einblutungen sind häufig. Die wichtigste Differenzialdiagnose bei infratentoriellem Wachstum ist das Medulloblastom (PNET-MB). Zum Ausschluss einer spinalen Metastasierung sollte immer die gesamte Neuroachse untersucht werden.

Therapie

Astrozytome/Oligodendrogliome

Die Behandlungsentscheidung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapiemodalität und der Reihenfolge der einzelnen therapeutischen Schritte hängt bei Patienten mit dem klinischen und radiologischen Verdacht auf ein sogenanntes niedergradiges Gliom ganz entscheidend von mehreren individuellen Faktoren ab. Für den weiteren Krankheitsverlauf gibt es prognostische Faktoren, die das Risiko der sekundären Malignisierung und die Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens mitbestimmen. Höheres Lebensalter (> 40 Jahre), großes Tumolvolumen (> 40 ml), schlechter neurologischer Score (Vorliegen von neurologischen Defiziten) sowie eine lokale Kontrastmittelaufnahme definieren ein erhöhtes Risiko [1, 5]. Die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Astrozytomen WHO-Grad II liegen in allen großen Studien zwischen 50 % und 60 % [3, 4, 7]. Jüngere Patienten (< 40 Jahre) mit keinem oder minimalem neurologischen Defizit, kleinem Tumolvolumen und fehlender Kontrastmittelaufnahme im Tumor haben die beste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 70 % und 80 %. Die 5-Jahres-Überlebensraten können sich bei gleicher Therapie im Falle eines ungünstigen prognostischen Profils auf 15–5 % verringern [1, 7].

Gleichermaßen sind Mutationen im p53-Gen mit einem höheren Risiko einer sekundären Malignisierung bei Astrozytomen assoziiert [14]. Bei Oligodendrogliomen markiert der genetische Verlust von Material auf den Chromosomen 1p und 19q (LOH 1p/19q) eine Sonderform, die besonders gut auf Chemotherapie anspricht – offenbar gilt dies nicht nur für die anaplastische Form (WHO-Grad III), sondern auch für den WHO-Grad II [16]. Inwieweit LOH 1p/19q auch ein therapieunabhängiger prognostischer Faktor ist, ist derzeit Gegenstand von Untersuchungen.

Mikrochirurgische Resektion

Aus den voranstehenden Ausführungen geht hervor, dass für jeden Patienten ein individuelles Risikoprofil besteht, das eine ebenso auf den Einzelfall zugeschnittene Handlungsentscheidung verlangt. Grundsätzlich gilt, dass die in der MRT scharf umschriebenen Gliome in gut zugänglichen Regionen einer mikrochirurgischen Resektion zugeführt werden sollten. In funktionstragenden (eloquenten) Arealen sollte dies stets unter Zuhilfenahme von intraoperativen Monitoringverfahren und gegebenenfalls einer intraoperativen Bildgebung (z. B. intraoperativer Ultraschall) erfolgen (siehe Kapitel „Mikrochirurgische Therapie“). In eloquenten Arealen kann bei zirkumskripten Läsionen unter 3,5 cm Durchmesser die interstitielle Radiochirurgie durch stereotaktische Implantation von ¹²⁵Iod-Seeds erfolgen. Hierbei wird eine sehr gute Tumorkontrolle erreicht durch eine hochdosierte, kontinuierliche Strahlenwirkung über einen Zeitraum von circa drei Wochen mit einem sehr steilen Dosisabfall zur Peripherie. Bei sehr komplex lokalisierten Tumoren mit einem größeren Volumen stellt auch die Kombination der mikrochirurgischen Resektion mit einer zusätzlichen interstitiellen Radiochirurgie von Tumorresten, die unter dem Aspekt des Funktionserhaltes zurückgelassen werden mussten, ein effektives und sicheres Vorgehen dar [11].

Bei diffusen Astrozytomen mit schlechter Abgrenzung zum umgebenden Gewebe ist eine chirurgische Intervention dann sinnvoll, wenn eine deutliche Raumforderung vorliegt, die (z. B. durch Mittellinienshift oder Kompression auf

Hirnstammebene) eine Dekompression zur Druckentlastung notwendig macht. In Fällen, in denen ein schlecht abgegrenztes, diffuses, niedergradiges Gliom zu keinerlei lokaler Raumforderung führt, ist der Wert einer resektiven Chirurgie nicht belegt. In jedem Fall gilt es jedoch, eine histologische Sicherung herbeizuführen, da, wie eingangs erwähnt, die neuroradiologische Diagnostik einschließlich Hinzuziehung moderner MRT- und PET-Bildgebung nicht zuverlässig genug einen anaplastischen Tumor ausschließen kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Entscheidung über operative Behandlungsverfahren bei Patienten mit einem niedergradigen Gliom unter Berücksichtigung der individuellen, prognostisch relevanten Faktoren für jeden Einzelfall entschieden werden muss. In die Entscheidung, welche therapeutischen Modalitäten zusätzlich oder alternativ eingesetzt werden können, werden in Zukunft auch vermehrt die molekularbiologischen/molekulargenetischen Befunde aus dem Biopsiematerial Eingang finden.

Interstitielle Brachytherapie

Umschriebene Tumoren mit einem Durchmesser von 3 cm, in Ausnahmefällen bis 4 cm, eignen sich sehr gut für eine interstitielle Brachytherapie mit stereotaktischer Implantation eines oder mehrerer ¹²⁵Iod-Strahler(s). Der Eingriff wird in der Regel in Lokalanästhesie nach invasiver Fixierung eines stereotaktischen Grundringes über ein 6 mm großes Bohrloch durchgeführt. Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung erfolgt auf der Basis des im stereotaktischen Ring durchgeführten Computertomogramms und eines mit dem Computertomogramm fusionierten Kernspintomogramms. Die zusätzliche Fusion eines FET-PET kann die Präzision der Bestrahlungsplanung in einigen Fällen weiter erhöhen. Charakteristisch für die interstitielle Brachytherapie ist die hohe intratumorale Dosisapplikation mit steilem Dosisabfall zur Peripherie. Die Tumorraddosis sollte bei 54 Gy liegen und die mittlere Energiedosisleistung im Bereich von 10 cGy pro Stunde. Die Bestrahlung erfolgt über einen Zeitraum von 20–35 Tagen. Temporäre Implantate sollten Permanentimplantaten vorgezogen werden, da hierdurch eine kontrolliertere

Bestrahlung erfolgen kann. Die Behandlungsergebnisse nach interstitieller Brachytherapie entsprechen denen nach mikrochirurgischer Tumoresektion oder primärer perkutaner Bestrahlung [7, 8].

Die perioperative Morbidität liegt unter 2 % und das Risiko einer radiogenen Komplikation für Tumoren mit einem Durchmesser von maximal 3,5 cm unter 3 % [6]. Das Verfahren kann in jeder Lokalisation des Gehirns durchgeführt werden. Durch die protrahierte Form der Bestrahlung mit niedriger Energiedosisleistung kann die Strahlenbelastung für das extraläsionale normale Gewebe minimiert werden, sodass eine perkutane Strahlentherapie nach bereits durchgeführter interstitieller Radiochirurgie ohne signifikante Erhöhung für eine radiogene Komplikation im Falle einer Tumorprogression durchgeführt werden kann. Insgesamt ist die interstitielle Brachytherapie der WHO-Grad-II-Astrozytome und -Oligoastrozytome eine hoch effektive, minimal invasive Behandlungsoption für zirkumskripte Tumoren mit einem maximalen Durchmesser von 3,5 cm. Sie stellt weiterhin eine attraktive Behandlungsoption für zirkumskripte Resttumoren nach mikrochirurgischer Teilresektion dar (kombinierte mikrochirurgische/radiochirurgische Therapie) [11].

Perkutane Radiotherapie

Bezüglich der Effektivität einer perkutanen Radiotherapie gibt es keine einheitlichen Empfehlungen. In großen prospektiven Serien konnte sowohl in Europa als auch in den USA unabhängig voneinander gezeigt werden, dass eine zusätzliche perkutane Bestrahlung nach mikrochirurgischer Operation zwar die Zeit bis zur Progression signifikant verlängern konnte, ein Überlebensvorteil war für die Patienten damit aber nicht verbunden. Aus diesen Serien wurde daher die Schlussfolgerung gezogen, dass die adjuvante Bestrahlung nach Resektion ohne Nachteil für den Patienten zurückgestellt werden könne. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die vorliegenden Studien mit ihren relativ weit gefassten Einschlusskriterien der Heterogenität dieser komplexen Tumorentität nicht gerecht geworden sind und möglicherweise selektive, günstige Effekte der Strahlentherapie,

beispielsweise für ältere Patienten (> 40 Jahre) mit erhöhtem Progressions- und Malignisierungsrisiko, nicht erfasst haben. Zudem entsprechen die im Rahmen dieser Studien angewendeten Techniken sowohl der Bestrahlungsplanung als auch der eigentlichen Strahlentherapie nicht den heute allgemeingültigen Standards.

Die Domäne der primären perkutanen konformalen Felderbestrahlung sehen wir in der Behandlung der diffusen Astrozytome mit ausgeprägter infiltrativer Tendenz (Tumorausdehnung in der T2-gewichteten Kernspintomographie deutlich größer als in der T1-Gewichtung). Eine primäre Chemotherapie kann bei Patienten mit Oligoastrozytomen erwogen werden, insbesondere dann, wenn der Tumor in eloquenten Arealen lokalisiert oder schlecht abgegrenzt erscheint [9].

Im Falle einer Tumorprogression bei nicht resektablem Rezidiv findet die perkutane Strahlentherapie ihren Einsatz. Dabei sollte bei Verdacht auf das Vorliegen eines Tumorzidivs (insbesondere bei Auftreten von Kontrastmittelaufnehmenden Arealen in der MRT) die Indikation zur erneuten bioptischen Gewebesicherung großzügig gestellt werden, um Fälle einer sekundären Malignisierung zu WHO-Grad-III-Tumoren oder einem Glioblastom gegebenenfalls einer zusätzlichen Chemotherapie zuzuführen. (Dies gilt insbesondere für anaplastische Oligodendrogliome!)

Chemotherapie

Der Wert der Chemotherapie für Astrozytome und Oligodendrogliome mit WHO-Grad II ist noch nicht statistisch gesichert – in prospektiven Studien wird dies derzeit evaluiert. Insbesondere bei Oligodendrogliomen mit LOH 1p/19q ist hier jedoch eine Effizienz nach der vorliegenden Datenlage wahrscheinlich [17].

Ependymome

Sie werden mikrochirurgisch soweit als möglich reseziert. Bei Ependymomen der hinteren Schädelgrube ist durch die enge Lagebeziehung zu den Hirnnerven und/oder zum Hirnstamm (hier häufig Boden des vierten Ventrikels) der Einsatz

des multimodalen elektrophysiologischen Monitoring erforderlich. Im Einzelfall kann es erforderlich sein, unter dem Gesichtspunkt der Funktionserhaltung gerade im Bereich des Bodens des vierten Ventrikels, kleine Tumorreste zurückzulassen.

Die Empfehlungen hinsichtlich einer Nachbestrahlung nach Resektion von Ependymomen WHO-Grad II sind uneinheitlich. Im Falle des Vorliegens von Tumorresten wird in jedem Fall eine perkutane Nachbestrahlung mit einer Dosis von 50,4–54 Gy empfohlen. Aufgrund der Rezidivwahrscheinlichkeit wird jedoch auch ohne kernspintomographischen Nachweis von Tumorresten die Indikation für eine perkutane Nachbestrahlung großzügig gestellt [10].

Nachsorge

In der Regel werden die Patienten mit Astrozytomen/Oligodendrogliomen WHO-Grad II sowohl nach mikrochirurgischer Resektion, interstitieller Radiochirurgie als auch nach konventioneller Strahlentherapie zunächst drei Monate nach abgeschlossener Behandlung ambulant sowohl klinisch-neurologischen als auch radiologischen Kontrollen unterzogen. Bei unauffälligem Verlauf erfolgen die weiteren Kontrollen halbjährlich. Kürzere Nachbeobachtungsintervalle sind bei fraglichem Tumorprogress oder neuen neurologischen Symptomen indiziert. Bei Ependymomen WHO-Grad II sind jährliche Kontrollen in der Regel ausreichend.

Literatur

- 1 Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C, Fisher B, Wara W, Macdonald D, Stitt L, Cairncross JG (1999) Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 923–929
- 2 Henderson KH, Shaw EG (2001) Randomized trials of radiation therapy in adult low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 11(2): 145–151
- 3 Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M (2002) Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and

- Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 316–324
- 4 Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J (1996) A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European organization for research and treatment of cancer (EORTC) study 22844. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 36: 549–556
 - 5 Kreth FW, Faist M, Grau S, Ostertag CB (2006) Interstitial 125I radiosurgery of supratentorial de novo WHO Grade 2 astrocytoma and oligoastrocytoma in adults: long-term results and prognostic factors. *Cancer* 15; 106(6): 1372–1381
 - 6 Kreth FW, Faist M, Rossner R, Birg W, Volk B, Ostertag CB (1997) The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. *Radiother Oncol* 43: 253–260
 - 7 Kreth FW, Faist M, Rossner R, Volk B, Ostertag CB (1997) Supratentorial World Health Organization grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas. *Cancer* 79: 370–379
 - 8 Kreth FW, Faist M, Warnke PC, Rossner R, Volk B, Ostertag CB (1995) Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurg* 82: 418–429
 - 9 Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM (2000) Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 54: 1442–1448
 - 10 Paulino AC, Wen BC, Buatti JM, Hussey DH, Zhen WK, Mayr NA, Menezes AH (2002) Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol* 25(2): 117–122
 - 11 Peraud A, Goetz C, Siefert A, Tonn JC, Kreth FW (2007) Interstitial iodine-125 radiosurgery alone or in combination with microsurgery for pediatric patients with eloquently located low-grade glioma: a pilot study. *Childs Nerv Syst* 23(1): 39–46
 - 12 Schlegel U, Weller M, Westphal M (2003) *Neuroonkologie*. Thieme, Stuttgart (ISBN 978-3-13109-062-1)
 - 13 Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA (2002) How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 24; 59(6): 947–949
 - 14 Staender M, Peraud A, Leroch B, Kreth FW (2004) Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial World Health Organization Grade II astrocytoma or oligoastrocytoma: a long-term analysis. *Cancer* 1; 101(5): 1028–1035
 - 15 Tonn JC, Westphal M, Rutka JT, Grossman SA (2006) *Neuro-Oncology of CNS Tumors*. Springer, Berlin (ISBN-10-3-54025-833-7)
 - 16 van den Bent M, Chinot OL, Cairncross JG (2003) Recent developments in the molecular characterization and treatment of oligodendroglial tumors. *Neuro Oncol* 5(2): 128–138
 - 17 van den Bent MJ, Hegi ME, Stupp R (2006) Recent developments in the use of chemotherapy in brain tumours. *Eur J Cancer* 42: 582–588

Höhergradige Gliome und Gliomatosis cerebri

B. Meyer, R. Goldbrunner, F. Ringel, C. Dudel, S. Astner, T. Birnbaum

Epidemiologie und Inzidenz

Unter dem Begriff höhergradige oder maligne Gliome werden die WHO-Grad-III- und -IV-Tumoren subsumiert, d. h. Glioblastome sowie anaplastische Astrozytome, Oligodendrogliome und Oligoastrozytome. Dieser Tumorgruppe entstammen 78 % aller malignen ZNS-Tumoren, das Glioblastom ist der häufigste primäre ZNS-Tumor. Die unterschiedlichen Inzidenzen, Altersverteilungen und Geschlechtsverteilungen höhergradiger Gliome sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung ist die Prognose höhergradiger Gliome weiterhin ungünstig. Die medianen Überlebenszeiten schwanken zwischen einem und 3,5 Jahren (siehe auch Abschnitte „Strahlentherapie“, „Chemotherapie“ und „Nachsorge“).

Klinische Symptomatik und Verlauf

Die Leitsymptome von Patienten mit höhergradigen Gliomen sind unspezifisch und meist auf die intrakranielle Druckerhöhung (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) und/oder eine lokale Hirnfunktionsstörung zurückzuführen. Die rela-

tive Häufigkeit der Symptome ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Eine Übersicht typischer, lokalisatorisch bedeutsamer Symptome ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Epileptische Anfälle sind häufiger bei langsam wachsenden Tumoren und stellen bei 70–80 % der Oligodendrogliome das Initialsymptom dar. Bei Glioblastomen treten noch in circa 30 % Anfälle auf. Häufig findet sich nach Diagnosestellung der intrakraniellen Raumforderung retrospektiv ein Psychosyndrom, das sich durch Vergesslichkeit, Konzentrationsstörungen, Gereiztheit, Interesselosigkeit, Unzuverlässigkeit und Leistungsminderung bemerk-

Tabelle 2. Klinische Symptome bei Diagnosestellung eines zerebralen Glioms.

Symptom	Häufigkeit (%)
Kopfschmerz	71
Epilepsie	54
Mentale Veränderungen	52
Papillenödem	52
Hemiparese	43
Erbrechen	32
Dysphasie	27
Bewusstseinsstörung	25
Sehstörung	18
Hemihypästhesie	14
Hirnnervenparese	11

Tabelle 1. Inzidenz, Geschlechts- und Altersverteilung höhergradiger Gliome.

Symptom	Inzidenz ¹	M/W Ratio	Mittleres Alter (Jahre)
Glioblastom	2–5	1,34–1,5	53–62,2
Anaplastisches Astrozytom	0,25–0,5	1,09–1,8	41–45,5
Anaplastisches Oligoastrozytom	0,06	0,57–1,3	48,2
Anaplastisches Oligodendrogliom	0,19–0,7	1,5–3,33	48,7–50,4

¹ pro 100 000 Personen pro Jahr

Tabelle 3. Tumorlokalisation und lokalisatorisch bedeutsame klinische Symptome.

Lokalisation	Klinische Symptome
Frontalpol	Kritikminderung, Gedächtnisstörungen, Apathie, verringerte Aufmerksamkeitsspanne, vermehrte Ablenkbarkeit, Primitivreflexe
Medialer Frontallappen	Gangapraxie, Urininkontinenz
Frontales Augenfeld	Horizontale Blickparese zur Gegenseite, sakkadierte Blickfolge, epileptische Anfälle
Gyrus praecentralis	Fokal-motorische (Jackson-)Anfälle, Hemiparese
Parietallappen	Fokal-sensible Anfälle, Hemihypästhesie, Anosognosie, Hemineglect, kontralaterale Quadrantenanopsie
Gyrus angularis	Gerstmann-Syndrom ¹
Lateraler Frontallappen (Area 44)	Broca-Aphasie
Gyrus supramarginalis (Area 39)	Wernicke-Aphasie
Temporallappen	Fokale epileptische Anfälle
Hypothalamus/Hypophyse	Bitemporale Gesichtsfelddefekte, Visusstörung, Endokrinopathie (selten)
Thalamus	Déjerine-Roussy-Syndrom ² , Hemiparese, homonyme Hemianopsie
Mittelhirn	Parinaud-Syndrom, Pupillenstörungen, Doppelbilder, Ptosis, Hydrozephalus, Hemiparese, akinetischer Mutismus, Parkinson-Syndrom (selten)
Pons	Hirnnervenläsion Nn. V–VIII, Hemiparese, zerebelläre Ataxie, Locked-in-Syndrom

¹ Agraphie, Dyskalkulie, Fingeragnosie, Rechts-Links-Störung² Homonyme Hemianopsie, kontralaterale Hyperreflexie, Hemialgie und -hyperpathie, Tiefensensibilitätsstörung

bar machen kann. Akut auftretende Symptome können auf eine Tumoreinblutung zurückzuführen sein.

Neuroradiologische Diagnostik

Die Magnetresonanztomographie stellt den Goldstandard in der Diagnostik intrakranieller Gliome dar. Es sollten Bilder in T1- und T2-gewichteten Sequenzen erfolgen, nach Kontrastmittelgabe T1-Bilder in allen drei Bildebenen (axial, sagittal und koronar). In manchen Fällen kann eine diffusionsgewichtete Sequenz (DD: Infarkt, Abszess) sinnvoll sein. Bevorzugte Lage der höhergradigen Gliome ist die subkortikale weiße Substanz der Großhirnhemisphären, häufig ist mehr als ein Hirnlappen betroffen. Bei Glioblastomen sind multifokale Tumoren bis in 10 % der Fälle möglich. Anaplastische Oligodendrogliome treten überwiegend frontal auf,

meist findet sich eine Tumorausdehnung in den Kortex und die Leptomeningen und in bis zu 90 % der Fälle kalzifizierende Areale.

Glioblastome sind in nativen T1-gewichteten Sequenzen iso- oder hypointens, in T2- und FLAIR-Sequenzen hyperintens. Nach Kontrastmittelgabe findet sich typischerweise eine unregelmäßige ringförmige Anreicherung der meist ausgeprägten Raumforderung. Perifokal zeigen die Tumoren ein ausgedehntes Ödem.

Anaplastische Gliome sind in der Nativ-MRT ähnlich signalintens wie Glioblastome. Allerdings sind sie in geringerem Ausmaß hypointens in T1, da keine zentrale Nekrose vorliegt, daneben ist meist der raumfordernde Aspekt geringer ausgeprägt. Nach KM-Gabe zeigen die WHO-Grad-III-Tumoren jedoch nicht die für Glioblastome typische, ringförmige KM-Anreicherung, sondern nur vereinzelte Areale einer Blut-Hirn-Schranken-Störung. Diese kann aber bei bis zu

42 % der anaplastischen Gliome fehlen, weshalb die Abgrenzung zu niedergradigen Gliomen schwierig bzw. rein bildmorphologisch nicht möglich sein kann. Ganz allgemein gilt daher, dass trotz zunehmender Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren, insbesondere in der Kombination mit den unten genannten Techniken, die Histologie zur definitiven Tumordiagnose weiterhin als Goldstandard gilt.

Weitere bildgebende Differenzialdiagnosen zu höhergradigen Gliomen sind Abszesse, Metastasen, Lymphome, ischämische Areale sowie radiogene Nekrosen. Im Rahmen dieser Differenzialdiagnostik können heutzutage insbesondere die MR-Spektroskopie und Aminosäuren-Positronen-Emissions-Tomographie (z. B. FET-PET) angewendet werden. Erstere ist in erster Linie sensitiv in der Unterscheidung Strahlennekrose zum Rezidivgliom [7], ebenso wie die FET-PET. Diese wird darüber hinaus zum Grading und zur Prognoseabschätzung eingesetzt, wobei hier noch keine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität erreicht wird [13, 18].

Therapie

Operative Therapie

Ziel der operativen Therapie

Bislang gab es keine prospektiven, randomisierten Daten über den prognostischen Einfluss der chirurgischen Radikalität auf das Überleben. Mittlerweile konnten jedoch derartige Daten über die Wertigkeit der chirurgischen Behandlung maligner Gliome generiert werden. Im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie wurde gezeigt, dass das progressionsfreie Überleben hoch signifikant mit dem Resektionsausmaß bei Glioblastomen korreliert [14]. Aufgrund dieser Datenlage sollte das Ziel die vollständige operative Resektion des soliden Tumors sein, welcher aktuell als Areal der Kontrastmittelaufnahme in der T1-gewichteten MRT-Aufnahme definiert wird.

Indikation

Diese Erkenntnisse beeinflussen natürlich die Indikationsstellung zur offenen Resektion. Die-

se sollte dann indiziert werden, wenn eine vollständige Entfernung des KM-aufnehmenden Tumoranteils bei minimalem neurologischen Risiko des Eingriffes möglich erscheint. Die Indikation zur primären Teilexstirpation des Tumors stellt eine erhebliche Raumforderung dar [10]. Sinn des Eingriffes ist dann die Beseitigung der druckbedingten klinischen Symptome und die Verminderung der Risiken einer Radiochemotherapie bzw. die primäre Ermöglichung dieser Therapie. Eine Teilentfernung hat jedoch nicht denselben erwiesenen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Weitere Faktoren, welche die Indikationsstellung zur offenen Resektion beeinflussen, sind Alter und klinischer Zustand des Patienten. Generell geht man bei der Indikationsstellung von einer oberen Altersgrenze von 70 Jahren und einem minimalen KPS von 70 aus (nicht Evidenz-basiert), wobei bei sehr gutem klinischen Zustand auch Patienten über 70 Jahre von dem Eingriff profitieren können. Gemäß dem Prinzip einer vollständigen Entfernung des KM-aufnehmenden Tumoranteils bei minimalem neurologischen Risiko muss eine offene Resektion bei Tumoren, welche vollständig oder zu signifikanten Anteilen in hocheloquenten Arealen lokalisiert sind, ausgesprochen streng indiziert werden. Eine generelle Kontraindikation stellt dies jedoch nicht dar, insbesondere unter sinnvoller Anwendung vorhandener Techniken (siehe unten).

Chirurgische Technik

Entsprechend dem oben genannten Prinzip sind bei den operativen Hilfsmitteln diejenigen zu unterscheiden, die die Radikalität verbessern, neben denjenigen, die die Sicherheit erhöhen (z. B. Vermeidung postoperativer Defizite). Unabhängig davon ist allerdings nach wie vor die Erfahrung des Operateurs der entscheidende Faktor zur Gewährleistung des operativen Erfolgs. Dies lässt sich auch aus der bereits zitierten Studie von *Stummer* et al. [14] herauslesen, deren Hauptergebnis ist, dass eine „vollständige Resektion“ zu einem signifikant höheren Anteil erreicht wurde, wenn mithilfe einer Fluoreszenzmarkierung der Gliomzellen operiert wurde. Den Patienten wird präoperativ 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA) oral appliziert, ein Substrat

des Porphyrinstoffwechsels. 5-ALA wird von Zellen mit einem schnellen Porphyrinstoffwechsel (im Gehirn nur Tumorzellen) in autofluoreszierendes Protoporphyrin-IX metabolisiert. Die fluoreszierenden Gliomzellen können dann im OP-Mikroskop unter entsprechender Wellenlänge direkt visualisiert und reseziert werden. Anhand der Intensität der Fluoreszenz kann zwischen solidem Tumor und Invasionszone sehr gut unterschieden werden. An einigen Zentren wird auch die intraoperative MRT-Bildgebung genutzt, die zu verbesserten Resektionsraten zu führen scheint. Die Einrichtung und Durchführung dieser Methoden bedingt jedoch einen sehr hohen finanziellen und zeitlichen Aufwand, der zu ihrer noch zu etablierenden Effizienz in Relation gesetzt werden muss. Ein im Vergleich dazu sehr viel billigeres, schnelleres und dabei sehr effektives Hilfsmittel zur Resektionskontrolle ist der intraoperative Ultraschall. Maligne Gliome stellen sich deutlich hyperechogen dar und können gut vom umgebenden Hirngewebe abgegrenzt werden. Die Beurteilung des intraoperativen Ultraschalls erfordert jedoch Erfahrung und muss in ihrer Effizienz und diagnostischen Sicherheit als untersucherabhängig gewertet werden.

Andere technische Hilfsmittel dienen dazu, die Sicherheit der Resektion zu erhöhen. Hier kann grundsätzlich zwischen sogenannten Mapping- („Kartierung“ der Hirnfunktion) und Monitoring-Verfahren (Überwachung der Hirnfunktion) unterschieden werden. Insbesondere beim Mapping kann dann noch grundsätzlich zwischen den neueren bildgestützten Verfahren, wie funktioneller Kernspintomographie, Darstellung der Faserbahnen (fMRI, DTI fibertracking) etc., und den älteren elektrophysiologischen Verfahren, die nach wie vor den Goldstandard darstellen, unterschieden werden [9]. In erster Linie gelingt hierdurch die Kartierung von Sprache, Motorik und Gefühl. Zu letzteren Verfahren zählen das extraoperative Gridmapping und das Mapping durch direkte kortikale Stimulation während der Operation in Lokalanästhesie („awake craniotomy“). Bei Operationen in Lokalanästhesie ist auch in gewissem Umfang ein Monitoring der Funktion möglich.

Die etabliertesten Formen des Monitoring während des Eingriffs zur Verhinderung eines post-

operativen Defizits sind für die Motorik beschrieben. Ein robustes und zuverlässiges Verfahren für die Gliomchirurgie ist dabei die kontinuierliche Ableitung motorisch evozierter Potentiale (MEP) per direkter Kortexstimulation nach vorherigem Mapping der Zentralregion durch SEP-Phasenumkehr [11].

Da der Anteil der progressionsfreien Patienten sechs Monate nach der Operation durch den Einsatz der fluoreszenzgesteuerten Resektion annähernd verdoppelt wurde [14] und somit eine echte Verbesserung der Prognose durch hohe chirurgische Qualität erreicht werden kann, sollten diese technischen Hilfen zur Verbesserung der Radikalität und Sicherheit des Eingriffes auch konsequent eingesetzt werden.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie (RT) gehört sowohl nach kompletter Resektion als auch nach Teilresektion als adjuvante oder additive Therapie für alle Patienten zur Standardbehandlung maligner Gliome. Im Vergleich zur alleinigen Operation wird durch die kombinierte neurochirurgische und strahlentherapeutische Behandlung bei Glioblastomen eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von vier bis fünf Monaten auf neun bis zwölf Monate erreicht. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen (AA) liegt nach kombinierter Therapie zwischen 27 und 36 Monaten. In jüngster Zeit hat sich bei Patienten mit Glioblastom, einem Alter < 65 Jahre und einem Karnofsky-Index von mindestens 70 die simultane orale Gabe von Temozolomid 75 mg/m² pro Tag als kombinierte Radiochemotherapie (RCT) etabliert (siehe unten). In den meisten Zentren wird auch Patienten mit AA eine Therapie analog der oben genannten Studie nicht vorenthalten.

Die dreidimensionale (3D-)Bestrahlung basiert auf den Daten der Computer- (CT) und Kernspintomographie (MRT). Bei nicht-resezierten malignen Gliomen entspricht das Tumolvolumen in der Regel dem Kontrastmittel-aufnehmenden Areal. Das Zielvolumen erfasst dieses mit einem Sicherheitsabstand von 2–3 cm. Die Definition des Zielvolumens basiert in erster Linie auf der Beobachtung, dass der größte Teil der Rezidive

in diesem Bereich auftritt. Bei operierten Patienten wird in der Zielvolumendefinition der präoperative Ausgangsbefund berücksichtigt. Die Gesamtdosis beträgt 60 Gy in 2-Gy-Einzeldosis, 5 x pro Woche. Korrelationen zwischen den Tumorveränderungen in der MRT und den stereotaktischen Biopsien haben gezeigt, dass die Ausdehnung der Kontrastmittelaufnahme mit der Tumorausdehnung nicht immer identisch ist. Tumorzellen befinden sich häufig auch in der sogenannten Ödemzone und sogar darüber hinausgehend in den benachbarten hirnisointensiven Bereichen. Unter diesem Gesichtspunkt ist, insbesondere bei diffus wachsenden Gliomen mit kaum oder nicht nachweisbarer Blut-Tumor-Schranken-Störung, eine Erweiterung des Zielvolumens auf den Kontrastmittel-aufnehmenden Bereich plus „Ödemzone“ plus 1,5–2 cm Sicherheitsabstand sinnvoll [4].

Bei Patienten mit eingeschränkter Prognose (Karnofsky-Index < 70 und/oder Alter > 70 Jahre) ist eine Hypofraktionierung mit erhöhten Einzeldosen (Gesamtdosis 42 Gy, Einzeldosis 3 Gy, 5 x pro Woche) und in manchen Fällen sogar ein Verzicht auf die Strahlentherapie vertretbar. Dosisescalationen über eine Tumordosis von 60 Gy hinaus haben keine Verbesserung der lokalen Tumorkontrollraten erbracht. Die Effizienz eines zusätzlichen Tumorboostes nach Strahlentherapie in Form einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung oder einer Brachytherapie ist bisher nicht belegt und mit einer höheren symptomatischen Radionekroseeraterate belastet.

Chemotherapie

Der Stellenwert der Chemotherapie bei der Therapie maligner Gliome ist abhängig von der Tumorentität und dem Alter sowie dem Gesamtzustand des Patienten. Temozolomid hat aufgrund seiner besseren Verträglichkeit und oralen Verfügbarkeit in den letzten Jahren die älteren Nitrosharnstoffprotokolle eher in die Rezidivtherapie verdrängt.

Glioblastoma multiforme

Die 2005 veröffentlichte randomisierte EORTC-Studie mit 573 Patienten zur Strahlentherapie von Glioblastomen konkomitant und adjuvant

mit Temozolomid versus Radiatio mono erbrachte signifikant bessere Ergebnisse für die zusätzlich chemotherapierte Patientengruppe bezüglich medianem Überleben (15 vs. 12 Monate), progressionsfreier Überlebenszeit (7 vs. 5 Monate) und der 2-Jahres-Überlebensrate (27 % vs. 10 %) [15]. Die kombinierte Strahlen-Chemotherapie gilt, unter Berücksichtigung von Alter und Karnofsky-Index, aktuell als Standardtherapie.

Eine Stratifizierung der Therapie entsprechend dem Methylierungsstatus von MGMT [6] erfolgt in der klinischen Routine bislang noch nicht. Um den erschöpflichen DNA-Reparationsmechanismus mit MGMT zu umgehen, wurden alternative Dosierungsschemata entworfen. Diese gelten bislang nicht als sicher effektiver und sind z. T. mit deutlich mehr Toxizität behaftet.

Bei älteren Patienten sind die natürlichen Verläufe von Glioblastomen noch ungünstiger und die Nebenwirkungen der Therapien erhöht. Verschiedene Studien, z. B. [2], zeigten bei diesen Patienten vergleichbare Ergebnisse einer primären Chemotherapie mit Temozolomid mono wie mit primärer Radiatio. Dies wird von der NOA (Neuroonkologische Arbeitsgruppe der Deutschen Krebsgesellschaft) aktuell in einer Phase-III-Studie untersucht, in der randomisiert Radiatio vs. ein Therapieregime mit zweiwöchentlicher Temozolomid-Einnahme erfolgt.

Anaplastische Astrozytome

Bei diesen Tumoren erfolgt die Chemotherapie typischerweise erst bei einem Rezidiv nach Radiatio. Es ist bislang nicht gut untersucht, ob sich bei ihnen wie beim Glioblastom ein Überlebensvorteil mit einer konkomitanten bzw. adjuvanten Chemotherapie ergibt, Daten aus Metaanalysen würden dafür sprechen. In der Rezidivtherapie (siehe auch unten) sind mit Temozolomid Ansprechraten um 35 % und eine mittlere Überlebenszeit von 59 Wochen zu erreichen.

Anaplastische Oligodendrogliome und Oligoastrozytome

Diese sind besonders chemosensitiv. Historisch wurden die meisten Studien mit PCV durchgeführt, damit wurde in 60–80 % der Fälle ein An-

sprechen erreicht, die Dauer der erzielten Remissionen lag zwischen 18 und 60 Monaten. Studien von *Cairncross* und *Ino* [8] zeigten, dass bestimmte genetische Subgruppen prädiktiv für das gute Ansprechen auf Chemotherapie sind. So war bei kombiniertem 1p/19q-Verlust und bei isoliertem 1p-Verlust das bildgebende Ansprechen 100 %, das mediane Überleben > 123 Monate bzw. 71 Monate, die Dauer des Ansprechens war deutlich verlängert gegenüber den Subgruppen ohne diese Allelverluste. Daraus resultiert, dass bei Patienten mit günstiger genetischer Tumorkonstellation gegebenenfalls eine postoperative Radiatio zurückgestellt und zunächst eine Chemotherapie durchgeführt werden kann. Gegen oligodendrogliale Tumoren ist auch Temozolomid wirksam. In einer Phase-II-Rezidivstudie erbrachte Temozolomid ein bildgebendes Ansprechen in 53 % der Fälle, nach zwölf Monaten waren 40 % der Patienten progressionsfrei [17]. Eine nach 1p/19q-Verlust stratifizierte Studie liegt für Temozolomid noch nicht vor.

Andere Therapieformen

In klinischer Evaluation

In den letzten Jahren haben sich aufgrund der Umsetzung tumorbiologischer und mikroanatomischer Erkenntnisse mehrere Möglichkeiten für lokoregionale Behandlungsansätze ergeben. Diese experimentellen Ansätze stellen aktuell keine Behandlungsstandards dar, können jedoch im Einzelfall nach entsprechender Aufklärung der betroffenen Patienten als Zusatztherapie zu etablierten Verfahren angewendet werden. In der Primärsituation kann zum Beispiel die Radioimmuntherapie im Rahmen einer Phase-I/II-Studie als Ergänzung zur operativen Resektion eingesetzt werden. Dabei wird über ein implantiertes Ommaya-Reservoir ein Radiotherapeutikum (^{125}I oder Rh) in die Resektionshöhle infundiert. Dieses Radiotherapeutikum ist an einen gegen ein von Gliomzellen exprimiertes Protein gerichteten Antikörper gekoppelt (Tenasin C), sodass eine diffusionsbasierte Therapie der Invasionszone möglich ist [3]. Eine weitere Möglichkeit zur lokalen Behandlung der Invasionszone stellt das Auskleiden der Resektionshöhle mit Carmustin-wafern (Gliadel®) dar, was

sich in einer Phase-III-Studie als effizient erwiesen hat [19].

Es besteht auch die Möglichkeit, therapeutische Substanzen direkt in das Interstitium des Tumor- oder Hirnparenchyms zu infundieren. Mithilfe dieser sogenannten konvektionsbasierten Therapien – „convection enhanced delivery“ (CED) – können z. B. Chemotherapeutika [12] oder gegen Gliomzellantigene gerichtete Toxine appliziert werden. Mehrere dieser Verfahren befinden sich derzeit in klinischer Erprobung (Phase I–III).

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird die oben beschriebene Anreicherung von Protoporphyrin IX in Gliomzellen therapeutisch genutzt: Diese Zellen werden mit Laserlicht von exakt der von den Gliomzellen emittierten Wellenlänge bestrahlt, sodass diese Zellen eine extrem hohe Energiedosis aufnehmen und absterben. Dieses Verfahren wurde zunächst für den Einsatz während offener Resektionen etabliert, kann aber auch interstitiell über stereotaktisch applizierte Katheter eingesetzt werden.

Komplementäre (Alternativ-) Therapien

Angesichts der verzweifelten Situation mancher Patienten ist es nicht erstaunlich, dass von ihnen immer wieder die Therapie mit Substanzen angesprochen wird, die keinen oder wenig wissenschaftlich gesicherten Status haben.

Hierzu gehört das Extrakt der indischen Weihrauchpflanze *Boswellia serrata* (Handelsname H15). Die in diesem Extrakt enthaltenen *Boswellia*-Säuren hemmen die 5-Lipoxygenase und sind dadurch antiphlogistisch wirksam. Bei Glioblastomen gibt es Hinweise auf eine moderate antiödematöse Wirkung bei Einnahme einer Tagesdosis von 3600 mg. H15 wird daher häufig mit dem Ziel eingesetzt, Steroide einsparen zu können. Darüber hinaus zeigte sich im Tierversuch in sehr hohen Konzentrationen ein direkter, proliferationshemmender Effekt der *Boswellia*-Säuren auf Gliomzellen. Eine entsprechende Wirksamkeit bei Menschen ist bislang nicht bewiesen. Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen auf H15 beschrieben [1].

Unter der Vorstellung einer allgemeinen Immunstimulation werden z. B. Mistel- und Thymusextrakte oder Eigenblut-Zytokine gegeben. Darüber hinaus werden häufig hochdosiert Vitamine und Spurenelemente verabreicht (z. B. Vitamin-A- und -D-Abkömmlinge, aber auch Vitamin C und E sowie Selen). Studien, welche die Wirksamkeit dieser Substanzen belegen, gibt es bislang allerdings nicht.

Nachsorge

Während der Strahlentherapie ist häufig, auch bei vor Behandlungsbeginn asymptomatischen Patienten, eine orale Kortisonmedikation notwendig. Nach Therapieabschluss kann diese unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik langsam abgesetzt bzw. ausgeschlichen werden. Die in den meisten Fällen während der Bestrahlung konkomitant verordnete Temozolomid-Therapie wird nach dem aktuell standardisiert angewendeten EORTC-Schema [15] auf zyklische Gabe umgesetzt. Eine eventuell bestehende antiepileptische Medikation wird beibehalten und muss fortwährend hinsichtlich Effizienz und Nebenwirkungen überprüft werden. Sechs bis acht Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie muss eine Wiedervorstellung beim behandelnden Radioonkologen erfolgen. Im Rahmen der weiteren Nachuntersuchungen, die in den neuroonkologischen Ambulanzen der jeweiligen Kliniken durchgeführt werden sollten, wird alle drei Monate eine Kernspintomographie durchgeführt, um eine Tumorprogression oder ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Wesentlich ist hierbei die Abgrenzung einer echten Tumorprogression bzw. eines Rezidivs von therapieinduzierten Veränderungen, welche sich MR-tomographisch gleichermaßen in Änderungen des Kontrastmittelverhaltens äußern (siehe oben Differenzialdiagnose, FET-PET).

Rezidivsituation

Bei Nachweis des Rezidivs stehen – mit Ausnahme der Strahlentherapie – prinzipiell die gleichen Behandlungsoptionen wie in der Primärtherapie zur Verfügung und sind offen zu prüfen. Angesichts der begrenzten Lebenserwartung

und des oftmals beeinträchtigten klinischen Zustandes des Patienten müssen diese Therapien jedoch noch strenger als in der Primärsituation unter dem Blickwinkel des erwarteten Zugewinns an Lebenszeit und Erhalts der Lebensqualität hin betrachtet werden.

In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten sollten zunächst lokale Therapieoptionen geprüft werden, welche bei umschriebenen, nicht aber bei diffusen Rezidiven in Frage kommen. Hier ist als erstes die operative Resektion zu nennen, deren Indikation mit der gleichen Zielsetzung wie in der Primärsituation gestellt werden sollte. Ergänzend zur operativen Resektion kann eine Implantation von Carmustin-wafern (Gliadel®) durchgeführt werden. Gegenstand klinischer Studien ist aktuell die Wertigkeit weiterer lokaler Therapieverfahren wie CED oder PDT zusätzlich oder alternativ zur offenen Resektion. Auch hier gilt im Analogieschluss zur OP-Indikation, dass das gesamte Tumolvolumen mit dem jeweiligen Verfahren behandelt werden sollte.

Schema zur Indikation (Insert)

Kontra lokale Therapieverfahren: hohes Alter (> 70 Jahre), schlechter klinischer Zustand (Karnofsky-Index < 70), Tumorlokalisation in eloquenten Arealen, multifokal rezidivierender Tumor, kurzes Intervall zwischen Operation und Rezidiv (< 26 Wochen).

Pro lokale Therapieverfahren: junges Alter, guter klinischer Allgemeinzustand, langes Intervall zwischen Erst- und Rezidivoperation, unifokales Auftreten.

Bei allen Patienten mit höhergradigen Gliomen besteht bereits ein Z. n. Strahlentherapie. Mittels einer stereotaktischen Strahlentherapie kann aber auch bei diesen Patienten eine erneute Strahlentherapie mit z. B. 6×5 Gy durchgeführt werden [5]. Mit einer solchen Therapie kann je nach Allgemeinzustand, Histologie, Lokalisation und Größe des Rezidivs ein medianes Überleben von acht bis 16 Monaten bei stabiler Lebensqualität erreicht werden.

Als Ergänzung zu lokalen Therapieverfahren und einer eventuellen zusätzlichen Strahlenthe-

rapie, viel häufiger jedoch als einzige zur Verfügung stehende Option, muss in der Rezidivsituation eine chemotherapeutische Alternative zu Temozolomid geprüft werden (siehe oben). Da es keine gesicherten Therapiestandards für diese Situation gibt, muss neben den oben angeführten Verfahren auch der Einschluss von Patienten in klinische Studien zur Beurteilung der Effektivität experimenteller chemotherapeutischer Ansätze, welche auch den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren mit unterschiedlichem Wirkansatz umfassen, geprüft werden.

Grundsätzlich müssen in der Rezidivsituation noch mehr als beim neu aufgetretenen höhergradigen Gliom palliative Maßnahmen, wie antikonvulsive Einstellung, Hirndrucktherapie mit Kortikosteroiden und alternativen Präparaten, Schmerzlinderung und psychologische/seelsorgerische Betreuung, zur konsequenten Anwendung kommen. Auch sollten frühzeitig Vorkehrungen für die Versorgung des Patienten in der Terminalphase getroffen werden (Versorgung in häuslicher Umgebung, Hospiz, Palliativstationen).

Gliomatosis cerebri

Definition, Histopathologie und Epidemiologie

Die Gliomatosis cerebri ist ein seltener primärer Hirntumor, der in der WHO-Klassifikation 2000 in die Gruppe der glialen Tumoren unbekanntem Ursprungs eingeordnet ist. Er ist durch eine diffuse Infiltration neoplastischer, astro- oder oligodendroglial differenzierter Zellen in das umliegende Gewebe charakterisiert. Die Tumorzellen sind häufig von niedriger Malignität, als Herdbefund können jedoch alle Kriterien hochmaligner Gliome erfüllt sein. Unabhängig hiervon wird der Gliomatosis cerebri nach der WHO-Klassifikation der WHO-Grad III zugewiesen. Die histogenetische Beziehung zu anderen glialen Tumoren ist unklar, in kleinen Fallserien fanden sich in einem Teil der untersuchten Tumoren molekulargenetische Veränderungen, wie sie für diffuse, astrozytäre Gliome typisch sind. Seit der Erstbeschreibung 1938 durch *Nevin* sind bislang nur etwa 300 Fälle in der Weltliteratur veröffentlicht worden. Die Erkrän-

kung tritt meist um das vierte Lebensjahrzehnt auf, manifestiert sich in Einzelfällen aber auch im Kindes- oder Seniorenalter [16].

Diagnostik und Differenzialdiagnose

Die Diagnose stützt sich einerseits auf den histopathologischen Nachweis eines infiltrierenden glialen Tumors und andererseits auf den bildgebenden Nachweis einer Ausdehnung des Prozesses auf mehr als zwei Hirnlappen. Die Läsionen stellen sich kernspintomographisch in T1-Gewichtung iso- bis hypointens und in T2-Gewichtung hyperintens dar. Mit der FLAIR-Sequenz kann die Ausdehnung der Gliomatosis cerebri besonders gut dargestellt werden. Die raumfordernde Wirkung ist meist gering, eine Kontrastmittel-Aufnahme findet sich nur selten, kann aber fokal vorhanden sein. Neben den Großhirnhemisphären können auch Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark betroffen sein. Wichtige Differenzialdiagnosen sind die Herpesenzephalitis, demyelinisierende Enzephalitiden, Leukenzephalopathien anderer Genese sowie seltener die Leukodystrophien.

Klinik und Verlauf

Die Erkrankung kann sich mit epileptischen Anfällen, Wesensänderung, kognitiven Defiziten oder einer zunehmenden Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen manifestieren. Fokalneurologische Defizite sind initial etwas seltener, treten im Verlauf aber häufig hinzu.

Ohne spezifische Therapie liegt die mediane Überlebenszeit bei elf Monaten, wobei allerdings eine erhebliche Variabilität mit einem Überleben bis zu 16 Jahren im Einzelfall beschrieben wurde [16]. Inwieweit durch eine Radio- und/oder Chemotherapie die Prognose verbessert wird, ist bislang nicht ausreichend prospektiv untersucht worden, allerdings gibt es in der Literatur zunehmend Hinweise auf eine gewisse Wirksamkeit beider Therapiemodalitäten. Entscheidenden prognostischen Einfluss haben der Karnofsky-Performance-Status (KPS), die Histologie (oligodendroglial vs. astrozytär) und der fokale WHO-Grad. Je nach Untergruppe beträgt die mediane Überlebenszeit zwischen

acht und 36 Monaten, wobei ein hoher KPS, eine oligodendrogliale Differenzierung und ein niedriger fokaler WHO-Grad prognostisch günstig sind. Inwieweit ein Allelverlust auf Chromosom 1p und/oder 19q oder der Methylierungsstatus des MGMT-Promotors analog zu den malignen Gliomen auch bei der Gliomatosis cerebri eine prognostische Bedeutung hat, ist noch nicht ausreichend geklärt.

Therapie

Aufgrund der geringen Fallzahl und dadurch bedingtem Mangel an prospektiven Therapiestudien gibt es derzeit keine Standardtherapie der Gliomatosis cerebri.

Der variable Spontanverlauf der Erkrankung lässt es gerechtfertigt erscheinen, bei asymptomatischen Patienten nach Sicherung der Diagnose mit dem Therapiebeginn zunächst abzuwarten und klinische sowie bildgebende Verlaufskontrollen durchzuführen.

Bei klinisch relevanten Symptomen oder signifikantem bildmorphologischen Progress wird die Einleitung einer Behandlung empfohlen. Da aufgrund der diffusen Ausbreitung des Tumors ein operatives Vorgehen fast nie sinnvoll ist, stehen prinzipiell Radio- und/oder Chemotherapie zur Verfügung. Welches Verfahren in der Primärbehandlung dem anderen überlegen ist, ist derzeit unklar, allerdings mehren sich die Hinweise darauf, dass die alleinige Strahlentherapie eine nur geringe Wirkung auf den Verlauf der Erkrankung hat. Ein Problem der Strahlentherapie ist zudem das große Zielvolumen (bei bihemisphärischem Befall wird eine Ganzhirnbestrahlung empfohlen). Hierbei ist gerade bei jüngeren Patienten die mögliche Spättoxizität einer solchen Behandlung zu beachten. Bezüglich der Chemotherapie gibt es Hinweise auf eine Wirksamkeit des PCV-Regimes sowie einer Monotherapie mit Temozolomid. Um die Datenlage bezüglich der Ätiologie, des Verlaufes und der Therapie dieses seltenen Tumors zu verbessern, führt die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft derzeit eine Phase-II-Studie zur Chemotherapie und Strahlentherapie der Gliomatosis cerebri durch (NOA-05, Kontakt über Prof. Dr. U. Herrlinger: ulrich.herrlinger@ukb.uni-bonn.

de). Hierbei erhalten alle Patienten als Primärbehandlung zunächst sechs Zyklen einer Chemotherapie mit Procarbazin und CCNU. Im Falle eines Rezidivs oder bei Tumorprogress wird eine Strahlentherapie (je nach Ausdehnung als „involved-field-“ oder als Ganzhirnbestrahlung) durchgeführt. Patienten sollten möglichst innerhalb dieser Studie behandelt werden, um die Datenlage zur Gliomatosis cerebri zu verbessern. Ansonsten sollte die Entscheidung bezüglich der Primärtherapie unter Berücksichtigung des Alters, des KPS sowie Begleiterkrankungen des Patienten gefällt werden, wobei wir bei jüngeren Patienten derzeit aus den oben genannten Gründen eine primäre Chemotherapie nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid bevorzugen.

Literatur

- 1 Ammon HP (2002) Boswellic acids (components of frankincense) as the active principle in treatment of chronic inflammatory diseases. *Wien Med Wochenschr* 152: 373–378
- 2 Chinot OL, Barrie M, Frauger E et al (2004) Phase II Study of Temozolomide without Radiotherapy in newly diagnosed Glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer* 100 (10): 2208–2214
- 3 Goetz C, Riva P, Pöppel G, Gildehaus FJ, Hischa A, Tatsch K, Reulen HJ (2003) Locoregional radioimmunotherapy in selected patients with malignant glioma: experiences, side effects and survival times. *J Neurooncol* 62: 321–328
- 4 Grosu AL, Feldmann HJ, Albrecht C, Kneschaurek P, Wehrmann R, Groß MW, Zimmermann FB, Molls M (1998) Dreidimensionale Bestrahlungsplanung bei Hirntumoren. Vorteile der Methode und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 174: 7–13
- 5 Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stark S, Piert M, Thamm R, Gumprecht H, Schwaiger M, Molls M, Nieder C (2005) Irradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(2): 511–519
- 6 Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10): 997–1003
- 7 Hollingworth W, Medina LS et al (2006) "A systematic literature review of magnetic resonance

- spectroscopy for the characterization of brain tumors." *Am J Neuroradiol* 27(7):1404–1411
- 8 Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC et al (2001) Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7: 839–845
 - 9 Kral T, Kurthen M, Schramm J, Urbach H, Meyer B (2006) Stimulation mapping via implanted grid electrodes prior to surgery for gliomas in highly eloquent cortex. *Neurosurgery* 58: 36–43
 - 10 Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V, Faist M, Scheremet R, Rossner R, Volk B, Ostertag CB (1999) The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 86: 2117–2123
 - 11 Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J (2004) Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery* 54(5): 1061–1070
 - 12 Pöpperl G, Goldbrunner R, Gildehaus FJ, Kreth FW, Tanner P, Holtmannspotter M, Tonn JC, Tatsch K (2005) O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of convection-enhanced delivery of paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 1018–1025
 - 13 Pöpperl G, Kreth FW et al (2006) "Analysis of ¹⁸F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods?" *J Nucl Med* 47(3): 393–403
 - 14 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ (2006) ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7: 392–401
 - 15 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987–996
 - 16 Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F, Napolitano M, Cartalat-Carel S, Sanson M (2006) Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. *J Neurooncol* 76: 201–205
 - 17 van den Bent MJT, Aphoorn MJ, Brandes AA et al (2003) Phase II study of first-line chemotherapy with TMZ in recurrent oligodendroglial tumors: the EORTC brain tumor study group study 26971. *J Clin Oncol* 21: 2525–2528
 - 18 Weckesser M, Langen KJ et al (2005) "O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32(4): 422–429
 - 19 Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J, Ram Z (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 5: 79–88

Kindliche Tumoren

I. Schmid, A. Peraud, B. Pöllinger

Epidemiologie

Tumoren des zentralen Nervensystems stellen im Kindes- und Jugendalter mit mehr als 20 % nach den Leukämien die zweithäufigste Krebserkrankung dar. Jährlich ist mit knapp 400 Neuerkrankungen in Deutschland zu rechnen. Am häufigsten werden astrozytische Tumoren (vor allem pilozytische Astrozytome WHO-Grad I, seltener anaplastische Astrozytome WHO-Grad III und Glioblastoma multiforme WHO-Grad IV) (30–35 %), embryonale Tumoren (vor allem Medulloblastome WHO-Grad IV und primitive neuroektodermale Tumoren WHO-Grad IV) (15–20 %) sowie ependymale Tumoren (10–15 %) gefunden, seltener Tumoren der Sellaregion (Hypophysenadenom, Hypophysenkarzinom, Kraniopharyngeom) (8–10 %) und Keimzelltumoren (3–5 %) [3, 5, 7]. Das Auftreten bestimmter Tumorvarianten ist altersabhängig. So sind es im ersten Lebensjahr vor allem Tumoren des Plexus chorioideus und Teratome, während im Klein- und Schulkindesalter Gliome und embryonale Tumoren typisch sind. Das mittlere Erkrankungsalter für Kinder mit zerebellären Astrozytomen liegt bei 6,8 Jahren. Kinder mit Medulloblastomen sind im Durchschnitt jünger, mit einem mittleren Erkrankungsalter von vier Jahren. In bis zu 20 % der Fälle treten Medulloblastome allerdings erst nach dem 15. Lebensjahr auf. Das Haupterkrankungsalter intrakranieller Ependymome ist zwischen null und vier Jahren, sie treten in fallender Häufigkeit bis zum 20. Lebensjahr auf. Zu einem Drittel sind sie supra- und zu zwei Dritteln infratentoriell lokalisiert. Bei Diagnosestellung erweisen sich etwa 35 % als anaplastische WHO-

Grad-III-Ependymome. Im Erwachsenenalter überwiegen dagegen die spinalen Ependymome.

Während noch vor circa 30 Jahren die Prognose insbesondere von Kindern mit malignen Hirntumoren sehr schlecht war, überleben heute 69 % aller erfassten Hirntumorpatienten um mindestens fünf Jahre.

Die meisten Gehirntumoren im Kindesalter entstehen sporadisch, ohne dass exogene ätiologische Faktoren identifiziert werden können. Bekannte prädisponierende Faktoren in der Entstehung von kindlichen Hirntumoren sind bestimmte familiäre Syndrome, wie die Neurofibromatose Typ I und II (Optikus-Gliome/niedergradige Astrozytome, Akustikus-Neurinome), die tuberöse Sklerose (subependymale Riesenzellastrozytome), das von-Hippel-Lindau-, Li-Fraumeni-, Gorlin-, Turcot-, Taybi-Rubinstein-, Bloom-Syndrom und die Exposition mit ionisierenden Strahlen.

Klinische Symptome

Aufgrund spezifischer anatomischer und funktioneller Gegebenheiten im Kindesalter kann die klinische Symptomatik deutlich von denen im Erwachsenenalter differieren und ist in ihrer Ausprägung altersabhängig. So kann sich der kindliche Schädel, solange die Schädelnähte noch nicht geschlossen sind, erhöhten intrakraniellen Druckverhältnissen durch Zunahme des Kopfumfanges anpassen. Außerdem können wegen der funktionellen Plastizität des Gehirns vor allem im jungen Kindesalter Symptome oft erst relativ spät auftreten. Meist sind es Zeichen des

erhöhten intrakraniellen Druckes, entweder indirekt durch Verlegung der Liquorabflusswege oder direkt durch das zunehmende Tumorumfolumen, welche zur Diagnose führen. An relativ unspezifischen Symptomen kennt man psychische Veränderungen mit psychomotorischer Unruhe, Reizbarkeit und Aggressivität. Mit fortschreitendem Hirndruck kommt es zu Nüchternbrechen, Nackensteifigkeit, Zwangshaltung des Kopfes mit gebeugtem Kopf nach hinten und Sehstörungen. Ein seltenes und am wenigsten verlässliches Symptom ist der Kopfschmerz.

Typisch für infratentorielle Tumoren sind ataktische Gangstörungen, Schwindel, Torticollis sowie Hirnnervenläsionen (Gesichtslähmung, Doppelbilder, Schielen, Schluckstörung, Singultus). Beim pilozytischen Astrozytom des Kleinhirns kommt es meist zu milden klinischen Symptomen wie morgendliche Kopfschmerzen, mit fortschreitendem Stadium auch zu Übelkeit und Erbrechen, bedingt durch eine Verlegung des vierten Ventrikels und konsekutivem Hydrozephalus. Meist dauern die Symptome drei bis fünf Monate an, bis die Diagnose gestellt wird. Tumoren der Kleinhirnhemisphäre führen zu ataktischen Störungen und Dysmetrie der ipsilateralen Extremitäten. Medulloblastome dagegen führen zu einer rascheren Symptomeskalation mit Zeichen des Hydrozephalus, Ataxie, Nackensteifigkeit und, infolge einer Hirnstammirritation bzw. -infiltration, zu Doppelbildern, Schluckstörungen und Paresen. Bedingt durch spinale Abtropfmetastasen oder einer generalen liquogenen Tumorzellaussaat, welche in bis zu 40 % der Fälle zu beobachten ist, können auch spinale Symptome oder epileptische Anfälle auftreten. Ependymome des vierten Ventrikels wachsen invasiv und erstrecken sich über den Aquädukt und die Foramina Luschkae und Magendi bis in den oberen Spinalkanal oder den Kleinhirnbrückenwinkel. Dementsprechend sind Hirnnervendefizite, Torticollis, Erbrechen und Gangstörung häufige Symptome, welche sich oft in nur wenigen Wochen entwickeln.

Tumoren in supratentorieller Lokalisation verursachen meist epileptische Anfälle oder Lähmungen der kontralateralen Skelettmuskulatur. Astrozytome wachsen vor allem subkortikal, Ependymome dagegen in der Nähe der Seitenventrikel.

Neuroradiologische Diagnostik

Liegt der Verdacht auf einen kindlichen Hirntumor vor, so ist als weiterführende Diagnostik eine MRT (mit Kontrastmittel) indiziert. Bis zu einem Alter der Kinder von fünf Jahren ist in aller Regel eine Sedierung oder Vollnarkose für die MRT-Untersuchungen notwendig. Mit entsprechenden Lagerungshilfen kann eine ausreichende Immobilisation der kleinen Patienten erreicht werden. Neue schnelle oder gegen Bewegungsartefakte unanfällige Sequenzen erlauben jetzt auch MRT-Untersuchungen bei nicht sedierten Kindern für eine Ausschlussdiagnostik.

MRT- und CT-Charakteristika

Gliome

Das *pilozytische Astrozytom* zeigt sich meist im Kleinhirn und im Nervus und Traktus optikus hyperintens in der T2-Gewichtung und ist scharf begrenzt mit wenig umgebendem Ödem. In der T1-Gewichtung ist es hypointens, nimmt nach GD-Gabe Kontrastmittel auf und enthält oft Zysten, seltener Verkalkungen.

Das *Astrozytom* erscheint in der T2-Gewichtung mehr oder weniger scharf demarkiert, wirkt homogen hyperintens, in der T1-Gewichtung hypointens und nimmt in der Regel kein Kontrastmittel auf; die CT zeigt eine homogen hypodense Raumforderung.

Das *Oligodendrogliom* ist bevorzugt frontal gelegen und weist häufig in der CT erkennbare Verkalkungen auf. Der Signalgehalt in der MRT ist oft inhomogen, in etwa der Hälfte der Fälle besteht eine Kontrastmittelaufnahme.

Das *Ependymom* ist häufig infratentoriell im vierten Ventrikel und seltener supratentoriell (hier überwiegend im periventrikulären Marklager) lokalisiert. Bei Lokalisation im vierten Ventrikel wächst der Tumor typischerweise aussgussartig durch die Ausflussforamina des Ventrikels in die Zisternen. In T1- und T2- Gewichtung zeigen Ependymome ein heterogenes, teils iso- teils hypo- (T1) bzw. hyperintens (T2) Signal und nach Kontrastmittelgabe eine leichte bis mäßig starke Kontrastmittelanreicherung. In circa

der Hälfte der Fälle sind sie verkalkt. Zysten und Einblutungen sind häufig. Die wichtigste Differenzialdiagnose bei infratentoriellem Wachstum ist das Medulloblastom (PNET-MB). Zum Ausschluss einer spinalen Metastasierung sollte immer die gesamte Neuroachse untersucht werden [3].

Plexus-Papillom

Der vom Plexus choroideus ausgehende Tumor nimmt stark KM auf und weist meist Zysten und Verkalkungen auf.

Neuronale Tumoren

Bei den dysembryoplastischen neuroepithelialen Tumoren (DNET) handelt es sich um benigne, intrakortikale Tumoren auf dem Boden einer kortikalen Dysplasie. Sie sind gut gegenüber dem umliegenden Hirngewebe demarkiert und zeigen typischerweise eine multizystische Binnenstruktur. In T1-Gewichtung sind sie hypointens, in T2-Gewichtung sehr hyperintens. Meist zeigen sie keine Kontrastmittelaufnahme, in circa 20 % der Fälle können sie jedoch knotig oder ringförmig Kontrastmittel anreichern [3].

Die *Gangliogliome* stellen gut differenzierte, langsam wachsende, neuroepitheliale Tumoren dar, die aus neoplastischen Ganglienzellen und Gliazellen bestehen. Sie treten vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. Sie sind kortikal lokalisiert und können überall im Hirn vorkommen, typischerweise liegen sie jedoch im Temporallappen. Sie weisen in der Regel Zysten auf und zeigen in circa 35–50 % der Fälle Verkalkungen. Die Kontrastmittelanreicherung ist variabel, meistens mäßig und heterogen. Wichtige Differenzialdiagnosen sind z. B. das DNET, das pilozytische Astrozytom und das Oligodendrogliom [3].

Dysplastische zerebelläre Gangliozytome/Morbus Lhermitte Duclos (bei jungen Erwachsenen) sind eindeutig erkennbar an einer leichten Signalsteigerung in der T2-Gewichtung und lamellären isointensen Strukturen.

Das *zentrale Neurozytom* (bei jungen Erwachsenen) ist an seiner intraventrikulären Lage und multizystischen Struktur identifizierbar.

Primitive neuroektodermale Tumoren (PNET)

Die *Medulloblastome* (PNET-MB) stellen hochmaligne, invasiv wachsende, sehr zellreiche embryonale Tumoren der hinteren Schädelgrube dar. Sie sind typischerweise im vierten Ventrikel lokalisiert und gehen von dessen Dach aus (im Gegensatz zum Ependymom, das vom Boden des vierten Ventrikels ausgeht). In T1-Gewichtung stellen sie sich hypointens dar, in T2-Gewichtung sind sie aufgrund ihrer Zelldichte nahezu isointens zur grauen Substanz. In über 90 % der Fälle zeigen sie eine heterogene Kontrastmittelaufnahme [3].

Das *supratentorielle PNET* präsentiert sich bildgebend typischerweise als große, in den Hemisphären gelegene Raumforderung mit sehr inhomogenem Binnensignal und typischerweise nur minimalem Umgebungsödem. Einblutungen und Nekrosen sind häufig. Sie zeigen eine heterogene Kontrastmittelanreicherung und oft eine Diffusionsrestriktion in der Diffusions-MRT.

Zum Ausschluss einer spinalen Metastasierung sollte bei den PNET immer die gesamte Neuroachse untersucht werden.

Keimzelltumoren

Germinome des ZNS sind in bis zu 90 % der Fälle mittelliniennah um den dritten Ventrikel lokalisiert. In der Regel sind die Germinome scharf gegen das Hirngewebe abgegrenzt, können jedoch auch invasiv wachsen. Die Germinome sind in T1- und T2-Gewichtung iso- bis hyperintens gegenüber der grauen Substanz und können zystische oder nekrotische Areale zeigen (signalreich in T2-Gewichtung). Seltener zeigen sie auch durch Einblutungen verursachte, hypointense Bereiche. Sie können Verkalkungen aufweisen und zeigen eine kräftige, homogene Kontrastmittelanreicherung sowie eine Diffusionsrestriktion in der Diffusionsbildgebung. Präoperativ sollte immer die gesamte Neuroachse untersucht werden, da Germinome zu einer Aussaat im Liquorraum neigen.

Teratome sind Tumoren, die Anteile aller drei Keimblätter enthalten und daher typischerweise ein sehr inhomogenes Binnensignal aufweisen. Sie zeigen Verkalkungen, Fettanteile, zystische Areale und weichteilisointense Bereiche, die

eine Kontrastmittelanreicherung zeigen. Während die CT sehr gut geeignet ist, die verkalkten und fettreiche Anteile des Tumors zu demonstrieren, liefert die MRT detailliertere Informationen bezüglich des Bezugs des Tumors zu den Mittellinienstrukturen.

Kraniopharyngeome liegen intra- oder suprasellär. Sie weisen häufig Verkalkungen auf (CT) und zeigen überwiegend zystische Komponenten unterschiedlichen Signalgehaltes mit nur geringer KM-Aufnahme der Zystenwände.

Therapie

Es ist wünschenswert, alle Patienten mit einem kindlichen Hirntumor in eine Studie einzuschließen, um so den allgemeinen Kenntnisstand zu erweitern und die bestehenden Therapie-Standards zu optimieren. Dies bedeutet auch, dass in jedem Falle eine Tumorphobie an das jeweilige Referenzzentrum bzw. Referenzpathologie (siehe Flow-charts) gesendet wird und dass zur Kontrolle des Resttumors innerhalb von 48 Stunden ein postoperatives Kernspintomogramm mit und ohne Kontrastmittel angefertigt wird. Dies ermöglicht insbesondere bei Kindern mit Astrozytomen und Medulloblastomen im Bereich der hinteren Schädelgrube eine quantitative Einschätzung des Ausmaßes der durchgeführten Resektion. Bei allen Kindern mit malignen Tumoren (Medulloblastome, Ependymome, PNET) sollte außerdem eine spinale MRT mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt werden, um eine spinale Metastasierung auszuschließen. Es wäre wünschenswert, dies bereits präoperativ durchzuführen, um sicher zwischen operativ bedingten Blutresten im Spinalkanal und Abtropfmetastasen unterscheiden zu können; oft ist dies jedoch aus logistischen Gründen nicht möglich.

Mikrochirurgische Resektion

Ziel der Operation ist in der Regel die möglichst komplette Entfernung des Tumors, da für die meisten Tumoren das Ausmaß der Resektion mit der Überlebenszeit korreliert. Für Tumoren in ungünstiger Lokalisation, wie Hirnstamm- oder Thalamusgliome, ist die diagnostische stereotaktische Biopsie vor Einleitung weiterer Therapien

die Methode der Wahl. Besteht bei einer Raumforderung im Sellabereich oder im Bereich der Pinealis aufgrund präoperativer Untersuchungen der Verdacht auf einen Keimzelltumor, ist auch hier eine stereotaktische Biopsie indiziert. Die diagnostischen und therapeutischen Strategien bei Tumoren der Pinealisregion sind im Einzelnen im Kapitel „Tumoren der Pinealisregion“ dargestellt. Bei der Planung und Durchführung der Operation muss den Besonderheiten des kindlichen Organismus Rechnung getragen werden. So ist zu beachten, dass besonders Säuglinge und Kleinkinder sehr rasch auskühlen können, dass auch ein relativ geringer Blutverlust bereits zu einer Kreislauf-Instabilität führen kann und dass es besonders leicht zu Lagerungsschäden und Drucknekrosen kommen kann. Bei der Fixierung des Kopfes ist die noch sehr dünne und leichter verformbare Kalotte zu berücksichtigen. Haut- und Duralappen müssen sorgfältig abgedeckt und feucht gehalten werden, da es hier leicht zu Läsionen kommen kann.

Bei der Entfernung von Tumoren im Bereich der hinteren Schädelgrube bzw. in der Pinealis-Region ist ein elektrophysiologisches Monitoring der Hirnnerven sehr wichtig, um das Risiko bleibender Schäden so gering wie möglich zu halten.

Interstitielle Radiochirurgie

Gerade Tumoren in ungünstiger Lokalisation, wie dem Thalamus, dem Hirnstamm oder dem motorischen Primärkortex, sind einer operativen Resektion wegen der Gefahr schwerwiegender neurologischer Ausfallerscheinungen nicht zugänglich. Für umschriebene Läsionen mit einem maximalen Durchmesser von 4 cm hat sich auch im pädiatrischen Patientengut die interstitielle Radiochirurgie als effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption nach histologischer Diagnosesicherung herausgestellt [10]. Dabei wird auf stereotaktischem Weg ein kleines ¹²⁵Iod-Seed hochpräzise in das Zentrum des Tumors temporär implantiert und führt zu einer umschriebenen Radionekrose. Aufgrund des steilen Dosisabfalles wird das umgebende normale Hirngewebe ausreichend geschont. Für dieses Verfahren haben sich vor allem niedermaligne Gliome WHO-Grad I und II als besonders geeignet erwiesen.

Strahlentherapie

Bei der Strahlentherapie von ZNS-Tumoren ist auf möglichst weitgehende Immobilisation der Patienten während der Bestrahlung zu achten (Maskensysteme, individuelle Lagerungsschalen). Eine dreidimensionale computergestützte Bestrahlungsplanung zur zuverlässigen Erfassung der Tumorregion mit Sicherheitssaum und adäquater Schonung von Normalgewebe ist obligat.

Zur weiteren Eingrenzung des mitbestrahlten gesunden Gewebes können stereotaktische Techniken zum Einsatz kommen. Dabei wird durch spezielle Lagerungs- und Planungssysteme die Präzision der applizierten Radiotherapie bei gut abgrenzbaren Prozessen wesentlich erhöht, wodurch die Gesamtdosis gesteigert werden kann (z. B. HIT-2000 Protokoll). Das Gehirn entwickelt sich sehr stark innerhalb der ersten drei Lebensjahre, nach dem sechsten Lebensjahr ist die Hirnreifung weitgehend abgeschlossen. Die Myelinisierung ist in der Pubertät vollständig. Dementsprechend sind radiogen bedingte, zerebrale Beeinträchtigungen vor allem bei jungen Patienten zu erwarten. Bei Säuglingen und Kleinkindern unter drei Jahren sollte eine Bestrahlung des Kraniaums aufgrund des hohen Nebenwirkungsrisikos zugunsten einer systemischen Therapie zurückgestellt werden. Chronische Nebenwirkungen hängen von der Einzeldosis und der Gesamtdosis ab, ebenso vom bestrahlten Volumen. Sie sind umso ausgeprägter, je jünger ein Patient ist und je geringer das Gehirn entwickelt ist.

Die Inzidenz strahleninduzierter Nekrosen im Bereich des ZNS wird nach 50–60 Gy mit 0,1–5 % angegeben und ist abhängig von der Größe und Lokalisation des Zielvolumens, der Fraktionierung und des Alters des Patienten. Leukenzephalopathien treten vor allem in Assoziation mit intravenöser und intrathekaler Gabe von Methotrexat auf. Histologisch imponiert eine multifokale Nekrose der weißen Substanz. Klinisch können Lethargie, Anfälle, Spastik, Paresen und Ataxie auftreten.

Neurokognitive Defizite treten ebenfalls altersabhängig nach Behandlung von ZNS-Tumoren auf. Sowohl die Erkrankung selbst, als auch die

operative und zytostatische Therapie und die Bestrahlung tragen zu diesem Defizit bei.

Vier bis acht Wochen nach Abschluss der ZNS-Bestrahlung kann es zu einem Somnolenz-Syndrom kommen. Es äußert sich in Benommenheit, Apathie, Übelkeit, Anorexie und/oder Irritabilität. Das Somnolenz-Syndrom ist passager, die Gabe von Kortikosteroiden kann die Erholung beschleunigen.

Daten zu Zweitumoren nach Behandlung von Tumoren des Zentralnervensystems sind aufgrund fehlender systematischer Erfassungen und unterschiedlicher Therapiekonzepte (Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie) schwierig zu interpretieren. Langzeitüberlebende scheinen ein zehnfach höheres Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung aufzuweisen. Die kumulative Inzidenz beträgt nach 20 Jahren circa 2 %. Das Alter scheint einen zusätzlichen prognostischen Faktor zu bilden. Zu den Strahlentherapie-induzierten Tumoren gehören Meningeome, maligne Astrozytome oder intrakranielle Fibrosarkome. Zusätzlich treten auch Tumoren außerhalb des Zentralnervensystems auf (außerhalb der Bestrahlungsvolumina), die zahlenmäßig im Vordergrund stehen.

Das Risiko einer Myelopathie ist dosisabhängig, wobei nach derzeitigen Empfehlungen eine Gesamtdosis von 50 Gy nicht überschritten werden sollte. Die Inzidenz kann von der Applikation erhöhter Einzeldosen und von der Länge des bestrahlten Segments beeinflusst werden. Weiterhin ist es möglich, dass Kinder eine geringere Strahlentoleranz aufweisen als Erwachsene.

Chemotherapie

Chemotherapie wird nicht nur zur Verbesserung der Überlebensdauer eingesetzt, sondern auch zur Verminderung der Morbidität, vor allem zur Reduktion der Bestrahlungsdosis. Gerade bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Chemotherapie die erste Wahl, da eine Bestrahlung des sich noch entwickelnden Gehirns extrem negative kognitive Langzeitfolgen hat.

Jede Tumorentität hat ein unterschiedliches Ansprechen auf eine Chemotherapie. Die Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke spielt dabei bei

einigen Tumoren, wie diffus wachsenden Gliomen, eine große Rolle, bei einigen, wie dem Medulloblastom, eine geringe. Zudem haben viele Hirntumoren eine geringe mitotische Aktivität, sodass nur ein kleiner Anteil der Tumorzellen auf Chemotherapie empfindlich ist. Für eine Reihe von Zytostatika, wie Vincristin, Procarbazin, Nitrosoharnstoffe, Etoposid, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat und Temozolamid, wurden signifikante Ansprechraten beschrieben. Um ausreichende Konzentrationen im Gehirn und Liquor zu erreichen, besteht zudem bei manchen Tumoren die Möglichkeit einer Dosisescalation (hochdosierte Chemotherapie mit autologem Stammzellsupport z. B. bei Kindern mit Chemotherapie-sensitiven Rezidivtumoren, wie Medulloblastomen oder supratentoriellen PNET und bei jungen Kindern mit malignen Hirntumoren) oder der intraventrikulären Gabe von Chemotherapie über ein subkutan implantiertes Ommaya-Reservoir.

Für fast alle kindlichen Hirntumoren existieren spezifische Studienprotokolle [1, 2, 4, 6, 8, 9, 11]. Im Folgenden werden die wichtigsten Therapieoptimierungsprotokolle vorgestellt.

SIOP-Low Grade Glioma Study 2004:
Therapieoptimierungsprotokoll zur Behandlung niedermaligner Gliome

Mit 30–40 % aller Hirntumoren des Kindesalters stellen niedermaligne Gliome – „low-grade glioma“ (LGG) – die größte histologische Gruppe dar. In der SIOP-Low Grade Glioma Study 2004 (Studienleitung Dr. A. Gnekow, 1. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg, Steglinstr. 4, 86156 Augsburg, Tel.: 0821 4003615, E-Mail: Gnekow.hit-lgg@klinikum-augsburg.de) wird der Terminus Gliome von niedrigem Malignitätsgrad benutzt, um alle histopathologisch benignen oder semi-benigen glialen und glioneuronalen Tumoren mit Ausnahme diffus intrinsischer Pongliome, maligner (anaplastischer) Gliome (WHO-Grad III) und des Glioblastoma multiforme zu bezeichnen. Tumortypen, die nach diesem Therapieoptimierungsprotokoll behandelt werden, sind: Pilozytische Astrozytome WHO-Grad I, Astrozytome WHO-Grad II, Pleomorphe Xantho-Astrozytome WHO-Grad I und

II, Isomorphe Oligodendrogliome WHO-Grad II, Oligoastrozytome WHO-Grad II, Gangliogliome WHO-Grad I und II, Desmoplastische infantile Gangliogliome WHO-Grad I.

Im Allgemeinen haben LGG ein langsames Wachstum mit Phasen von Wachstumsstillstand, aber gelegentlich zweifelhafter biologischer Dignität. Spontane Regressionen sind nur für Patienten mit Neurofibromatose Typ I bekannt, bei denen in bis zu 20 % der Fälle ein LGG im Verlauf der Sehbahn, im Dienzephalon oder anderen Hirnregionen auftreten kann. Therapie der Wahl bei einem LGG ist die chirurgische Resektion. Bei vollständiger Entfernung liegt das Rezidivrisiko bei 10 %. Bei unvollständiger Resektion sinkt das 10-Jahres-Überleben auf 15–50 %. Obwohl die Strahlentherapie lange als Standardtherapie angesehen wurde, gibt es keinen eindeutigen Vorteil für eine routinemäßige postoperative Bestrahlung und sollte deshalb erst bei Progression eines Resttumors oder unvollständiger Operation eines Rezidivtumors erfolgen aufgrund der neurokognitiven und endokrinen Langzeitnebenwirkungen. In den vergangenen Jahren ist der Einsatz von Chemotherapie gerade bei Kindern unter acht Jahren geprüft worden. Das primäre Ziel ist dabei die Verschiebung der Strahlentherapie. Für sehr junge Kinder und Kinder mit Neurofibromatose Typ I hat sich diese Strategie bewährt. Die Response-Raten (Abnahme des Tumolvolumens um > 50 %) lagen bei 30–60 %. Zum Behandlungsplan: siehe Abbildung 1.

HIT-2000 (Stand 05. Dezember 2005):
Therapieoptimierungsprotokoll zur Behandlung der Medulloblastome, primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) und Ependymome

Die Behandlung erfolgt nach dem HIT-2000 (Stand 05. Dezember 2005) Therapieoptimierungsprotokoll (Studienleitung Dr. S. Rutkowski, Universitäts-Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931 20127796, Fax: 0931 20127722, E-Mail: hitchem@mail.uni-wuerzburg.de).

Primitive neuroektodermale Tumoren gehören zu den embryonalen Tumoren und sind mit 25 % die zweithäufigste Entität von Hirntumoren bei

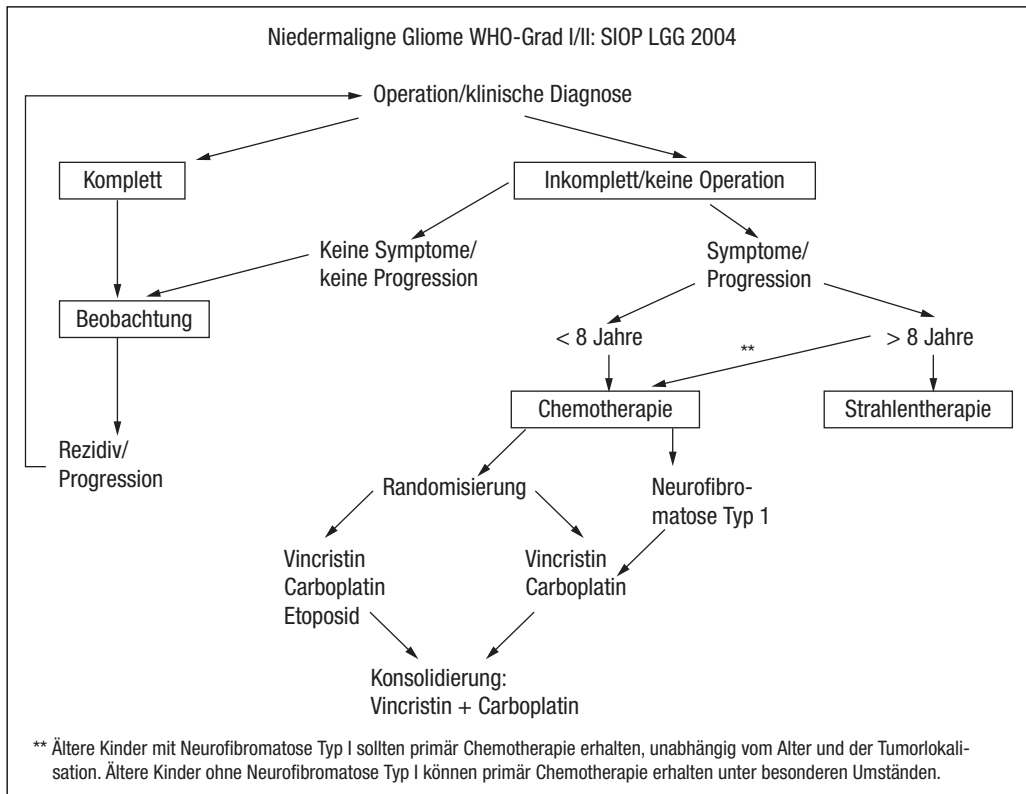


Abbildung 1. Behandlungsplan für niedergradige Gliome (SIOP LGG 2004).

Kindern und Jugendlichen. Zu etwa 75 % gehen sie vom Kleinhirn aus und werden dann als Medulloblastom bezeichnet. Supratentorielle PNET entstehen überwiegend in den Großhirnhemisphären oder in der Pinealisregion (entsprechende Bezeichnung: Pineoblastom). Bei Verdacht auf ein Medulloblastom/PNET sind neben dem Schädel-NMR immer ein spinale NMR und eine Liquordiagnostik notwendig, da bei primärer Metastasierung eine präoperative systemische Chemotherapie erwogen werden kann. Eine okkulte Metastasierung durch Dissemination von Tumorzellen über den Liquorweg kann initial bei 25 % der Kinder im Liquor nachgewiesen werden. Nach dem aktuellen Therapieoptimierungsprotokoll liegt ein signifikanter Liquorbefall (M1) vor, wenn 14 Tage nach Operation noch Tumorzellnester oder mehrere Einzelzellen, die immunzytologisch als PNET-Zellen diagnostiziert werden, im lumbal gewon-

nenen Liquor gefunden werden. Solide intrakranielle (M2) oder spinale Metastasen (M3) sind bei 30 % vorhanden.

Für Medulloblastome ist die primäre Operation von größter Bedeutung, vor allem weil die Patienten durch die lokale Infiltration bedroht sind und Material für Histologie und molekulargenetische Untersuchungen notwendig ist. Da Medulloblastome lokal infiltrierend sind und schnell zur Metastasierung neigen, führt eine alleinige Operation nicht zu einer Heilung. Nach Operation erfolgt bei Kindern über vier Jahren eine Bestrahlung des gesamten Liquorraumes mit Gehirn und Rückenmark und Aufsättigung des Tumorbereichs. In multizentrischen Therapieoptimierungsstudien wurde durch postoperative Bestrahlung und adjuvante Erhaltungs-Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin für Patienten über drei Jahre ohne sichtbare Metastasen ein progressionsfreies 5-Jahres-Überle-

ben von 70 % erreicht. Im aktuellen Behandlungsplan für Patienten mit Medulloblastomen im Alter von vier bis 21 Jahren erfolgt eine Randomisierung (Therapieintensivierung durch hyperfraktionierte Bestrahlung vs. Spätfolgenreduktion durch Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis) (siehe Abbildung 2). Bei Kindern unter vier Jahren verhält sich das Medulloblastom aggressiver. Eine Bestrahlung soll in diesem Alter aufgrund der Nebenwirkungen auf die kognitive Entwicklung vermieden werden. In der HIT-SKK 92 Studie wurde durch intravenöse Chemotherapie und intraventrikuläres Methotrexat über ein Ommaya-Reservoir ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben bei Kindern ohne Resttumor oder sichtbare Metastasen von 74 % erreicht. 16 von 19 Kindern waren nicht bestrahlt worden. Zum aktuellen Behandlungsschema für Kinder < 4 Jahre: siehe Abbildung 3.

Supratentorielle PNET reagieren auf eine Chemotherapie ebenfalls so gut wie Medulloblastome. Die Prognose ist aber aufgrund eines aggressiveren Verhaltens und eines niedrigen Erkrankungsalters der Kinder ungünstig. Seit 2005 erfolgt deshalb die Behandlung für Kinder über vier Jahre nach dem Therapieschema MET-HIT 2000 AB 4 (siehe Abbildung 4). Kinder unter vier Jahren erhalten zwei Blöcke Carboplatin/VP16 über 96 Stunden mit intraventrikulärem Methotrexat, gefolgt von zwei sequenziellen Hochdosis-Chemotherapien, gefolgt von jeweils autologem Stammzellsupport (Konditionierung mit Carboplatin/VP16 und Thiotepa/Cyclophosphamid mit jeweils intraventrikulärem Methotrexat). Falls damit keine komplette Remission erreicht wird, erfolgt anschließend eine Strahlentherapie.

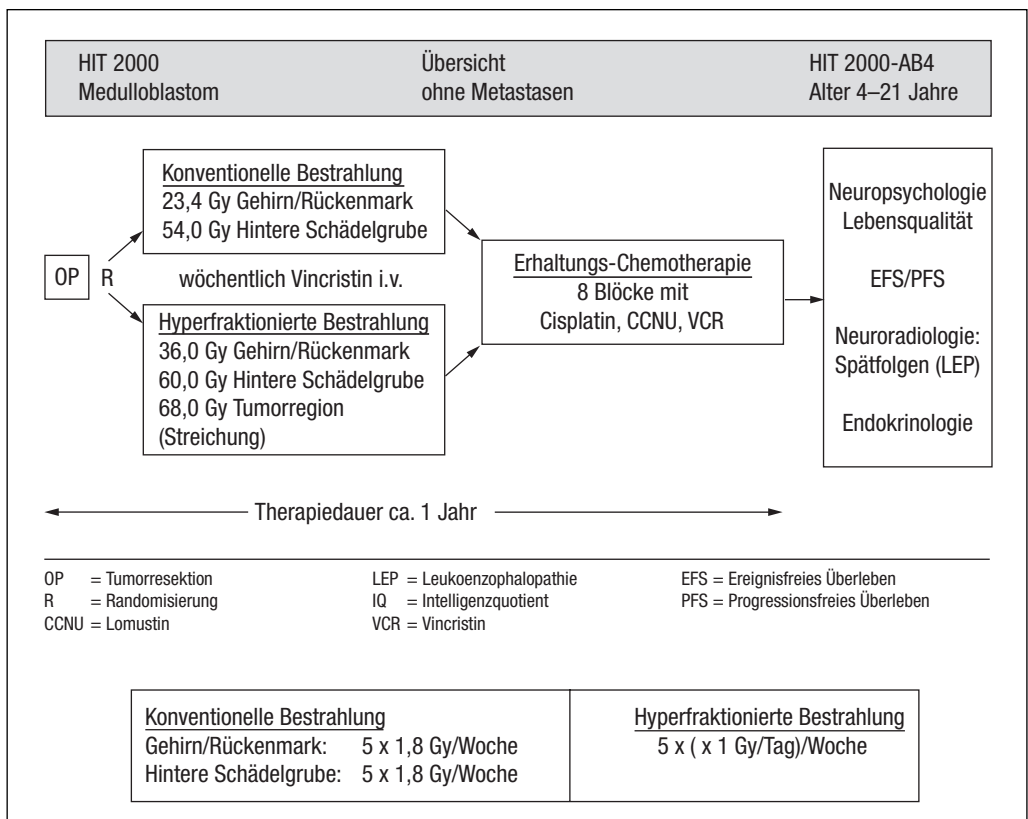


Abbildung 2. Behandlungsschema Medulloblastom, Alter 4–21 Jahre.

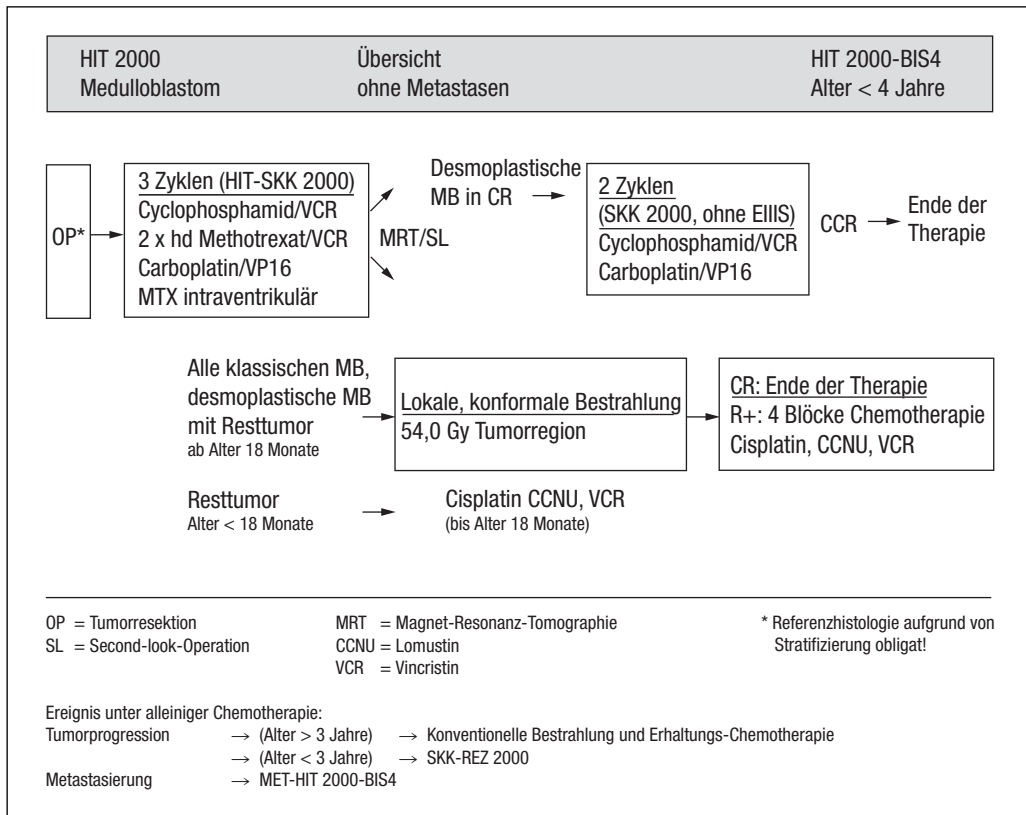


Abbildung 3. Behandlungsschema Medulloblastom, Alter < 4 Jahre.

Ependymome machen 8–12 % aller ZNS-Tumoren im Kindesalter aus, bei Kindern unter fünf Jahren sind es etwa 50 %. Eine Metastasierung entlang des Spinalkanals besteht bei 3–17 % der Patienten bei Diagnose. Bei einer kompletten neurochirurgischen Resektion liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 70 %, während bei incompletter Resektion die Rate bei 32 % liegt. Somit ist die Bedeutung der Operation klar belegt. Häufigstes Rezidivereignis ist das Lokalrezidiv. Durch eine adjuvante Bestrahlung konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich gesteigert werden, somit folgt im aktuellen Studienprotokoll nach der Operation eine adjuvante Strahlentherapie. Die Rolle der Chemotherapie ist bisher nicht klar definiert, allerdings gibt es Studien mit positiven Ergebnissen für eine Chemotherapie. In der aktuellen Studie erhalten Kinder über vier Jahre eine Chemotherapie im

Anschluss an die Bestrahlung (siehe Abbildung 5). Kinder unter vier Jahren erhalten eine Chemotherapie postoperativ, um den Bestrahlungszeitpunkt hinauszuzögern (siehe Abbildung 6).

SIOP CNS GCT 96: Therapieoptimierungsprotokoll zur Behandlung intrazerebraler Keimzelltumoren

Intrazerebrale Keimzelltumoren treten meist mittelliniennah auf, d. h. im Bereich der Pinealis oder in der suprasellären Region. Manchmal werden auch bifokale Tumoren im Bereich der Pinealis und der Hypophyse gefunden. Zur initialen Diagnostik gehören neben einer MRT-Untersuchung des gesamten zentralen Nervensystems auch eine Liquoruntersuchung hinsichtlich Zytologie und der Tumormarker AFP und β -HCG. Zeitgleich müssen die Tumormarker

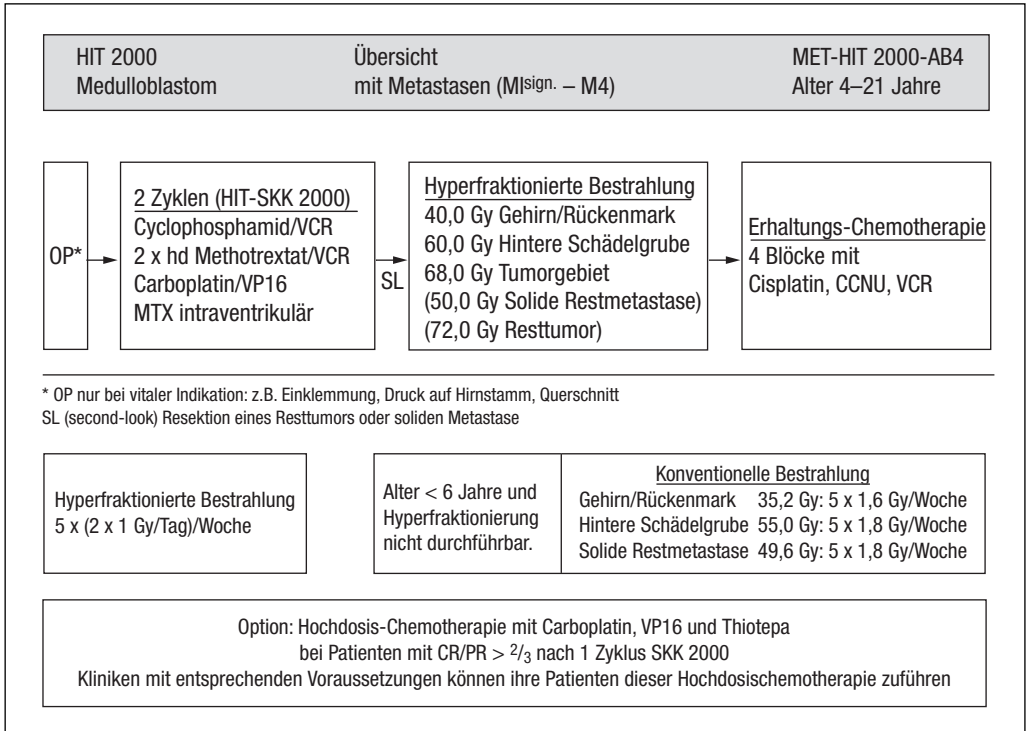


Abbildung 4. Behandlungsschema supratentorielle PNET ohne Metastasen, Alter 4–21 Jahre.

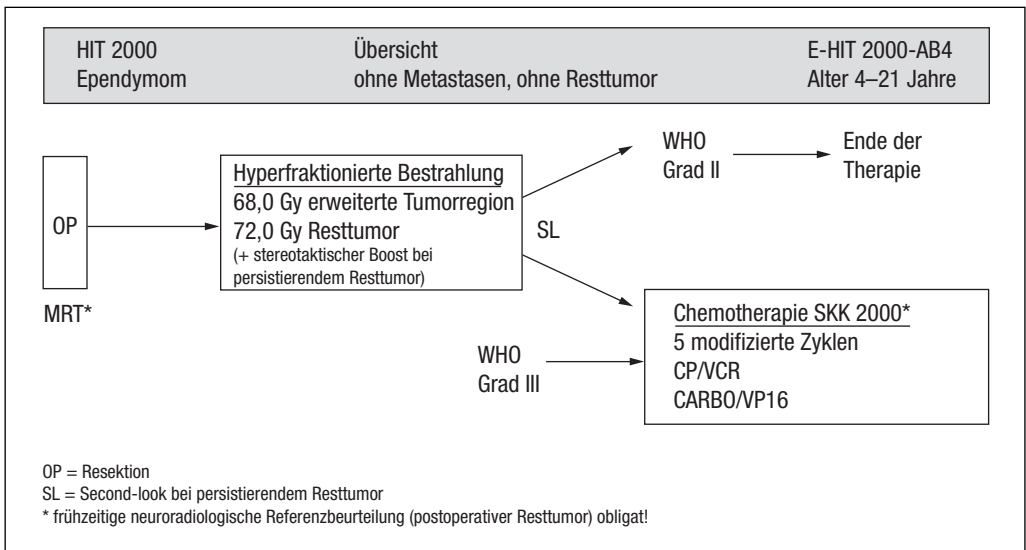


Abbildung 5. Behandlungsschema Ependymome ohne Metastasen, ohne Resttumor, Alter 4–21 Jahre

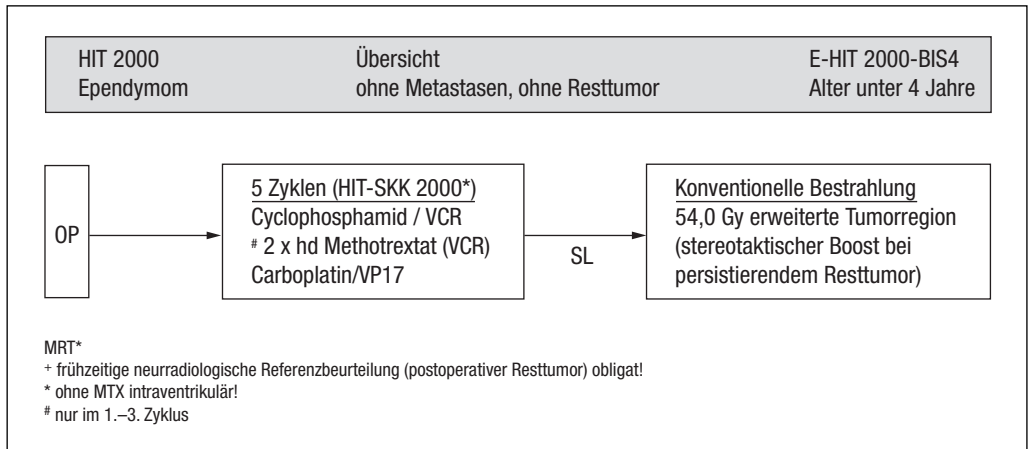


Abbildung 6. Behandlungsschema Ependymome ohne Metastasen, ohne Resttumor, Alter < 4 Jahre

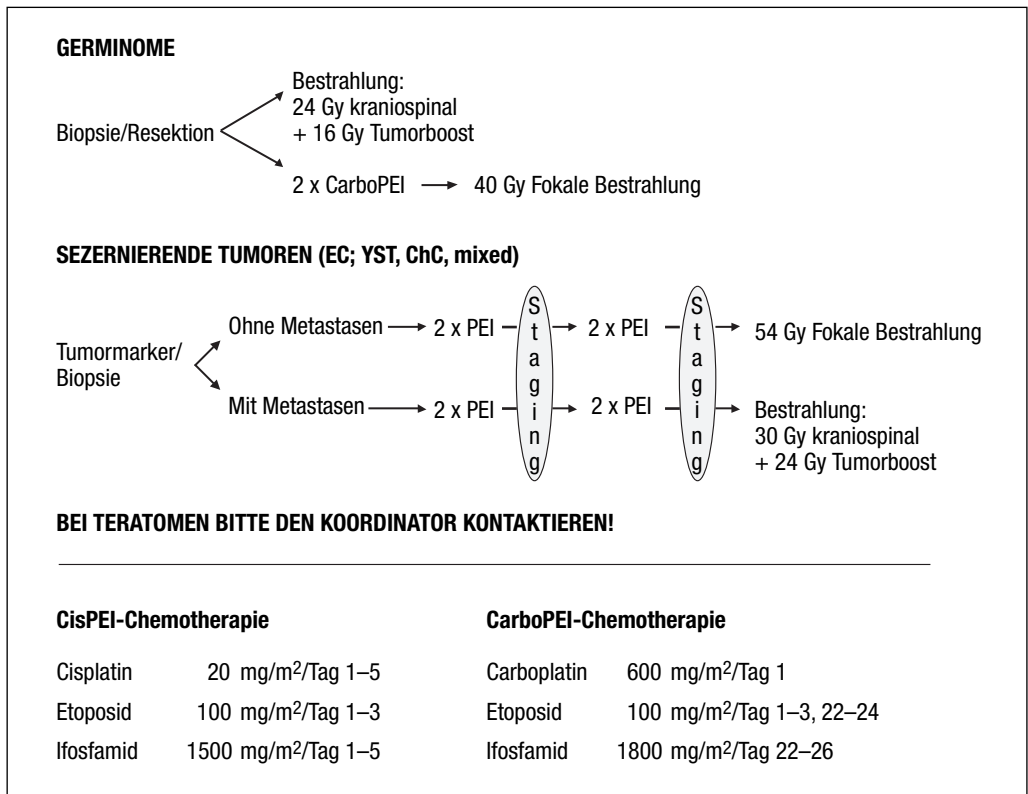


Abbildung 7. Behandlungsschema intrazerebraler Keimzelltumoren.

auch im Serum untersucht werden. Bei AFP > 25 µg/dl und β-HCG > 50 IU/l kann bei Ausschluss anderer Ursachen und charakteristischer Tumorlokalisation ein sezernierender Keimzelltumor diagnostiziert werden. Hier kann auf eine Biopsie verzichtet werden.

Die Behandlung erfolgt nach dem SIOP CNS GCT 96 Therapieoptimierungsprotokoll (Komm. Studienleitung Dr. Gabriele Calaminus, Universitätsklinikum Münster, Domagkstr. 24, 48149 Münster, Tel.: 0251 8358060, Fax: 0251 8357874). Die Therapie besteht aus einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie und richtet sich nach der Tumorphistologie und dem initialen Staging (Abbildung 7).

Germinome sind die häufigsten intrazerebralen Keimzelltumoren. Mit alleiniger kraniospinaler Bestrahlung (24 Gy plus 16 Gy Tumorboost) können über 90 % geheilt werden. Alternativ für kleine Kinder wird Platin-haltige Chemotherapie und anschließende fokale Bestrahlung (40 Gy) empfohlen.

Bei sezernierenden Tumoren besteht die Therapie aus initialer Cisplatin-haltiger Chemotherapie. Bei lokalisierten Tumoren erfolgt anschließend eine fokale Bestrahlung (54 Gy), bei metastasierten Tumoren eine kraniospinale Bestrahlung (30 Gy) mit Aufsättigung aller Tumorherde (auf 54 Gy). Bei einem Restherd wird nach Ende der Chemotherapie eine Tumorsektion empfohlen. Mit dieser Therapiestrategie erreicht man ein ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 60 %.

Literatur

- Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P (1996) Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38: 265–271
- Calaminus G, Nicholson JC, Alapetite C et al (2002) Malignant CNS germ cell tumors: interim analysis after 5 years of SIOP CNS GCT 96. *Med Pediatr Oncol* 39: O 030
- Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (2006) Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer, Heidelberg
- Gnekow AK, Kaatsch P, Kortmann R, Wiestler OD (2000) HIT-LGG: effectiveness of carboplatin-vincristine in progressive low-grade gliomas of childhood – an interim report. *Klin Padiatr* 212: 177–184
- Kaatsch P, Rickert CH, Kuehl J, Schuez J, Michaelis J (2001) Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 92: 3155–3164
- Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B et al (2000) Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 269–279
- Kühl J, Korinthenberg R (2006) ZNS-Tumoren. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (eds) Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer, Heidelberg, pp 777–823
- Packer RJ (2000) Chemotherapy: low grade gliomas of the hypothalamus and thalamus. *Pediatr Neurosurg* 32: 259–263
- Packer RJ, Goldwein HS, Nicholson LG et al (1999) Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A children's cancer group study. *J Clin Oncol* 17: 2127–2136
- Peraud A, Goetz C, Siefert A, Tonn JC, Kreth FW (2006) Interstitial Iodine-125 radiosurgery alone or in combination with microsurgery for pediatric patients with eloquently located low-grade glioma: a pilot study. *Childs Nerv Syst* (in press)
- Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JEA, Kortmann RD, Kuehl J (2005) Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352: 978–986

Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome

L. Schaaf, E. Uhl, J. Schopohl, C. Auernhammer, B. Wowra, A. Grosu, G. K. Stalla

Hypophysenadenome

Epidemiologie und Klassifikation

Hypophysenadenome stellen etwa 10–15 % aller intrakraniellen Tumoren dar und sind nach den Meningeomen die zweithäufigsten intrakraniellen Neoplasien. Sie sind in der Regel benigne Tumoren, die sich vom Hypophysenvorderlappen ableiten und nicht selten infiltrativ in die Umgebung einwachsen [12]. Die Inzidenz liegt bei 30/1 000 000 Einwohner/Jahr, die Prävalenz bei 300/1 000 000 Einwohner [3]. Hypophysenkarzinome sind sehr selten. Neben hormoninaktiven Hypophysenadenomen finden sich Hormonproduzierende Adenome wie Prolaktinome, Wachstumshormon-produzierende und ACTH-produzierende Adenome. Die übrigen seltenen sellären Raumforderungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Hereditäre Hypophysenadenome

können im Rahmen der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1) auftreten [4]. Je nach Größe und Hormonaktivität des Hypophysentumors differenziert man zwischen Mikro- (< 10 mm) und Makroadenomen (> 10 mm).

Diagnostik

Hormonanalyse

Bei Nachweis einer sellären Raumforderung sollte immer eine endokrinologische Diagnostik erfolgen, um hormonaktive und hormoninaktive Hypophysenadenome zu differenzieren [7]. Insbesondere muss ein Prolaktinom ausgeschlossen werden, da auch bei Makroprolaktinomen in der Regel eine medikamentöse Primärtherapie und keine Operation erfolgt. Bei der hormonanalytischen Diagnostik sind basale Hormonspiegel *per se* nicht immer aussagekräftig, weshalb bei einer

Tabelle 1. Tumoren im Sella-Bereich.

Klassifikation	
Hypophysenadenome	Hormoninaktive oder hormonaktive Hypophysenadenome oder extrem selten Hypophysenkarzinome
Ontogenetische Zellresttumoren	Kraniopharyngeome, Epidermoide, Chordome, Lipome
Zysten und Fehlbildungen	Zysten der Rathke'schen Tasche, Kolloidzysten, Sphenoidale Mukozellen, Arachnoidzysten, Pseudotumor cerebri, Empty-Sella-Syndrom
Primitive Keimzelltumoren	Dysgerminome, Teratome, Ektope Pinealome, Dermoide
Vaskuläre Veränderungen	Aneurysmen, Blutungen, Hämangiome
Entzündungen und Granulome	Hypophysenabszesse, Sarkoidose, Tuberkulome, Histiozytosis X, Echinokokkuszysten, Autoimmunhypophysitis
Sonstige Tumoren	Gliome (Astrozytome, Mikroglione, Oligodendroglione, Ependymome, Infundibulome, Chiasma-Opticum-Gliom), Meningeome, Enchondrome, Metastasen, Primäre Lymphome

Hormonmehrersekretion zusätzlich Suppressions-
teste und bei einer vermuteten Hormondefi-
zienz Stimulationsteste durchgeführt werden
[14]. Das gleichzeitige Vorhandensein von Sym-
ptomen eines Diabetes insipidus, d. h. einer Insuf-
fizienz des Hypophysenhinterlappens, ist dabei
immer ein möglicher Hinweis auf eine primär
hypothalamische Erkrankung, z. B. ein Krani-
opharyngeom, und kommt bei Hypophysentumoren
praktisch nie vor. Die Überprüfung der Hy-
pophysenhinterlappenfunktion zum Nachweis
eines Diabetes insipidus mit dem klassischen
Durstversuch ist daher nur selten erforderlich.

Neuroradiologische Diagnostik

Hypophysentumoren und Kraniopharyngeom:
Die Bildgebung erfolgt mittels MRT, der Stellen-
wert der CT ist auf die Darstellung der knöchernen
Strukturen der Schädelbasis zur OP-Planung
wie auf den Nachweis von Knochendestruktionen
bei malignen Prozessen und Verkalkungen bei
Kraniopharyngeomen und auf eine eventuell
dynamische KM-Untersuchung beschränkt. Ein
Ausschluss eines Riesenaneurysmas erfordert
eine MR-, CT- oder konventionelle Angiographie
[6].

Hypophysenadenome: Die MR-Bildgebung sollte
immer koronare T2- und sagittale und koronare
T1-gewichtete Schichten vor und T1-gewichtete
Schichten in allen drei Ebenen nach
intravenöser Gabe von Kontrastmittel mit einer
Schichtdicke von maximal 3 mm umfassen. Nach
Kontrastmittelgabe empfiehlt sich eventuell
auch die Anwendung der Fettsättigung zur Diffe-
renzierung von Fett und Kontrastmittel bzw.
Blut. Zum Auffinden eines Mikroadenoms der
Adenohypophyse (< 1 cm) ist für den Nachweis
einer verzögerten Anreicherung die dynamische
Kontrastmittel-Untersuchung mit einer schnel-
len Messfolge von höchstens 15 Sekunden erforder-
lich. Bei Mikroadenomen (< 1 cm) ergibt sich
die Differenzialdiagnose im Wesentlichen auf
eingeblutete Zysten.

Cushing-Adenome können auch mittels Blutab-
nahme aus dem Sinus petrosus inferior vor und
nach Stimulation gesucht werden (siehe oben).

Makroadenome müssen auf ihre Lage zum Sinus
cavernosus und Chiasma optikum überprüft
werden.

Kraniopharyngeome: Diese epithelialen Missbil-
dungstumoren sind in der Regel intra- oder su-
prasellär lokalisiert. Sie weisen häufig Verkalkun-
gen auf (CT) und zeigen überwiegend
zystische Komponenten unterschiedlichen Sig-
nalgehaltes mit nur geringer Kontrastmittel-
Aufnahme der Zystenwände.

Sonstige Missbildungstumoren: Dermoide liegen
meist im Liquorraum mittelliniennah und beste-
hen aus Zysten, die T2-hyperintens sind; ein si-
cheres Erkennungsmerkmal ist ein Fettgewebs-
anteil (T1-Signal, CT-Dichte). Epidermoide
liegen meist in den basalen Zisternen und sind in
T1- und T2- Gewichtung annähernd isointens. In
der Diffusionsichtung sind die Hornschuppen
an einem hohen Signal erkennbar.

Ophthalmologische Untersuchungen

Bei supra- und parasellärer Extension der Tumo-
ren mit Kompression der Nn. optici und/oder des
Chiasma opticum kann es zu Visuseinschränkun-
gen und Gesichtsfeldausfällen kommen, weshalb
diese Funktionen von augenärztlicher Seite un-
tersucht werden sollten. Ein einseitiger Beginn
spricht dabei nicht gegen ein Hypophysenade-
nom [13]. Eine laterale Ausdehnung des Tumors
in den Sinus cavernosus kann in seltenen Fällen
die Hirnnerven III, IV, V und VI schädigen, was
zu Doppelbildern, Ptosis und Gesichtsschmer-
zen führen kann.

Hormoninaktive Hypophysenadenome

Klinische Symptomatik: Hormoninaktive Hypo-
physenadenome stellen mit 22–25 % die zweit-
häufigste Gruppe der Adenome dar. Abhängig
von der Größe äußern sie sich am häufigsten
durch Sehstörungen und/oder durch den Ausfall
einer oder mehrerer Hormonachsen (Tabelle 2).

Diagnostik: Beim Verdacht auf ein hormoninak-
tives Hypophysenadenom sollte, vor allem bei
gering ausgeprägter klinischer Symptomatik, ein
endokrinologisches Basisprogramm mit Bestim-
mung von TSH, FT3, FT4, Cortisol, LH, FSH,
Testosteron und IGF-1 durchgeführt werden,

Tabelle 2. Symptome einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Lokalisation	Symptome
Ausfall der somatotrophen Funktion	Minderwuchs im Kindes- und Jugendalter, veränderte Körperzusammensetzung mit reduzierter Muskelmasse und vermehrter abdomineller Fetteinlagerung, Fettstoffwechselstörung: erhöhtes LDL und erniedrigtes HDL, erhöhtes Arteriosklerosierisiko, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit
Ausfall der gonadotropen Funktion	Verminderte oder fehlende Achsel- und Schambehaarung, vermehrte periokuläre und periorale Fältelung der Haut; bei der Frau: Oligo-Amenorrhö, Mammaatrophie, Infertilität; beim Mann: Infertilität, Libido- und Potenzminderung, kleine, weiche Testes
Ausfall der thyreotropen Funktion	Kälteintoleranz, Neigung zur Gewichtszunahme, Müdigkeit, Lethargie, Wesensveränderung, Bradykardie
Ausfall der kortikotropen Funktion	Blasses Hautkolorit, Schwäche, Müdigkeit, Apathie, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen in Stresssituationen, Hypoglykämien

Tabelle 3. Medikamente und Hyperprolaktinämie.

Medikamente
Dopaminrezeptor-Antagonisten
– Phenothiazine, Butyrophenone
– Thioxanthene
– Metoclopramid
– Sulpirid
Dopamin-depletierende Medikamente
– Methyldopa
– Reserpin
Östrogene
Opiate

das eventuell durch Stimulationstests ergänzt werden muss.

Therapie: Grundsätzlich werden hormoninaktive Adenome der operativen Therapie zugeführt, wenn sie durch ein Chiasmasyndrom oder durch eine Hypophyseninsuffizienz in Erscheinung treten. Sofern weder das eine noch das andere vorliegt, kann nicht nur bei kleinen, zufällig entdeckten Adenomen, sogenannten Inzidentalomen, sondern in Einzelfällen auch bei Makroadenomen mit Bezug zum Chiasma zugewartet werden. Bei Patienten mit deutlich erhöhtem Operationsrisiko kann ausnahmsweise ein medikamentöser Heilversuch mit einem Dopaminagonisten oder Somatostatin-Analoga unternommen werden.

Prognose: Bei Patienten mit präoperativer Sehstörung kann eine Verbesserung der Symptoma-

tik in 80–90 % der Fälle erreicht werden. Zu einer Normalisierung der Hypophyseninsuffizienz kommt es in 30 % der Fälle. Die 10-Jahres-Rezidivrate liegt bei 15 %.

Prolaktinome (Prolaktin-produzierende Hypophysenadenome)

Klinische Symptomatik: 50 % aller Hypophysenadenome sind Prolaktinome. Das klinische Bild bei einem Prolaktinom hängt vom Geschlecht, Alter und der Dauer der Hyperprolaktinämie ab. Frauen im gebärfähigen Alter stellen sich häufig wegen Zyklusstörungen und unerfülltem Kinderwunsch beim Arzt vor. Ein weiteres Leitsymptom ist die Galaktorrhö, die bei etwa 50 % der Frauen auftritt. Beim Mann kommt es zur Minderung oder zum Verlust der Libido und Potenz. Da Prolaktin als einziges Hypophysenhormon vom Hypothalamus inhibitorisch durch Dopamin kontrolliert wird, kann auch jedes Medikament, das Dopamin-antagonistisch wirkt, zu einer Hyperprolaktinämie führen (Tabelle 3).

Diagnostik: Ein einmalig im Normbereich gemessener Prolaktinwert schließt ein Prolaktinom weitgehend aus. Mehrmalige Messungen dienen lediglich dazu, stressbedingte leichte Hyperprolaktinämien nicht falsch zu bewerten [17]. Differenzialdiagnostisch ist eine Begleithyperprolaktinämie z. B. bei hormoninaktiven Makroadenomen zu berücksichtigen, die durch die tumorbedingte Kompression des Hypophysenstiels entsteht (Beeinträchtigung des Prolaktin-

Tabelle 4. Diagnostik des Prolaktinoms.

Methode	Untersuchung
Hormonanalytik	<ul style="list-style-type: none"> – Bestimmung des Prolaktinspiegels, gegebenenfalls mehrfach – Bestimmung der Gonadotropine LH und FSH sowie des Testosteronspiegels beim Mann und des Östradiolspiegels bei der Frau zum Ausschluss oder Nachweis eines sekundären Hypogonadismus – Überprüfen der hypophysären Partialfunktionen bei Raumforderung im Bereich der Sella, insbesondere bei einer Tumorgröße > 1 cm
Bildgebende Diagnostik	– Kernspintomographie der Sellaregion
Ergänzende Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> – Augenärztliche Untersuchung, insbesondere bei Raumforderung > 1 cm – Bei länger bestehender Hyperprolaktinämie mit Oligo- oder Amenorrhö bzw. Hypogonadismus: Osteodensitometrie zum Nachweis einer relevanten Knochendichteminderung

Tabelle 5. Therapie der Prolaktinome mit Dopaminagonisten.

Präparat	Handelsname	Dosierung	Orale Applikation
Bromocriptin	Pravidel®	2,5–30 mg	Täglich
	Kirim®	2,5–30 mg	Täglich
Cabergolin	Dostinex®	0,25–2 mg	2–4 × pro Woche
	Cabaseril®		
Lisurid	Dopergin®	0,2–2,6 mg	Täglich
Metergolin	Liserdol®	4–16 mg	Täglich
Quinagolid	Norprolac®	0,025–0,75 mg	Täglich

Tabelle 6. OP-Indikationen bei Prolaktinomen.

Indikationen
– Unverträglichkeit der medikamentösen Therapie
– Nicht ausreichende Wirksamkeit der medikamentösen Therapie
– Rasch progredienter Visusverlust
– Kinderwunsch bei Makroprolaktinomen
– Großer zystischer Tumoranteil

inhibierenden Dopamintransportes zum Hypophysenvorderlappen). Bei weiter bestehendem Verdacht auf ein Prolaktinom wird die Diagnostik entsprechend Tabelle 4 komplettiert.

Therapie: Der Einsatz von Dopaminagonisten der zweiten Generation ist die Therapie der Wahl (Tabelle 5). Diese hemmen nicht nur die Prolaktinsekretion, sondern können auch zur Schrumpfung des Hypophysentumors führen [8]. Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte wegen der langjährigen Erfahrung nach wie vor Bromocriptin eingesetzt werden. In Einzelfällen kann eine Indikation zu operativen Vorgehen bestehen (Tabelle 6).

Ist das Vorliegen eines Prolaktinoms ausgeschlossen, richtet sich die Therapie der Hyperprolaktinämie nach der behandelbaren Grunderkrankung. Sind entsprechende Medikamente als Ursache der Hyperprolaktinämie identifiziert worden, kann eine Umstellung der Medikation auf ein anderes Präparat erfolgen, wenn klinisch beeinträchtigende Symptome (z. B. Galaktorrhö) bestehen.

Prognose: Auf die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten der zweiten Generation sprechen 80–90 % der Patienten an. Die 5-Jahres-Rezidivrate nach Absetzen der Medikation liegt zwischen 20 % und 40 %. Nach der Operation kommt es bei 85–90 % der Patienten mit ei-

nem Mikroadenom und bei 50–60 % der Patienten mit einem Makroadenom zur Remission, die Rezidivrate liegt bei 20 %.

Wachstumshormon-produzierende Hypophysenadenome

Klinische Symptomatik: Etwa 22 % der Hypophysenadenome sind Wachstumshormon-produzierende Adenome. Die pathologisch vermehrte Wachstumshormon (GH)-Sekretion führt präpubertär zum Gigantismus und im Erwachsenenalter zur Akromegalie, welche durch typische morphologische und metabolische Veränderungen gekennzeichnet ist (Tabelle 7). Operationen

eines Karpaltunnelsyndroms oder ein Schlaf-Apnoe-Syndrom in der Anamnese sollten an eine Akromegalie denken lassen. Metabolisch äußert sich die Akromegalie vor allem durch die pathologische Glukosetoleranz. Neben der Neigung zu einer Strumaentwicklung gibt es Hinweise auf eine vermehrte Inzidenz von Kolonpolypen mit erhöhtem Risiko einer malignen Entartung.

Diagnostik: Bei einem Wachstumshormonwert unterhalb 0,1 µg/l [5] und insbesondere, wenn der IGF-I Wert im alters- und geschlechtssprechenden Normbereich liegt, ist die Diagnose einer Akromegalie bei einem Patienten ausgeschlossen. Die sicherste Ausschlussdiagnostik ist der orale Glukosetoleranztest (Tabelle 8).

Therapie: Die Methode der Wahl ist die chirurgische Behandlung. Bei nicht operablen oder nicht durch eine Operation geheilten Patienten ist die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten und lang wirkenden Somatostatin-Analoga (z. B. Sandostatin, Somatuline®) als „Second-line-Therapie“ etabliert [9], die gelegentlich auch präoperativ eingesetzt werden, da sie nicht nur zur Senkung der pathologisch erhöhten Wachstumshormonspiegel führen, sondern im Einzelfall auch zur Schrumpfung und günstigen Konsistenzänderung der Adenome. Alternativ steht der Wachstumshormon-Rezeptorantagonist Pegvisomant® zur Verfügung [21]. Patienten,

Tabelle 7. Symptome der Akromegalie.

Symptom	Auftreten in % der Fälle
Vergroößerung der Akren	100
Kopfschmerzen	60–85
Zyklusstörungen bei Frauen	45–85
Sehstörungen	25–60
Hyperhidrosis	50–90
Hypertrichosis	25–55
Libidoverlust	40–60
Karpaltunnelsyndrom	30–45
Gelenkbeschwerden	20–70
Arterielle Hypertonie	35–50

Tabelle 8. Diagnostik der Akromegalie.

Methode	Untersuchung
Hormonanalytik	<ul style="list-style-type: none"> – Basale IGF-1- und GH-Bestimmung – Suppressionstest: OGTT mit 75 g Glukose (bei Normalpersonen Suppression des GH auf unter 1 µg/l) – Bei positivem Testausfall einmalig die Bestimmung von GHRH (zum Ausschluss einer extopen Produktion) – Überprüfen der hypophysären Partialfunktionen bei Raumforderung im Bereich der Sella, insbesondere bei einer Tumorgroße > 0,1 cm
Bildgebende Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> – Kernspintomographie (NMR)
Ergänzende technische Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> – Zum Nachweis einer eventuell vorhandenen Organomegalie: Echokardiographie, Abdomen- und Schilddrüsenultraschall (eventuell Szintigraphie) – Im Falle einer Kardiomyopathie: Ergometrie, Langzeit-EKG, gegebenenfalls elektrophysiologische Untersuchung – Zum Nachweis von Kolonpolypen: Koloskopie, gegebenenfalls mit Biopsie bzw. Polypektomie – Mammadiagnostik

die operativ nicht komplett geheilt wurden und auf eine medikamentöse Therapie nicht ansprechen, können fraktioniert stereotaktisch oder radiochirurgisch bestrahlt werden (CyberKnife, GammaKnife, Linac) [9].

Prognose: Die Erfolgsrate der Operation bei Mikroadenomen liegt bei 90 %, bei Makroadenomen mit häufiger auftretendem, infiltrativem Wachstum bei 50 %. Die Rezidivrate beträgt bis zu 10 %. Auf die medikamentöse Therapie sprechen circa 80 % der Patienten an. Durch die Radiochirurgie kommt es zu einer kompletten Remission in 50–60 % der Fälle. Für die Langzeitprognose mitentscheidend ist neben der Entwicklung eines Diabetes mellitus und arteriellen Hypertonus die Ausprägung der im Rahmen der Akromegalie typischen Viszeromegalie, die zu einer dilatativen Kardiomyopathie und seltener zu einer koronaren Herzerkrankung mit einhergehender Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen führen kann. Aufgrund dieser Systemmanifestationen ist die Lebenserwartung von Menschen mit Akromegalie im Vergleich zur Normalbevölkerung vermindert.

ACTH-produzierende Hypophysenadenome

Symptomatik: 5 % aller Hypophysenadenome sind ACTH-produzierende Adenome, die zum Glukokortikoidexzess und dem klinischen Bild des Cushing-Syndroms (Tabelle 9) führen.

Diagnostik: Das diagnostische Vorgehen ist in Tabelle 10 dargestellt. Wichtig ist die differenzialdiagnostische Abklärung zwischen Morbus Cushing (hypothalamisch-hypophysär) und einer ektopen ACTH-Sekretion (Tabelle 11) [7, 10, 15]. Kann aufgrund der Höhe der basalen ACTH-Spiegel, der entsprechenden Funktionsdiagnostik und der Bildgebung nicht zweifelsfrei zwischen einer hypophysären und einer paraneoplastischen ACTH-Produktion differenziert werden (Tabelle 11), bietet sich eine venöse Katheterdiagnostik mit Bestimmung des ACTH im Sinus petrosus inferior an [1].

Therapie: Ist die Diagnose eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms gesichert, sollte die Indikation zur Operation gestellt werden [11]. Als Second-line-Therapie wird die Radiatio bzw. Radiochirurgie eingesetzt [15]. Die Indikation zur adrenostatischen mit Nitroimidazolderivaten (Nizoral, Hypnomidate) oder adrenolytischen Therapie op-DDD (Mitotane[®]) ist sehr begrenzt. Außerdem stehen Metyrapon und

Tabelle 9. Symptome des Cushing-Syndroms.

Symptom	Häufigkeit [%]
Rotes, gerundetes Gesicht (Vollmond, Plethora)	90
Stammbetonte Fettsucht	85
Hypertonie	85
Hypogonadismus (Amenorrhö, Libido- und Potenzverlust)	80
Osteoporose	75
Striae rubrae, hämorrhagische Diathese	65
Muskelschwäche	60
Hirsutismus (bei Frauen)	70
Knöchelödeme	55
Büffelhocker	55
Akne	55
Rücken- und Knochenschmerzen	50
Psychische Veränderungen (z. B. Depression)	45
Schlechte Wundheilung (Ulcus cruris)	35
Polyurie, Polydipsie	30
Kyphose	25
Nierensteine	20
Leichte Polyzythämie	20

Tabelle 10. Spezifische endokrine Funktionsdiagnostik des Cushing-Syndroms.

Ausschluss der Verdachtsdiagnose	23 Uhr Speichel-Kortisolmessung (falls verfügbar) Niedrigdosierter Dexamethasonhemmtest (2 mg Dexamethason um 22 Uhr mit morgendlicher Bestimmung des Serum-Kortisols)	<ul style="list-style-type: none"> – Assayabhängige Grenzwerte beachten – Bei adäquater Suppression des Serum-Kortisols auf < 20 ng/ml ist ein (endogenes) Cushing-Syndrom ausgeschlossen
Diagnosesicherung	Kortisoltagesrhythmik (Bestimmung des Serum-Kortisols um 8 Uhr und 24 Uhr) Niedrigdosierter Dexamethasonhemmtest (2 mg Dexamethason über Nacht oder 4 x 0,5 mg Dexamethason über zwei Tage) Kortisolausscheidung (Bestimmung von freiem Kortisol im 24-Stunden-Urin)	<ul style="list-style-type: none"> – Aufgehobene Tagesrhythmik bei jeder Form des endogenen Hyperkortisolismus – Mangelnde Suppression des Serum-Kortisols bei jeder Form des endogenen Cushing-Syndroms – Erhöhte Ausscheidung von freiem Kortisol bei jeder Form des endogenen Cushing-Syndroms
Differenzialdiagnose	ACTH-Plasmakonzentration CRH-Test (Injektion von 100 µg CRH i.v. oder 1 µg/kg KG, Bestimmung von Kortisol und ACTH nach 0', 30' und 60') Hochdosierter Dexamethasonhemmtest (z. B. 3 x 1 mg über drei Tage, dann 4 x 2 mg über drei Tage; alternativ auch 8 mg in einer nächtlichen Dosis) Sinus-Petrosus-Kathetersierung in Kombination mit CRH-Test (zentrale und periphere) ACTH-Bestimmung	<ul style="list-style-type: none"> – Supprimiert bei Kortisol-sezernierendem Nebennierenrindenadenom oder -karzinom – Normal oder leicht erhöht bei Morbus Cushing – Meist (exzessiv) erhöht bei Cushing-Syndrom aufgrund einer ektopen ACTH-Sekretion – Anstieg von ACTH und Kortisol bei Morbus Cushing – Keine Modulation von ACTH und Kortisol bei ektopem Cushing-Syndrom – Serum-Kortisol und ACTH partiell supprimiert bei Morbus Cushing – Keine Modulation von ACTH und Kortisol bei ektopem Cushing-Syndrom – Gradient zwischen zentral und peripher bei Morbus Cushing – Kein Gradient zwischen zentral und peripher bei ektopter ACTH-Bildung

Aminoglutethimid als Hemmer der Cortisolsynthese zur Verfügung. Sie kann als Notfalltherapie bei schweren psychiatrischen Symptomen des Hypercortisolismus und bei klinisch ausgeprägtem, langjährigem Hypercortisolismus zur präoperativen Vorbereitung erfolgreich eingesetzt werden; daneben beim Misserfolg der ope-

rativen Therapie und bei metastasierenden Malignomen. Bei Persistenz muss die beidseitige Adrenalektomie in Erwägung gezogen werden.

Prognose: Die Erfolgsrate bei der Erstoperation beträgt zwischen 60 % und 90 %. Eine vollständige Remission mit Radiatio bzw. Radiochirurgie wird in 60–70 % der Fälle erzielt [15]. Die 10-

Tabelle 11. Differenzialdiagnose des Cushing-Syndroms bei Erwachsenen.

ACTH-abhängige Form (circa 85 %)	ACTH-unabhängige Form (circa 15 %)
<ul style="list-style-type: none"> – Morbus Cushing (= ACTH-sezierendes Hypophysenadenom) – Ektope ACTH-Bildung, z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom (10–15 %) oder Bronchialkarzinome – Ektope Bildung von CRH oder anderer Peptide, die ACTH stimulieren (extrem selten) 	<ul style="list-style-type: none"> – Nebennierenrindenadenom (circa 10 %) – Nebennierenrindenzarzinom – Bilaterale mikro- oder makronoduläre Nebennierenrindenhyperplasie (0,5–1 %) – Iatrogenes Cushing-Syndrom durch exogene Glukokortikoidgabe

Jahres-Rezidivrate bei Erwachsenen liegt bei 10–12 %, bei Kindern und Jugendlichen ist sie wesentlich höher (40 %).

Operation

Die meisten Hypophysenadenome (> 90 %) können über einen transsphenoidalen Zugang in mikrochirurgischer bzw. endoskopischer Technik entfernt werden. Die Mortalität bei diesem Eingriff liegt unter 0,5 %, schwere Komplikationen treten in 1–2 % der Fälle auf. Die Indikation zur transkraniellen Operation über einen meist subfrontalen oder pterionalen Zugang ergibt sich für Tumoren, die in ihrer Hauptmasse supra- oder parasellär entwickelt sind oder suprasellär eine asymmetrische Ausdehnung haben.

Strahlentherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie der Hypophysenadenome in der Primärbehandlung oder in der Rezidivsituation wird gestellt bei hormoninaktiven Makroadenomen mit Kompression der benachbarten Strukturen, die aus klinischen Gründen operativ oder medikamentös nicht behandelt werden können. Des Weiteren residuelle Tumoren nach Mikrochirurgie, die in der Bildgebung (MRT) eine Tumorprogression zeigen, sowie hormonaktive Hypophysenadenome, die postoperativ, trotz medikamentöser Behandlung, einen erhöhten Hormonspiegel zeigen. Außerdem Rezidive nach Mikrochirurgie, wenn sie nach kurzen Intervallen auftreten und zu wiederholten Operationen führen [2]. Für die strahlentherapeutische Behandlung stehen verschiedene Techniken, wie die Radiochirurgie am CyberKnife/GammaKnife oder am Linear-

beschleuniger, die stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie am Linearbeschleuniger oder die dreidimensional geplante, konformale Strahlentherapie am Linearbeschleuniger zur Verfügung.

Perioperative Substitution und Nachsorge

Eine Insuffizienz der Hypophysenpartialfunktionen muss sowohl präoperativ als auch postoperativ substituiert werden. Die Therapie der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz umfasst die Substitution der Zielhormone wie Sexualhormone, Thyroxin und Cortisol (= Hydrocortison). Im Falle des Wachstumshormons kann man eine direkte Substitution mit dem hypophysären Hormon durchführen [16]. Bei Störung der Funktion des Hypophysenhinterlappens wird Adiuretin (DDAVP) zugeführt. Die sekundäre Nebenniereninsuffizienz stellt dabei die wesentlichste Bedrohung des Patienten dar. Bei Komplikationen, z. B. Auftreten von fieberhaften Allgemeinfekten oder postoperativ auftretenden Pneumonien, muss die Hydrocortison-Substitutionsdosis je nach Temperaturerhöhung und klinischem Zustand großzügig erhöht werden.

Spätestens etwa sechs Wochen nach der Operation sollte eine endokrinologische Evaluation nach dem oben genannten Basis-Untersuchungsprogramm erfolgen. Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz müssen einen entsprechenden Ausweis über die zugrunde liegende Krankheit und die benötigte Substitutionstherapie erhalten und mit sich führen.

Kraniopharyngeome

Epidemiologie

Kraniopharyngeome im Kindes- und Jugendalter – obwohl die häufigsten nicht-neuroendothelialen Tumoren – sind selten. Ihre jährliche Inzidenz bis zum 14. Lebensjahr wird mit 1,2/1 000 000 angegeben. Die Inzidenz zeigt altersbezogen eine zweigipfelige Verteilung mit Peaks im fünften bis zehnten Lebensjahr und im Erwachsenenalter (50. bis 75. Lebensjahr). Nach histologischen Kriterien wird zwischen adamantinösen und papillären Kraniopharyngeomen unterschieden, wobei die adamantinösen Formen (etwa 90 % aller Tumoren) als ontogenetische Reste pharyngealen Epitheliums angesehen werden.

Symptome

Kraniopharyngeome variieren in Lage, Größe und histologischem Befund, wodurch sie sich klinisch unterschiedlich präsentieren können. Hormonelle Ausfälle (Minderwuchs, Diabetes insipidus, Pubertätsverzögerung, Pubertas praecox, Adipositas), Sehestörungen oder zerebrale Symptome (Hirndruckzeichen, Krämpfe, psychologische Probleme) führen zu primärer Konsultation unterschiedlicher Fachärzte, wobei die behandelnden Pädiater für die Früherkennung von besonderer Bedeutung sind. Außerdem finden sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bisweilen eine Reihe weiterer neurologischer Symptome.

Diagnostik

Die Diagnostik entspricht dem Vorgehen bei Hypophysenadenomen.

Operative Therapie der Kraniopharyngeome und anderer sellärer Raumforderungen

Die Operation bietet die Chance zur gezielten weiteren Therapie durch die histologische Klärung der sellären Raumforderung (Tabelle 1). Wird ein Kraniopharyngeom im Kindesalter entdeckt, so ist ein sofortiges operatives Vorgehen, sofern keine Sehstörung vorliegt, nicht drin-

gend notwendig. Wie bei den Hypophysenadenomen ergibt sich der operative Zugang (transkraniell, transspheoidal) aus der Lage, Konfiguration und Größe des Tumors. Die Möglichkeit zur eventuell kompletten Tumorentfernung kann dabei nicht von der Bildgebung abgeleitet werden, sondern hängt stets von den intraoperativen Gegebenheiten ab. Bei zystischen Kraniopharyngeomen ist sowohl die stereotaktische Anlage eines inneren Shunts als auch die stereotaktische Zystenentleerung möglich.

Strahlentherapie

Zur besseren Schonung der Risikoorgane ist, besonders bei jüngeren Patienten, die stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie empfehlenswert. Neben der operativen Vorgehensweise bietet die Strahlentherapie bei inkompletter Tumorentfernung eine zusätzliche therapeutische Option. Dabei kommt die dreidimensionale Strahlentherapie mit nonplanaren Einstrahlrichtungen und hochenergetischen Photonen zum Einsatz.

Nachsorge

Im Gegensatz zu Hypophysenadenomen resultieren bei der überwiegenden Mehrheit von Kindern und Jugendlichen nach primärer Kraniopharyngeomtherapie (Operation, Radiatio) hypothalamo-hypophysäre Defizite. Ein GH-Mangel ist bei fast 100 % der Patienten mit Kraniopharyngeomen zu beobachten, während in etwa 80 % der Fälle mit dem Ausfall der gonadotropen, thyreotropen und kortikotropen Achsen sowie der HHL-Insuffizienz zu rechnen ist.

Die Therapie hypophysärer Defizite ist bei guter Compliance problemlos. Dies ist nicht der Fall bei hypothalamischen Läsionen, die Defizite hervorrufen. Diese bestimmen die massiv und dauerhaft eingeschränkte Lebensqualität bei etwa 20 % der Patienten. Als Ausdruck hypothalamischer Läsionen werden Störungen der Merkfähigkeit, des Antriebs und der Persönlichkeit beobachtet, welche therapeutisch kaum zugänglich sind und die Lebensperspektive nicht minder beeinträchtigen als ein kompletter Visusverlust. Ein Diabetes insipidus ist nur schwer zu

kontrollieren, wenn Patienten das Durstgefühl verloren haben. Des Weiteren stehen zu behandelnde Entgleisungen im Bereich der Nahrungszufuhr und des Energieumsatzes im Vordergrund und sind – wie im Falle der hypothalamisch bedingten Adipositas – wenig bis gar nicht therapierbar. Es erscheint notwendig, dass Patienten mit komplexen permanenten Defiziten (und gegebenenfalls ihre Familien) im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen gefördert werden, damit sie ihre Funktionalität wiedererlangen und eine weitgehende soziale Reintegration erreichen. Vor dem Hintergrund der begrenzten therapeutischen Optionen in diesem Bereich muss jede therapeutische Intervention vermieden werden, die zusätzliche hypothalamische Läsionen (z. B. Versuch der radikalen Tumorentfernung) verursacht.

Literatur

- 1 Allolio B et al (1990) A Multihormonal Response to Corticotropin-Releasing Hormone in Inferior Petrosal Sinus Blood of Patients with Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1195–1201
- 2 Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Muller RP, Bamberg M (2002) Radiation therapy in multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol* 178: 173–186
- 3 Buchfelder M (1999) Hypophysenadenome. *Onkologie* 5: 94–102
- 4 Chandrasekharappa SC et al (1997) Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 276: 404–407
- 5 Doga M, Bonadonna S, Gola M, Nuzzo M, Giustina A (2005) Diagnostic and therapeutic consensus on acromegaly. *J Endocrinol Invest* 28 (5 Suppl): 56–60
- 6 Elster AD (1993) Modern Imaging of the Pituitary. *Radiology* 187: 1–14
- 7 Findling JW, Raff H (2006) Clinical Review: Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3746–3753
- 8 Freda PU, Wardlaw SL (1999) Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3859–3866
- 9 Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thorner M, Vance ML, Wass JAH, Guistina A (2005) Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 153: 737–740
- 10 Newell-Prize J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB (2002) Optimal Response Criteria for the Human CRH Test in the Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1640–1645
- 11 Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF (2002) Long-term follow-up results of transphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56: 541–551
- 12 Renner U et al (1996) Autocrine and paracrine roles of polypeptide growth factors, cytokines and vasogenic substances in normal and tumorous pituitary function and growth: a review. *Eur J Endocrinol* 135: 515–532
- 13 Sachsenweger R (1982) *Neuroophthalmologie*, 3. Auflage, Thieme, Stuttgart
- 14 Schopohl J, Losa M, König A, Müller OA, Stalla GK, von Werder K (1986) Combined Pituitary Function-Test with Four Hypothalamic Releasing Hormones. *Klin Wochenschr* 64: 314–318
- 15 Schrell U, Fahlbusch R, Buchfelder M, Riedl S, Stalla GK, Müller OA (1987) Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test Before and After Transphenoidal Selective Microadenectomy in 30 Patients With Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 1150–1159
- 16 Shimon I (2003) Growth hormone replacement for adult growth hormone deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 4(11): 1977–1983
- 17 Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morangs S, Enjalbert A, Martin PM, Jaquet P, Brue T (2002) Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 581–588
- 18 Van der Lely AJ, Kopchick JJ (2006) Growth hormone receptor antagonists. *Neuroendocrinology* 83: 264–268

Anmerkungen

Dieses Kapitel stützt sich auf den Abschnitt „Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen“ in dem Manual des Tumorzentrum München: „Endokrine Tumoren“, 1. Auflage 2006 mit Modifikationen und Kürzungen.

Auch wird auf das Kapitel „Hypothalamus und Hypophyse“ (Autoren: O.-A. Müller, G. Emons, R. Fahlbusch, J. Hensen, M. B. Ranke, G. K. Stalla, Ch. J. Strasburger) in „Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel (Herausgeber: Deutsche Ge-

sellschaft für Endokrinologie, Redaktion H. Lehnert, 2. Auflage 2003, Seiten 7–44) verwiesen.

Diese Leitlinien sollten zur weiteren Information herangezogen werden.

Die Autoren möchten außerdem auf folgende Zentren und Selbsthilfegruppen verweisen:

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Innere Medizin/Endokrinologie und Klinische Chemie (G. K. Stalla)

Deutsches MEN-1-Register (L. Schaaf)
Kraepelinstr. 2–10
80804 München
Tel.: 089 30622–270
Fax: 089 30622–605
<http://www.mpipsykl.mpg.de/men1/index.htm>

LMU München
Klinikum Innenstadt
Medizinische Klinik (M. Reincke, J. Schopohl)
Ziemssenstr. 1
80336 München

LMU München
Klinikum Großhadern
Neurochirurgische Klinik (W. Rächinger)
II. Med. Klinik (C. Auernhammer)
Marchioninstr. 15
81377 München

Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.
Waldstr. 34
91054 Erlangen

Selbsthilfegruppe für Patienten mit MEN-1
Frau H. Schmelzer
Schlehenweg 2
91126 Schwabach-Wolkersdorf
Tel.: 0911-6327400
Fax: 0911-6497117

E-MailAdressen:

stalla@mpipsykl.mpg.de

schaaf@mpipsykl.mpg.de

jochen.schopohl@med.uni-muenchen.de

christoph.auernhammer@med.uni-muenchen.de

eberhard.uhl@med.uni-muenchen.de

Berndt.Wowra@cyber-knife.net

anca-ligia.grosu@lrz.tu-muenchen.de

Tumoren der Pinealisregion

F. W. Kreth, J. C. Tonn

Epidemiologie und Inzidenz

Tumoren der Pinealisregion sind selten und machen etwa 1 % aller intrakraniellen Tumoren und 3–11 % der kindlichen Hirntumoren aus [1, 2, 3]. Histopathologisch handelt es sich um eine sehr heterogene Tumorgruppe. Ursprünglich wurde der Terminus „Pinealom“ für Tumoren der Pinealisregion vorgeschlagen. Er bezog sich auf alle Raumforderungen, die sich in der Pinealisloge und im kaudalen Anteil des dritten Ventrikels entwickelt hatten. Die Unschärfe dieses Begriffes spiegelte die Tatsache wider, dass weder klinisch noch neuroradiologisch eine sichere Differenzierung dieser Tumoren möglich war und eine Gewebsdiagnose meist nicht existierte, da operative Eingriffe in dieser Region als zu gefährlich eingestuft wurden. Der Begriff Pinealom sollte heute nicht mehr verwendet werden. Grundsätzlich sind im Pinealisbereich Tumoren zu unterscheiden, die vom Gewebe der Pinealis selbst ausgehen (Pineozytome, Pineoblastome und sogenannte intermediäre „mixed cell“-Tumoren) sowie germinale Tumoren, die vor allem im Pinealisbereich, aber auch suprasellär beobachtet werden. Darüber hinausgehend findet sich eine ganze Reihe von Tumoren, die unter anderem auch in der Pinealisregion vorkommen können (gliale und meningeale Tumoren, Metastasen, Lymphome und nicht-neoplastische Läsionen) [1, 2, 3, 4, 5]. Tabelle 1 fasst die unterschiedlichen, in der Pinealisregion vorkommenden Läsionen zusammen. 15–30 % aller Tumoren in der Pinealisloge haben ihren Ursprung in der Pinealiszellreihe. Für diese Untergruppe finden sich in circa 40 % der Fälle Pineozytome, in 32 % Pineoblastome und in 26 % sogenannte

„mixed cell“-Tumoren [1, 2, 3, 4, 5]. Pineozytome können in allen Altersgruppen vorkommen, die Patienten sind jedoch meist zwischen 25 und 35 Jahre alt. Das männliche und weibliche Geschlecht ist gleich häufig betroffen. Pineoblastome kommen am häufigsten in den ersten beiden Lebensjahrzehnten – vor allem jedoch bei Kindern – vor. Es besteht eine mäßige Bevorzugung

Tabelle 1. Tumoren der Pinealisregion.

<i>Parenchymale Tumoren</i>
Pineozytom WHO-Grad II
Pineoblastom WHO-Grad IV
Parenchymale Tumoren mit intermediärer Differenzierung
<i>Germinale Tumoren</i>
Germinom
Embryonalkarzinom
Endodermalsinus-Tumor
Chorionkarzinom
Reifes Teratom
Unreifes Teratom
<i>Gliale und meningeale Tumoren</i>
Pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I
Astrozytome WHO-Grad II
Ependymome WHO-Grad II und III
Meningeom WHO-Grad I
Hämangioperizytom WHO-Grad II oder III
<i>Andere Tumorentitäten</i>
Metastasen
Lymphome
<i>Nicht-neoplastische Läsionen</i>
Pinealiszyste
Arachnoidalzyste
Arteriovenöse Malformationen und Aneurysmen

des männlichen Geschlechts [1, 2, 3, 4, 5]. Keimzelltumoren treten bevorzugt in der Pinealisregion (50 % der Fälle) und in der suprasellären Zisterne (30 % der Fälle) auf. Andere Lokalisationen sind jedoch möglich. Sie finden sich in 25 % der Fälle bei Kindern (1–10 Jahre) und in 65 % bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (11–20 Jahre). Sowohl Germinome im Pinealisbereich (M/F Ratio 2–2,5 : 1) als auch die malignen Non-Germinoma-Keimzelltumoren (M/F Ratio 3 : 1) treten gehäuft beim männlichen Geschlecht auf [1, 2, 3, 4, 5].

Klinische Symptomatik

Meistens ist ein Okklusionshydrozephalus mit konsekutiver Hirndrucksymptomatik und/oder ein Parinaud-Syndrom für die Erstmanifestation verantwortlich. Der Hydrozephalus entsteht durch Druck des Tumors auf den Aquädukt oder durch Verschluss des Ausganges des dritten Ventrikels. Zeichen des Hirndrucks sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Antriebsstörungen und Gedächtnisstörungen. Bei längerem Bestehen einer Hirndrucksymptomatik findet sich eine Stauungspapille bis hin zur Optikusatrophie mit konsekutivem Visusverlust. Bei größeren Tumoren führt der Druck auf das Kleinhirn zu Koordinationsstörungen, Ataxie und Nystagmus. Beim Parinaud-Syndrom, das bereits 1879 beschrieben worden ist, kommen alle möglichen Kombinationen von Beeinträchtigungen des Aufwärtsblickens, des Abwärtsblickens, Pupillenanomalien und Störungen der Konvergenz und Akkomodation vor. Durch Läsionen des mesenzephalen retikulären Systems kann es auch ohne Hydrozephalus zu vermehrtem Schlafbedürfnis, Abgeschlagenheit und Leistungsschwäche kommen. Endokrine Dysfunktionen sind selten. Bei Knaben kann über die Produktion von beta-human-chorionic-Gonadotropin (beta-HCG) eine Pubertas praecox induziert werden.

Neuroradiologische Diagnostik

Die Bildgebung erfolgt mittels der MRT. Meist besteht eine starke Kontrastmittelaufnahme. Hier ist zu beachten, dass eine verlässliche artdi-

agnostische Einordnung der Pinealistumoren über die modernen bildgebenden Verfahren in der Regel nicht gelingt. Die Bedeutung der Bildgebung, insbesondere der Kernspintomographie, liegt hier in der detaillierten anatomischen Darstellung der Mittellinienstrukturen, insbesondere auch der inneren Hirnnerven zur präoperativen Planung. Zusätzlich muss bei malignen Tumoren hier immer auch eine MRT des Spinalkanals zum Ausschluss einer spinalen Tumoraus-saat durchgeführt werden.

Keimzelltumoren

Germinome des ZNS sind in bis zu 90 % der Fälle mittelliniennah um den dritten Ventrikel lokalisiert. In der Regel sind die Germinome scharf gegen das Hirngewebe abgegrenzt, können jedoch auch invasiv wachsen. Die Germinome sind in T1- und T2-Gewichtung iso- bis hyperintens gegenüber der grauen Substanz und können zystische oder nekrotische Areale zeigen (signalreich in T2-Gewichtung). Seltener zeigen sie auch durch Einblutungen verursachte, hypointense Bereiche. Sie können Verkalkungen aufweisen und zeigen eine kräftige, homogene Kontrastmittelanreicherung sowie eine Diffusionsrestriktion in der Diffusionsbildgebung. Präoperativ sollte immer die gesamte Neuroachse untersucht werden, da Germinome zu einer Aus-saat im Liquorraum neigen.

Teratome sind Tumoren, die Anteile aller drei Keimblätter enthalten und daher typischerweise ein sehr inhomogenes Binnensignal aufweisen. Sie zeigen Verkalkungen, Fettanteile, zystische Areale und weichteiliso-intense Bereiche, die eine Kontrastmittelanreicherung zeigen. Während die CT sehr gut geeignet ist, die verkalkten und fettreichen Anteile des Tumors zu demonstrieren, liefert die MRT detailliertere Informationen bezüglich des Bezugs des Tumors zu den Mittellinienstrukturen.

Differenzialdiagnostisch sind *Pinealiszysten* durch eine allenfalls geringe Kontrastmittelaufnahme einer regelmäßigen dünnen oder gering verdickten Wandung erkennbar.

Ophthalmologische Untersuchung

Eine Funduskopie sollte besonders bei erweitertem Ventrikelsystem immer durchgeführt werden. Die Untersuchung des Visus und der Okulomotorik ist obligat.

Tumormarker

Serumspiegel für beta-HCG und alpha-Fetoprotein (AFP) sollten immer vor Einleitung einer Therapie bestimmt werden. Eine Lumbalpunktion ist beim Hydrozephalus kontraindiziert und die primäre Liquordiagnostik muss gegebenenfalls über eine Ventrikelpunktion erfolgen. Nur beim Fehlen klinischer und radiologischer Zeichen eines Hydrozephalus können Tumormarker über eine Lumbalpunktion bestimmt werden. Die Beziehungen zwischen Tumormarker und Tumorart sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Stereotaktische Biopsie

Der stereotaktischen Biopsie kommt eine zentrale Rolle in der differenzialdiagnostischen Abklärung von Tumoren der Pinealisregion zu [2, 3]. Der stereotaktische Zugang zur Pinealisregion erfolgt entweder von fronto-dorsal paramedian oder von parieto-temporal. Über eine Fusionierung der im stereotaktischen Ring durchgeführten CT mit einer präoperativ angefertigten Feinschnitt-MRT wird eine detaillierte Analyse der topographischen Beziehungen zwischen dem Tumor und den großen Gefäßen im Hinblick auf eine optimale Trajektorienplanung möglich. Eine dreidimensionale präoperative Eingriffsplanung an einer Workstation mit millimetergenauer Festlegung des Eintrittspunktes am Schädel und des Zielpunktes sowie die intraoperative Evaluierung

der Gewebeproben durch den anwesenden Neuropathologen sind essenziell. Die stereotaktische Biopsie der Pinealisregion sollte immer durch einen speziell ausgebildeten stereotaktischen Neurochirurgen durchgeführt werden. In erfahrener Hand liegt das Risiko dieses minimal invasiven Eingriffes heute unter 1 %. Ältere größere Serien haben über eine perioperative Letalität zwischen 1,3 % und 1,9 % und eine permanente Morbidität zwischen 1 % und 4,7 % berichtet [2, 3].

Der stereotaktische biopsische Eingriff kann im Bedarfsfall mit einer Ventrikulozisternostomie zur minimal invasiven Behandlung eines Verschlusshydrozephalus oder einer lokalen radiochirurgischen Behandlung mittels Implantation von ¹²⁵Iod-Seeds kombiniert werden.

Therapie

Die Behandlung der Pinealstumoren erfolgt heute interdisziplinär (Neurochirurgie, Radiotherapie/Radiochirurgie, Neuropädiatrie). Die Entscheidung für ein spezifisches Therapiekonzept ergibt sich aus der Analyse der bildgebenden Verfahren, der Tumormarker und dem Ergebnis der stereotaktischen Biopsie. Folgende Grundsätze sollten bei der Therapieplanung berücksichtigt werden:

1. Die Indikation zur stereotaktischen Biopsie sollte aufgrund der komplexen Differenzialdiagnostik großzügig gestellt werden und immer in einem stereotaktischen Zentrum erfolgen. Bei Patienten mit erhöhten Spiegeln für AFP oder beta-HCG muss diese jedoch nicht durchgeführt werden.

Tabelle 2. Tumorhistologie und Tumormarker.

Tumor	AFP	beta-HCG	PLAP
Germinom	-	+/-	+
Reifes Teratom	-	-	+/-
Malignes Teratom	+/-	+/-	+/-
Chorionkarzinom	-	+	+/-
Endodermaler Sinustumor	+	-	+/-
Embryonales Karzinom	+	+	+/-

2. Bei Patienten mit stereotaktisch nachgewiesenem Germinom besteht keine Indikation für eine operative Therapie.
3. Keine Studie konnte bisher einen günstigen Effekt der Tumorsektion bei Patienten mit malignen Keimzelltumoren und Pineoblastomen nachweisen. Trotzdem kann eine Operation sinnvoll sein, wenn sie mit dem Ziel der Dekompression im Falle eines ausgeprägten Masseneffektes des Tumors durchgeführt wird. Durch eine dekompressive Operation können eventuell die Anlage eines Shuntsystems vermieden und günstige Voraussetzungen für ein multimodales Therapiekonzept geschaffen werden [2].
4. Für die Behandlung eines Verschlusshydrozephalus ist die stereotaktisch oder neuro-navigations-geführte Ventrikulozisternostomie heute das Mittel der Wahl. Das Anlegen eines ventrikulo-peritonealen Shunts sollte vermieden werden.

Operative Zugänge zur Pinealisregion und Risiken

Krause hatte bereits 1911 erstmals den infratentoriellen-suprazerebellären Zugang zur Pinealisregion erfolgreich angewendet [6]. Insbesondere Stein et al. haben diesen nunmehr am häufigsten benutzten Zugang weiter entwickelt und dessen Effizienz anhand einer großen Patientenserie dokumentiert [7]. Heppner hatte 1959 einen okzipitalen-transtentoriellen Zugang angegeben [8]. Der transtentorielle Zugang ist besonders geeignet für die Entfernung von Tumoranteilen oberhalb der inneren Hirnvenen. Obwohl das Risiko der offenen Operation durch die Verbesserung der bildgebenden Verfahren und den Einsatz des Operationsmikroskopes enorm vermindert werden konnte, besteht immer noch ein nicht zu unterschätzendes Operationsrisiko, das bei jeder Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollte. Eine detaillierte Analyse der Komplikation nach infratentorieller suprazerebellärer Tumorsektion wurde von Bruce und Stein präsentiert [7]. Hierbei fand sich eine perioperative Letalität von 4 % und eine permanente Morbidität von 10 %. Transiente Komplikationen mit Ataxie (17,5 %) oder einem hirn-

organischen Psychosyndrom (18 %) waren ausgesprochen häufig. Pinealstumoren sollten daher nur in Zentren mikrochirurgisch behandelt werden, die hierfür eine ausgewiesene Expertise vorweisen können. Die Komplikationsraten dürften heute in ausgewiesenen Zentren deutlich niedriger liegen als in der erwähnten Serie von Bruce und Stein.

Therapeutische Strategien für unterschiedliche Tumorentitäten

Germinome

Die stereotaktische Biopsie ist bei der Diagnosestellung die Methode der Wahl [2]. Ein diagnostischer „radiotherapeutischer Test“ zum Nachweis oder Ausschluss eines Germinoms muss als obsolet angesehen werden, da das Verschwinden eines Tumors unter Strahlentherapie nicht als verlässlicher Hinweis für das Vorliegen eines Germinoms gelten kann [4]. Falls ein Hydrozephalus besteht, sollte dieser zunächst über eine externe Drainage versorgt werden [1]. Die Implantation eines Shuntsystems fördert unter Umständen die Dissemination des Tumors. Die im Rahmen von Studien angebotenen Behandlungsprotokolle (SIOP CNS GCT 96) für Kinder und Jugendliche sind im Kapitel „Kindliche Tumoren“ zusammengefasst. Grundsätzlich ist eine primäre Strahlentherapie (kraniale kraniospinale Bestrahlung) oder eine Chemotherapie möglich. Die prognostische Relevanz der spinalen Bestrahlung ist bei fehlender Metastasierung umstritten [2, 9, 10, 11]. Bei erwachsenen Patienten sollte die Tumordosis im Bereich von 50–60 Gy (bei konventioneller Fraktionierung) liegen [2].

Reifes Teratom

Die Behandlung reifer Teratome erfolgt mit sehr gutem Erfolg operativ.

Sezernierende Keimzelltumoren

Bei sezernierenden Keimzelltumoren wird eine Chemotherapie, gefolgt von einer lokalen Bestrahlung mit 54 Gy, vorgeschlagen. Im Falle einer Metastasierung ist eine kraniospinale Bestrahlung indiziert. Die Einzelheiten des Be-

handlungsprotokolle sind im Kapitel „Kindliche Tumoren“ zusammengefasst (SIOP CNS GCT 96). Bei Tumoren mit Masseneffekt und Hydrozephalus sollte zunächst eine Tumoresektion mit dem Ziel einer Dekompression durchgeführt werden. Die Implantation von Shuntsystemen sollte – wenn möglich – vermieden werden.

Pineozytome

Pineozytome können primär operiert werden. Haben die Tumoren einen Durchmesser von maximal 3,5 cm, ist alternativ eine primäre interstitielle radiochirurgische Behandlung möglich [2, 5, 7]. Kleine Serien haben zeigen können, dass mittels externer fokussierter Radiochirurgie (Lincac-Radiochirurgie, GammaKnive, CyberKnive) ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden können wie nach interstitieller Radiochirurgie.

Pineoblastome

Das Behandlungskonzept der Pineoblastome setzt sich in der Regel aus kraniospinaler Bestrahlung und zusätzlicher Chemotherapie zusammen [12]. Bei ausgeprägtem Masseneffekt des Tumors sollte immer eine Operation durchgeführt werden und so die Anlage eines Shuntsystems vermieden werden. Für Kinder und Jugendliche werden spezielle Therapiestrategien angeboten, die im Kapitel „Kindliche Tumoren“ zusammengefasst sind.

Prognose

Die Behandlung der Germinome erfolgt heute mit kurativem Ziel; die 5-Jahres-Überlebensraten liegen über 90 %. Die Prognose bei Patienten mit reifen Teratomen ist nach kompletter Tumoresektion ebenfalls günstig, demgegenüber ist eine Behandlung von Patienten mit malignen sezernierenden Keimzelltumoren in der Regel palliativ. Patienten mit Pineozytomen weisen 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 70–90 % auf. Die Prognose von Patienten mit Pineoblastomen ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50–60 % ungünstiger [2, 5, 12].

Nachsorge

MRT und klinische Verlaufsuntersuchungen sollten einen Monat nach Abschluss einer adjuvanten Radiotherapie durchgeführt wurde. Die Zeitpunkte weiterer Kontrollen hängen vom individuellen onkologischen Behandlungsprotokoll ab.

Literatur

- Fuller BG, Kap DS, Cox R (1994) Radiation therapy of pineal region tumors: 25 cases and a review of 208 previously reported cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 229–245
- Kreth FW, Schätz CR, Pagenstecher A et al (1996) Stereotactic management of lesions of the pineal region. *Neurosurgery* 39: 280–291
- Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F et al (1996) Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 39: 907–914
- Chao CKS, Lee S-T, Lin F-J et al (1993) A multivariate analysis of prognostic factors in management of pineal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 1185–1191
- Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ et al (1993) Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic and therapeutic aspects. *Cancer* 72: 870–880
- Krause F (1926) Operative Freilegung der Vierhügel, nebst Beobachtungen über Hirndruck und Dekompression. *Zentralbl Neurochir* 53: 2812–2819
- Bruce JN, Stein BM (1995) Surgical management of pineal region tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 134: 130–135
- Heppner F (1959) Zur operativen Technik bei Pinealomen. *Zentralbl Neurochir* 19: 219–224
- Jenkin D, Berry M, Chan H et al (1989) Pineal region germinomas in childhood: Treatment considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 541–545
- Shibamoto Y, Oda Y, Yamashita J et al (1994) The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 1089–1094
- Brada M, Rajan B (1990) Spinal seeding in cranial germinoma. *Br J Cancer* 61: 339–340 (letter)
- Lutterbach J, Fauchon F, Scild SE et al (2002) Malignant pineal parenchymal tumors in adult patients: patterns of care and prognostic factors. *Neurosurgery* 51: 44–55

Meningeome und Meningeomatose

P. A. Winkler, E. Uhl, J. Lehmborg, A. Muacevic, A. L. Grosu, K. Seelos, J. C. Tonn

Definition

Meningeome (von μένινξ = Hirnhaut) haben ihren Ursprung in den Deckzellen der Arachnoidea und sind im Allgemeinen langsam wachsende, gutartige Tumoren. Sie treten vor allem im Bereich der Granulationes arachnoidales in der Nähe der venösen Sinus und der in diese drainierenden kortikalen Venen auf.

Meningeome wachsen meist als glatt begrenzte, intradurale Raumforderung mit einer breiten Anheftung an der Dura, z. B. der Falx oder der Konvexität, und dehnen sich langsam vorwachsend und sekundär zum Hirnparenchym aus. Da sie in der Regel extraarachnoidal bleiben und nicht infiltrativ wachsen, kann häufig ein dünner, flüssigkeitsgefüllter Subarachnoidalraum zwischen Tumor und Hirngewebe abgegrenzt werden. Gelingt dies nicht, so sollte ein aggressiveres Wachstum mit Infiltration des Hirnparenchyms vermutet werden.

Inzidenz und Epidemiologie

Meningeome machen zwischen 13 % und 26 % aller primären intrakraniellen Tumoren mit einer Inzidenz von 6/100 000 Einwohnern pro Jahr aus [11]. Sie treten vor allem zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf. Der Gipfel der Inzidenz liegt bei 45 Jahren. Frauen sind dabei im Verhältnis 2 : 1 häufiger betroffen als Männer [8]. Bei den spinalen Meningeommanifestationen, die 15 % aller Meningeome ausmachen, findet sich sogar ein Verhältnis von 8 : 1 [5]. Nur 1,5 % aller Meningeome treten bei Kindern oder Jugendlichen bis zum 19. Lebensjahr auf [5]. Eine Ge-

schlechterdisposition zugunsten des weiblichen Geschlechts fehlt in diesem Alter. 20–25 % dieser Jugendlichen mit einem Meningeom leiden dabei unter Neurofibromatose Typ II (M. von Recklinghausen).

Maligne Varianten (atypische Meningeome, anaplastische Meningeome) sind selten (5 % bzw. 1,5 % aller Meningeome).

Molekularbiologie

Eine Monosomie 22 und Mutationen des auf Chromosom 22 lokalisierten NF2-Gens sind für Meningeome typische genetische Aberrationen. Im Kapitel „WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems“ ist dies ausführlich beschrieben.

Pathologische Anatomie und Histopathologie

Die meisten Meningeome sind makroskopisch prall-elastisch oder fest in ihrer Konsistenz, scharf begrenzt, zuweilen gelappte rundliche Raumforderungen mit einer breiten Beziehung zur Dura mater. Sie komprimieren oft das angrenzende Hirngewebe, zeigen aber selten eine enge Verwachsung oder Infiltration des Hirnparenchyms, während die Infiltration der Dura und der angrenzenden duralen Sinus geradezu typisch ist. Zerebrale Gefäßstämme werden manchmal in den Tumor mit einbezogen, aber die Gefäßwände werden selten vom Tumor infiltriert. Wenn die Meningeome die Dura durchwachsen und den Knochen erreichen, induzieren

sie hyperostotische Reaktionen. Bei weiterem Wachstum können sie in die Haut und sonstige extrakranielle Kompartimente vordringen, wie z. B. in die Orbita. In manchen Lokalisationen, wie im Bereich des Keilbeinflügels, zeigen die Tumoren ein „en plaque“-Wachstum. Die Tumoren imponieren bei der makroskopischen Beurteilung manchmal körnig, was auf das Vorhandensein von Psammomkörpern ($\Psi\alpha\mu\mu\acute{o}\varsigma$ = Sand) hinweist. Atypische und anaplastische Meningeome sind zumeist ausgedehnter zum Zeitpunkt der Operation.

Histopathologisch entspricht das meniotheliomatöse Meningeom der klassischen benignen und am häufigsten anzutreffenden Form. Bei diesem Tumor gruppieren sich uniforme Tumorzellen in Form von Lobuli, welche durch schmale kollagene Septen umgrenzt sind. Typischerweise finden sich oft intranukleäre hyaline zytoplasmatische Einschlüsse, jedoch keine Mitosen oder Nekrosen.

Atypische Meningeome neigen zu einer höheren Rezidivrate. Anaplastische Meningeome (WHO-Grad III) zeigen ein eindeutiges malignes Wachstum mit sämtlichen Kriterien der Malignität, die weit über die Veränderungen bei atypischen Meningeomen hinausgehen. Weitere, seltene Subtypen mit der entsprechenden WHO-Graduierung sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Prädisponierende Faktoren

Die Ätiologie für die Entstehung von Meningeomen ist letztendlich unklar. Verschiedene Autoren versuchen einen Zusammenhang zwischen einem früheren Trauma und der Entstehung von Meningeomen nachzuweisen, was jedoch nicht eindeutig ist [1, 5]. Sicher scheint hingegen zu sein, dass bei Kindern, die wegen einer Tumorerkrankung bestrahlt wurden, Meningeome, insbesondere multiple und maligne entartete Meningeome, signifikant häufiger auftraten.

Patienten mit Neurofibromatose Typ II (Mutationen des NF2-Gens) haben ein signifikant höheres Risiko, multiple Meningeome zu entwickeln. Ein Einfluss hormonaler Faktoren wird kontrovers diskutiert.

Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die Expression von Progesteronrezeptoren und die bisweilen beobachtete Wachstumsbeschleunigung während der Schwangerschaft weisen möglicherweise auf hormonassozierte Regulationsmechanismen hin.

Symptomatologie

Die Symptome sind im Wesentlichen durch die Lokalisation des Tumors bedingt und werden

Tabelle 1. Histologische Subtypen von Meningeomen mit Häufigkeit und WHO-Graduierung [9].

Histologischer Subtyp	Häufigkeit	WHO-Grad	Rezidivrisiko
Meningotheliomatös	50–60 %	I	niedrig
Fibrös (fibrolastisch)	7–25 %	I	
Transitionalzell-Meningeom	20–40 %	I	
Psammomatös	Selten	I	
Angiomatös	5 %	I	
Mikrozytisch	Selten	I	
Sekretorisch	Selten	I	
Lymphoplasmazellenreich	Selten	I	
Metaplastisch	Selten	I	
Chordoid	Selten	II	erhöht
Klarzellenmeningeom	Selten	II	erhöht
Atypisches Meningeom	5 %	II	erhöht
Anaplastisch	1,2–10 %	III	erhöht
Papillär	Selten	III	erhöht
Rhabdoid	Selten	III	erhöht

durch die Kompression des normalen Hirngewebes verursacht. Häufig sind epileptische Anfälle, Hemiparesen, Gesichtsfeldverlust, Sprachstörungen und andere fokale Symptome. Wenn die Tumoren im Bereich des Frontalhirnes wachsen, ist eine frühe Diagnose oft schwer, da es meist zu nur langsamen Veränderungen in neuropsychologischen Verhaltensmustern kommt, die gerade bei älteren Patienten unter dem Stichwort „Demenz“ subsumiert werden. Es sei daher ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Diagnose Demenz oder M. Alzheimer erst nach Durchführung einer bildgebenden Diagnostik des

Schädels gestellt werden sollte. Die die Meningeomentstehung begleitenden, langsam progredienten kognitiven Störungen und Persönlichkeitsveränderungen bleiben häufig unbemerkt, bis klinische Hirndruckzeichen auftreten.

Lokalisation

Meningeome können überall im intrakraniellen sowie intraspinalen Bereich entstehen. Metastasen sind extrem selten und finden sich nur bei malignen Formen.

Tabelle 2. Prädilektionsstellen von Meningeomen mit Häufigkeit in Prozent und die dadurch verursachten klinischen Symptome. [5].

Lokalisation	Klinische Symptome	%
Parasagittal	Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Halbseitenlähmungen, mentale Störungen, Sehstörungen, Halbseitensymptome, Blasenentleerungsstörungen, andere fokale Symptome	21
Laterale Konvexität	Lange Anamnese, kognitive Störungen, Hirndruckerhöhung, fokale motorische und sensible Anfälle, manchmal asymptomatische Vorwölbung einer „Beule“ an der Kalotte	17
Keilbeinflügel	Ipsilateraler schmerzloser, nicht pulsierender Exophthalmus, Visusstörung, Doppelbilder, Parese der Nn. III, IV, VI, Sensibilitätsausfall N. V/1, fokale Anfälle, Hyposmie, Hirndruck, Hyperostosis, Hörverlust durch Obliteration der Tuba eustachii bei Ausdehnung in den parapharyngealen Raum, Epistaxis, Doppelbilder bei Beteiligung der Sinus cavernosus	17
Olfaktoriusrinne	Ipsi- oder bilaterale Hyp-/Anosmie, Foster-Kennedy-Syndrom (ipsilaterale Optikusatrophy und kontralaterales Papillenödem) mit beidseitiger Erblindung, Kopfschmerzen, psychische Veränderungen (Distanzlosigkeit, Vergesslichkeit, Apathie, Enthemmung), Anfälle, Blaseninkontinenz	9
Suprasellär	Chiasmasyndrom mit bitemporaler Hemianopsie, Optikusatrophy bei primärer normaler Sellakonfiguration, Papillenödem, Erblindung, hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz	9
Hintere Schädelgrube	Kleinhirnsymptome, Hydrozephalus, Kopfschmerz, Tinnitus	7
Spinal	Schmerzen, progredierendes Querschnittssyndrom	6
Optikusscheiden und Orbitameningeome	Sehstörungen, Visusverlust, Exophthalmus, Motilitätsstörungen, Papillenveränderungen	4
Fossa temporalis	Kontralaterale Halbseitensymptome, Sprachstörungen, fokale Anfälle	2,5
Falx	Frontalpol: Kritikminderung, Gedächtnisstörung, Apathie, verringerte Aufmerksamkeitsspanne, Primitivreflexe, horizontale Blickparese, fokale Anfälle. Medialer Frontallappen: Urininkontinenz, Gangapraxie	2,5
Plexus chorioideus – Ventrikelmeningeome	Kopfschmerz, Hydrozephalus, Sehstörungen, Gangstörungen, psychische Veränderungen	2
Übrige		5

Die Prädilektionsstellen und die dadurch verursachten klinischen Symptome sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Neuroradiologische Diagnostik

Meningeome

In der MRT zeigen die Meningeome meistens eine mäßige bis kräftige und relativ homogene Kontrastmittelaufnahme. In der T2-Gewichtung sind diese Tumoren eher signalarm. Sie können ein deutliches peritumorales Ödem aufweisen. Der typische Befund in den kontrastverstärkten Aufnahmen ist die durale Kontrastmittelaufnahme, angrenzend an den Tumor, das sogenannte „Dural tail“-Zeichen.

Die Magnetresonanztomographie (MRA) kann je nach Lage des Meningeoms zur OP-Planung sehr hilfreich sein, um die Topographie der Hirnvenen und Sinus im Bereich des Tumors und eine mögliche Infiltration dieser Gefäße durch den Tumor darzustellen. Die präoperative dreidimensionale Visualisierung der Tumoren und ihrer Beziehung zu dominanten drainierenden Venen erleichtern die Operationsstrategie und sollen die Risiken der Entstehung von venösen Infarkten minimieren [14].

Die diagnostische Angiographie in DSA-Technik kann in seltenen, differenzialdiagnostisch schwierigen Fällen helfen, in dem sie die arterielle Versorgung des Meningeoms durch überwiegend meningeale Gefäße nachweist und den Grad der Vaskularisation des Tumors zeigt. In manchen Fällen ist abhängig von der Lage und Vaskularisation eine präoperative endovaskuläre Embolisation der Tumorgefäße sinnvoll, in der Regel ist eine Meningeomembolisation jedoch nicht indiziert. Die Computertomographie ist hilfreich zur Darstellung stark verkalkter Meningeome oder osteoblastischer Meningeomanteile sowie zur Beurteilung hinsichtlich einer vorliegenden Knochenarrosion oder -destruktion.

Hämangioperizytome

Diese Tumoren erscheinen in der MRT ähnlich wie das Meningeom. Entscheidendes Kriterium

jedoch sind lineare signallose Strukturen („flow voids“), die die Hypervaskularisation erkennbar machen. Eine diagnostische Angiographie führt zur Klärung und die Embolisation vermeidet massiven perioperativen Blutverlust.

Positronenemissionstomographie (PET)

Neuere Untersuchungen mit der ¹¹Carbon-Methionin-Methode zeigen im Meningeom eine sehr kräftige Anreicherung, sodass im Einzelfall zwischen Rezidivwachstum, Narbe und radiogenen Veränderungen unterschieden werden kann [6].

Therapie

Kleine asymptotische Meningeome bedürfen nicht unbedingt einer Behandlung. Hier ist eine abwartende Haltung mit regelmäßigen kernspintomographischen Kontrollen vertretbar. Bei Wachstum oder beginnender klinischer Symptomatik sollte dann die Indikation einer therapeutischen Intervention gestellt werden.

Mikrochirurgie

Die möglichst komplette Tumorresektion steht am Anfang aller therapeutischer Bemühungen und sollte nach Möglichkeit immer angestrebt werden. Das Ausmaß der Radikalität der Entfernung hängt von der Lokalisation, Größe, Symptomatik und dem gesundheitlichen Zustand des Patienten ab. Wenn möglich, sollten die vom Tumor infiltrierte Dura und/oder der befallene Knochen entfernt werden.

Das perioperative Risiko eines mikrochirurgischen Eingriffs ist sehr variabel und von verschiedenen Faktoren abhängig. Die Morbidität und Mortalität ist bei großen Tumoren mit Sinusbeteiligung oder ausgedehntem Bezug zur Schädelbasis sowie bei fortgeschrittener klinischer Symptomatik und hohem Lebensalter der Patienten erhöht. Die Morbidität reicht von 6–40 %, die Mortalität von 0–4,5 %. Dank des Fortschritts in der Neurochirurgie konnte das Risiko der Eingriffe in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt werden.

Eine bewusst inkomplette Resektion muss oftmals bei Clivusmeningeomen oder Meningeomen im Sinus cavernosus in Kauf genommen werden. Der Resttumor ist dabei bedeutsam für das Risiko der Entstehung eines Rezidivs und wird üblicherweise nach der Klassifikation von *Simpson* (Tabelle 3) eingeteilt [38].

Stellenwert der Embolisation

Der Stellenwert der präoperativen Embolisation ist nicht klar definiert. Im Falle einer ausgeprägten Vaskularisation der Meningeome kann in ausgewählten Fällen eine selektive präoperative Embolisation der zuführenden Gefäße die mikrochirurgische Präparation erleichtern und den Blutverlust minimieren. Eine routinemäßige Embolisation erbringt keinen Vorteil. Die potenziellen Risiken der Embolisation (Blutungen, Ischämien) sind bei der Indikationsstellung zur Embolisation zu berücksichtigen [2].

Perkutane Strahlentherapie/Radiochirurgie

Perkutane Strahlentherapie

Die Indikation zur postoperativen Bestrahlung besteht bei malignen oder anaplastischen Meningeomen, unabhängig vom Resektionsstatus (*Simpson*-Grad I–V), sowie nach individueller Indikationsstellung bei atypischen Meningeomen, inkomplett resezierten benignen Meningeomen mit großem Resttumor, großen inoperablen Rezidiven und bei der Meningeomatose [12]. Die Entscheidung für die Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsdosis hängt ab von Tumor-

histologie, Tumorgröße und Tumorlokalisation (Nachbarschaft zu Risikoorganen).

Bei klinisch und radiologisch gesichertem Optikuscheidenmeningeom ist eine primäre Bestrahlung auch ohne vorherige histologische Diagnosesicherung indiziert. Bei Progredienz des Tumors, insbesondere bei Einwachsen nach intrakraniell, sowie zur Entlastung des Sehnervs im Optikuskanal kann dann eine mikrochirurgische Operation notwendig werden.

Radiochirurgie

Kleine und umschriebene Meningeome mit einem maximalen Durchmesser von 3,5 cm eignen sich gut für die stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie mit dem Linearbeschleuniger, dem GammaKnife oder der CyberKnife-Technologie), vorausgesetzt, sie haben einen ausreichenden Abstand zu strahlensensiblen Strukturen, insbesondere dem optischen System. Das mittlere Dosisniveau liegt bei etwa 15 Gy (der minimalen Dosis im Zielvolumen entsprechend). Die Radiochirurgie hat Bedeutung als primäre Therapie bei operativ nicht zugänglicher Tumorlokalisation, wie z. B. beim Sinus-cavernosus-Meningeom und bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko. Sie wird ebenfalls eingesetzt im kombinierten Behandlungskonzept nach mikrochirurgischer Teilresektion. Dies ist der Fall bei Tumorresten im Bereich des Sinus cavernosus oder bei Residuen nach Entfernung ausgedehnter petroclivaler Meningeome oder bei Orbitameningeomen. In Einzelfällen kann die Behandlung bei Rezidiven oder weiterer Tumorprogression wiederholt werden.

Tabelle 3. 5-Jahres-Rezidivrate in Abhängigkeit vom intraoperativ belassenen Tumorrest [11]

WHO-Grad	Beschreibung	Rezidivrate nach 5 Jahren (%)
I	Komplette Tumorentfernung einschließlich der befallenen Dura und des befallenen Knochens	9
II	Komplette Tumorentfernung mit Koagulation der Dura und/oder des Knochens	19
III	Komplette makroskopische Tumorentfernung ohne Entfernung der Dura und/oder des Knochens	29
IV	Nur Biopsie, Tumor <i>in situ</i> belassen	44
V	Nur Tumordekompression	keine Angabe möglich

Medikamentöse Therapie

Hormonelle Therapie

In mehreren unkontrollierten Studien und Einzelfallberichten wurde zunächst eine Wirksamkeit von Progesteronrezeptorblockern wie Mifepriston (RU 486) bzw. Gestrinon beschrieben. Diese Therapie hat sich jedoch nicht durchsetzen können. Ursache ist offenbar, dass sich teilende Meningeomzellen den Progesteronrezeptor abschalten.

Zytostatische Therapie

Zur Therapie mit Zytostatika liegen nur wenige Einzelfallberichte vor, da Meningeome in der Mehrzahl der Fälle chirurgisch, radiochirurgisch und radiotherapeutisch erfolgreich behandelt werden können. Eine Studie zur systemischen Chemotherapie maligner Meningeome mit mehreren Zyklen Cyclophosphamid, Adriamycin und Vincristin nach adjuvanter Radiotherapie konnte keine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber alleiniger adjuvanter Radiotherapie zeigen [4]. Die Behandlung mit Hydroxyharnstoff hat sich nach initial positiven Berichten nicht durchsetzen können.

Weitere Einzelfallbeschreibungen dokumentieren Besserungen oder Stabilisierungen nach der Gabe von Cisplatin und Doxorubicin, 5-Fluorouracil oder Ifosfamid und Mesna [10]. Eine Chemotherapie außerhalb klinischer Studien kann jedoch aufgrund der potenziell gravierenden Nebenwirkungen bis zum Abschluss weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen derzeit nicht empfohlen werden.

Rezidivrate

Entsprechend der Einteilung des Resektiongrades nach *Simpson* in Grad I–IV treten nach zehn Jahren Rezidive in 9 %, 19 %, 29 % und 40 % der Fälle auf [38]. *Jaaskelainen* et al. untersuchten das Rezidivverhalten bei 657 Patienten und fanden eine Gesamtrezidivquote nach 20 Jahren von 19 %.

Meningeomatose

Bei mehr als zwei Meningeomen spricht man von einer Meningeomatose. Die Häufigkeit des Vorkommens von mindestens zwei Meningeomen des ZNS beläuft sich zwischen 0,9 % und 8,9 % [5]. Oft findet sich eine Vergesellschaftung mit der Neurofibromatose Typ II (NF-2), wobei es sich auch um abortive Verlaufsformen der Neurofibromatose handeln kann. Es sollten hierbei nur symptomatische oder größtenprogre-diente Tumoren behandelt werden. Wichtig sind regelmäßige MRT-Kontrollen.

Nachkontrolle

Die Nachkontrollen sollten routinemäßig mittels Kernspintomographie erfolgen. Eine erste postoperative Nachuntersuchung ist nach drei Monaten zu empfehlen. Diese relativ frühe postoperative Untersuchung bildet die Grundlage für die weiteren Nachkontrollen. Ist kein Resttumor nachweisbar, reichen weitere Nachuntersuchungen nach einem, zwei und dann nach fünf Jahren aus. Auch wenn dann kein Rezidiv nach-

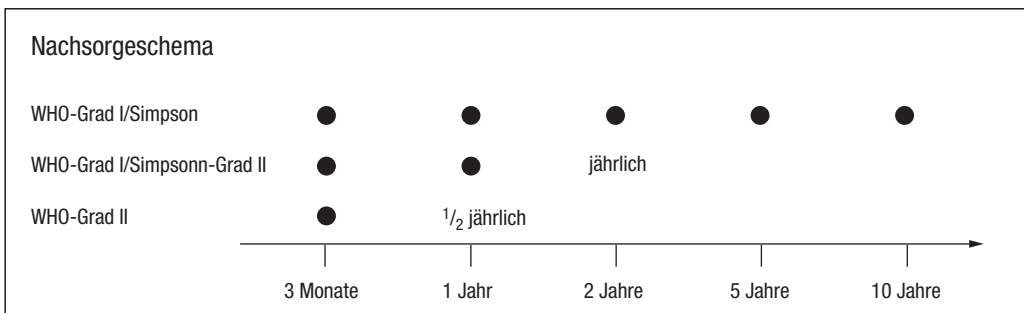


Abbildung 1. Nachsorgeschema für das Meningeom.

zuweisen ist, ist dennoch nach weiteren fünf Jahren eine Kernspintomographie zu empfehlen, da auch nach zehn bis 15 Jahren noch Rezidive auftreten können (Abbildung 1).

Ist Resttumor nachweisbar, muss entschieden werden, ob weiter beobachtet oder ob eine postoperative radiochirurgische Behandlung angestrebt werden soll. Bei malignen oder anaplastischen Tumoren sollte in allen Fällen eine radiotherapeutische Behandlung erfolgen. Niedrigradige Meningeome können weiterhin beobachtet werden. Eine erneute Bildgebung sollte in diesen Fällen nach sechs Monaten erfolgen. Ist kein Wachstum zu verzeichnen, sind erneute Nachuntersuchungen in jährlichem Abstand ausreichend.

Bei nachgewiesener Meningeomatose sind jährliche MRT-Kontrollen zu empfehlen.

Literatur

- 1 Annegers JF, Laws ER Jr, Kurland LT, Grabow JD (1979) Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery* 4: 203–206
- 2 Bendzus M, Rao G, Burger R, Schaller C, Scheinmann K, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Schramm J, Roosen K, Solymosi L (2000) Is there a benefit of preoperative meningioma embolization? *Neurosurgery* 6: 1306–1312
- 3 Buhl R, Winkler PA, Mehdorn HM: NF2/Multiple meningiomas. In: Lee JH (ed) *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. Springer, London (im Druck)
- 4 Chamberlain MC (1996) Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg* 84: 1537–1539
- 5 Cushing H, Eisenhardt L (1938) *Meningiomas: Their classification, regional behavior, life history and surgical end results*. Charles C. Thomas, Springfield
- 6 Di Chiro G, Hatazawa J, Katz DA, Rizzoli HV, De Michele DJ (1987) Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence – a PET-study. *RadioLOGY* 164: 521–526
- 7 Debus J, Wuendrich M, Pirzkal, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M (2001): High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 19 (15): 3547–3553
- 8 Jaaskelainen J (1986) Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningiomas: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 26: 461–469
- 9 Kleihues P, Cavenee WK (2000) *Tumours of the nervous system*. IARC Press, Lyon: 175–184
- 10 Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD (1999) Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. *J Neurosurg* 91: 44–50
- 11 Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Koch UH, Marschalck R, Kiesewetter F, Fahlbusch R (1997) Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg* 56: 540–544
- 12 Simpson D (1957) The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 20: 22–39
- 13 Tonn JC, Ott MM, Bouterfa H, Kerkau S, Kapp M, Müller-Hermelink Hk, Roosen K (1997) Inverse correlation of cell proliferation and expression of progesterone receptors in tumor spheroids and monolayer cultures of human meningiomas. *Neurosurgery* 41: 1152–1159
- 14 Winkler PA, Jorden N, Vollmar C, Pfluger T, Brückmann H (2000) Usefulness of 3D-reconstructed images of the venous system in epilepsy and tumor surgery. *Epilepsy Res* 41: 169–178
- 15 Winkler PA, Buhl R, Tonn JC: Intraventricular meningiomas. In: Lee JH (ed) *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. Springer, London (im Druck)

Neurinome

B. Lumenta, B. Wowra, A. L. Grosu, R. Goldbrunner

Epidemiologie und Ätiologie

Ursprungszellen der Nervenscheidentumoren (NST) sind Schwann'sche Zellen intra- wie auch extrakranieller Nerven. NST können histologisch in Schwannome und Neurofibrome differenziert werden. Erstere sind häufig mit Neurofibromatose Typ II (NF2), letztere mit Neurofibromatose Typ I (NF1) assoziiert [12]. Ätiologisch liegt der Entstehung von Schwannomen – bei der NF2 wie bei sporadischem Auftreten – eine Störung der Funktion des NF2-Tumorsuppressorgens auf Chromosom 22q/12 bzw. dessen Expressionsproduktes Merlin zugrunde. Die Majorität dieser Tumoren ist dem WHO-Grad I zuzurechnen, maligne Formen sind nur in sehr wenigen Fallberichten bei NF2 beschrieben.

Nervenscheidentumoren können bis auf den N. olfactorius und N. opticus, welche keine Schwann'schen Zellen besitzen, alle Hirnnerven (HN) betreffen. Von allen intrakraniell auftretenden NST sind Schwannome des N. vestibularis (alte Bezeichnung: „Akustikusneurinome“) jedoch die mit Abstand häufigste Entität. Vestibularisschwannome (VS) repräsentieren circa 8–10 % aller intrakraniellen Tumoren und treten bevorzugt im mittleren Lebensalter auf. Ihre Inzidenz beträgt etwa 1/100 000 pro Jahr. Wie bei Schwannomen im Allgemeinen ist auch das Risiko eines Auftretens von VS eindeutig mit dem Vorliegen einer NF2 assoziiert.

VS gehen meist von der Pars superior des N. vestibularis aus und zwar an der Grenze zwischen zentralem und peripherem Myelin (Obersteiner-Redlich-Zone), welche etwa 10–12 mm vom Hirnstamm entfernt unmittelbar am Porus acus-

ticus internus liegt. Mehr als 95 % aller VS sind einseitig. Das Vorliegen beidseitiger VS ist pathognomonisch für die NF2 und wird bei mehr als 95 % dieser Patienten angetroffen.

Entsprechend ihrer benignen Histologie wachsen VS verdrängend und mit einer sehr geringen Geschwindigkeit von circa 0,1–0,2 cm pro Jahr. Das Wachstum erfolgt jedoch nicht streng linear, sondern ist durch kurzfristige Wachstumsschübe und oft mehrjährige Perioden von Wachstumsstillstand gekennzeichnet. Es gibt starke Variationen der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit, wobei wiederum bei Patienten mit NF2 ein in der Regel deutlich schnelleres Wachstum verzeichnet wird.

Klinische Symptomatik

Leitsymptome

Die Leitsymptome des VS lassen sich von ihrer Lagebeziehung im inneren Gehörgang und dem Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) leicht herleiten [6].

Die Leitsymptome bei kleinen Tumoren, welche ausschließlich im inneren Gehörgang wachsen, oder nur eine geringe Ausdehnung in den KHBW aufweisen, sind:

1. Einseitige Hörminderung (98 % aller Patienten)
2. Meist hochfrequenter, kontinuierlicher, einseitiger Tinnitus (70 %)
3. Schwindel, Gleichgewichtsstörungen (50 %)

Diese Symptome treten in der Regel langsam, über Monate bis Jahre hin progredient auf, können aber auch plötzlich auftreten, was dann als Folge einer Ischämie durch Alteration der Arteria labyrinthi angesehen werden muss. Im Falle eines plötzlichen Hörverlustes wird dies klinisch als Hörsturz (in 10–15 % der Fälle) manifest, der akute Schwindel (in 8 % der Fälle) kann die Symptome einer Neuronitis vestibularis bieten.

Eine Funktionsstörung des N. facialis ist bei rein intrakanalikulären Tumoren selten und legt dann das Vorliegen eines Schwannoms des N. facialis nahe.

Weitere Hirnnervensymptome

Tumoren mit weiter Ausdehnung in den Kleinhirnbrückenwinkel können durch Kompression des N. trigeminus und des N. facialis sowie der kaudalen Hirnnerven (Nn. glossopharyngeus, vagus und accessorius) kurz vor deren Eintritt in das Foramen jugulare zusätzliche Symptome bieten:

4. Sensibilitätsstörungen und Parästhesien einer Gesichtshälfte
5. Fazialisparese
6. Hypästhesien im Rachenbereich
7. Schluckstörungen

Funktionsstörungen des N. trigeminus sind bei Tumoren mit kranialer Ausdehnung zum Tentorium häufig anzutreffen. Die anderen, unter 5. bis 7. genannten Hirnnervensymptome, sind heutzutage nur noch sehr selten anzutreffen, da diese extrem großen Tumoren aufgrund der cochleo-vestibulären Symptome üblicherweise bereits neuroradiologisch diagnostiziert sind.

Symptome durch Hirnstammkompression

Nur sehr große Tumoren können zu einer symptomatischen Kompression des Hirnstamms führen:

8. Ataxie
9. Hemiparese
10. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen

Ataxie und Hemiparese sind durch direkte Druckwirkung oder eine Beeinträchtigung der Gefäßversorgung des Hirnstammes bedingt. Bei einem subtotalen Verschluss des vierten Ventrikels kann es zu einem Hydrozephalus kommen, der eine zunehmende Hirndrucksymptomatik bewirkt.

Ein bislang ungeklärtes Phänomen bei Patienten mit VS ist das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus, welcher nicht mit der Größe der Tumoren oder einer möglichen Kompression des vierten Ventrikels korreliert. Als Ursache hierfür wird eine Erhöhung bestimmter Proteine oder Proteinabbauprodukte im Liquor diskutiert [13].

Diagnostik und Differenzialdiagnosen

Bei der Anamnesenerhebung ist insbesondere auf die oben genannten, langsam auftretenden oder auch intermittierend plötzlichen Funktionseinschränkungen des Hirnnerven VIII zu achten. Häufig führt eine Anamnese von multiplen Hörstürzen zur endgültigen Diagnose. Die Funktionalität des Gehörs auf einer Seite kann orientierend durch die Frage nach der Fähigkeit des Telefonierens erfasst werden.

Bei der körperlichen und neurologischen Untersuchung ist neben der direkten Funktionsprüfung aller Hirnnerven, insbesondere V und VII–XI, bei jungen Patienten auf Zeichen für das Vorliegen einer Neurofibromatose zu achten (Café-au-lait-Flecken, kutane Tumoren, radikuläre Symptome, mit dem VS nicht vereinbare Hirnnervenstörungen). Eine eventuell vorhandene Fazialisparese sollte nach dem Schema von *House* und *Brackmann* klassifiziert werden [7]. Eine fragliche Funktionsstörung der kaudalen Hirnnerven wird laryngoskopisch abgeklärt.

Obligatorische technische Untersuchungen

- Tonaudiogramm und Sprachdiskriminationstest
- Akustisch evozierte Potenziale (AEP)
- Kernspintomographie (MRT) des Schädels ohne und mit Gd- DTPA. Hierbei sind hoch-

auflösende, stark T2-gewichtete Sequenzen (z. B. CISS) hilfreich zur Lagebeurteilung des Tumors zu den umgebenden Strukturen.

Für die OP-Planung erforderliche Untersuchungen

Hierzu ist eine feinschichtige Computertomographie (CCT) der Schädelbasis mit Knochenfenster erforderlich. Mit dieser Untersuchung wird eine potenzielle Aufweitung des Meatus acusticus internus, zusätzliche Knochenarrosionen, die Ausdehnung der Mastoidzellen und ein eventueller Hochstand des Bulbus venae jugularis beurteilt.

Zusatzdiagnostik

Mögliche weitere diagnostische Verfahren sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Neuroradiologische Diagnostik

Das MRT-Protokoll sollte dünn-schichtige T1-gewichtete Aufnahmen (koronar und axial) vor und nach Kontrastmittelgabe und eine T2-gewichtete Sequenz zur Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens zystischer Komponenten und bei größeren Neurinomen eines Hirnstammödems umfassen. Die betroffenen Hirnnerven lassen sich mit einer Cisternographie-Sequenz darstellen.

Tabelle 1. Zusatzdiagnostik.

Untersuchung	Symptom bzw. Indikation
EMG des N. facialis	Fazialisparese
Spinale MRT	Bei Patienten < 35 Jahren zur Abklärung einer NF2
Motorisch evozierte Potentiale (MEP) und somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP)	Ataxie/Hemiparese
Trigeminus-SEP	Funktionsstörung des N. trigeminus
Vestibularisfunktionsprüfung	Zur Abklärung der Vestibularisfunktion

len. Hochauflösende CT-Untersuchungen der Schädelbasis haben hier ihren Stellenwert bei der OP-Planung zur Beurteilung der knöchernen Veränderungen im Bereich der Schädelbasis und des Felsenbeins.

Differenzialdiagnosen

Die HNO-ärztlichen und neurologischen Differenzialdiagnosen der Leitsymptome Hörstörung, Schwindel und Gleichgewichtsstörung umfassen im Wesentlichen den klassischen Hörsturz, M. Meniere, (einseitige) Altersschwerhörigkeit, akuten einseitigen Vestibularisausfall (Neuritis vestibularis), entzündliche Veränderungen des Mittelohres, weitere vaskuläre Syndrome sowie die vertebrobasiläre Insuffizienz.

Die Diagnose des VS wird MR-tomographisch gestellt. Der Nachweis eines Tumors im KHBW erlaubt aber wiederum mehrere Differenzialdiagnosen:

Meningeom

Dies ist die mit Abstand häufigste Differenzialdiagnose. Hinweise für das Vorliegen eines Meningeoms sind:

- Fehlende Ausdehnung in den Meatus acusticus internus
- Breitbasige Anheftung des Tumors am Felsenbein anstatt eher kugeligiger Form wie beim VS
- Nachweis des sogenannten „dural tail“ in der Kontrastmittel-gestützten T1-Sequenz
- Lokalisation des Tumorzentrums medial des Porus acusticus internus
- Breitbasige Anheftung des Tumors am Tentorium (primäres Tentoriummeningeom)
- Ausrichtung des Tumors auf das Ligamentum petrosellare oder zum Foramen magnum

Fazialisschwannom

Diese Diagnose ist bei einer Diskrepanz von (geringer) Tumorgröße und (ausgeprägter) Fazialisparese wahrscheinlich.

Schwannome der kaudalen Hirnnerven IX – XI

Bei Lokalisation des Tumorschwerpunktes im Bereich des Foramen iugulare und fehlender Ausdehnung in den inneren Gehörgang.

Glomustumor

Eine weitere wichtige Differenzialdiagnose bei Tumoren im Bereich des Foramen iugulare. Pathognomonisch ist die starke, MR-tomographisch erfassbare Vaskularisation. Klinisch häufig Tinnitus.

Epidermoid

Kann durch Diffusionssequenzen mit hoher Treffsicherheit diagnostiziert werden.

Therapie

Wahl der geeigneten Therapieoption

Grundsätzlich gibt es nach Diagnose des VS drei mögliche Vorgehensweisen:

- Beobachtung
- Operation
- Bestrahlung (Radiochirurgie, Radiotherapie)

Die Parameter, die in die Entscheidung zur Therapie eingehen, sind:

- Tumorgöße und -ausdehnung
- Alter/Allgemeinzustand
- Hörvermögen
- Sonstiger Neurostatus

- Sozialer Hintergrund (Beruf) und Wunsch des Patienten

Es gibt keine allgemeingültige Regel, in welcher Situation welche Option die einzig richtige ist. Die Therapieentscheidung muss unter Berücksichtigung der genannten Parameter individualisiert vom Neurochirurgen, Radiotherapeuten und Patienten getroffen werden.

Prinzipiell gilt bei der Therapieentscheidung das Primat des Funktionserhalts.

In Tabelle 2 werden einige Standardsituationen mit den daraus ableitbaren Therapieempfehlungen dargestellt.

Die genannten Therapieoptionen sollen im Folgenden genannt werden.

Chirurgische Therapie

Ziel der chirurgischen Therapie

Das Ziel der Operation ist die weitestmögliche Entfernung des Tumors unter Erhalt der vorhandenen Hirnnervenfunktionen. Die operative Strategie muss also darauf ausgerichtet sein, insbesondere die Hirnnerven VII und VIII in ihrem anatomischen Verlauf, aber auch in ihrer Funktion zu erhalten. Dies bedeutet zum einen, dass der Funktionszustand der Nerven dem Chirurgen jederzeit bekannt sein muss (intraoperatives Monitoring), zum anderen, dass bei gefährdeter Funktion gegebenenfalls ein feiner Rest des Tumors an dem betroffenen Nerven belassen wird, um keinen Funktionsverlust (Fazialisparese, Hörverlust) zu riskieren.

Tabelle 2. Therapieempfehlungen bei Standardsituationen.

Situation	Therapieentscheidung	Begründung
Kleines, intrameatales VS, gutes Hörvermögen	Beobachtung	Therapierisiken nicht gerechtfertigt, 20–50 % Risiko eines Hörverlustes bei OP
Kleines, intrameatales VS, erloschenes Hörvermögen	Beobachtung	Aktuell keine Therapienotwendigkeit
Kleines, intrameatales VS, Fazialisparese	Operation	Entlastung N. facialis
Großes VS, Hirnstammkompression	Operation oder Kombination Operation + Bestrahlung	Vitale Bedrohung, hohes Tumolvolumen
Extrameatales VS, gute HN-Funktion	Bestrahlung oder Operation	Therapie indiziert, in dieser Situation oft geringeres Risiko der Radiochirurgie

Zugangswege

Es gibt drei mögliche Zugangswege für die Operation des VS:

1. Translabyrinthär
2. Transtemporal
3. Lateral subokzipital

Der translabyrinthäre Zugang wird nur bei erlaubten Patienten verwendet, da bei diesem Zugang *a priori* das Hörvermögen und die vestibuläre Funktion geopfert wird. Zudem ist die Übersicht in den kaudalen Anteil des Kleinhirnbrückenwinkels bei großen Tumoren eingeschränkt.

Der Nachteil eines transtemporalen Zugangs besteht in dem Mangel an knöchernen Orientierungspunkten und in der Retraktion des Temporallappens, was das Auftreten postoperativer Epilepsien bedingen kann.

Der subokzipitale Zugang ermöglicht durch weite Eröffnung des Liquorraumes die beste Exposition der beteiligten Hirnnerven und des Hirnstammes und ist deshalb gerade bei großen Tumoren mit erhaltener Hirnnervenfunktion der Zugang der Wahl. Die reduzierte Einsicht in den inneren Gehörgang kann durch eine Eröffnung desselben von lateral ausgeglichen werden. Durch die gute Darstellung der Hirnnerven in ihrem Verlauf bietet dieser Zugang sehr gute Möglichkeiten des anatomischen Erhaltes dieser Nerven und wird deshalb von Neurochirurgen bevorzugt verwendet [11, 15, 16, 19].

Operationsverlauf und technische Hilfen

Das Ziel des Funktionserhaltes der Hirnnerven bestimmt die technische Ausrüstung im OP-Saal sowie die operative Strategie. Bei allen Patienten mit vorhandener Funktion der Hirnnerven V und VII–XII kann diese während der Operation elektrophysiologisch überwacht werden. Der Funktionszustand des N. facialis, der motorischen Wurzel des N. trigeminus und der motorischen Nn. IX, X, XI und XII kann mithilfe von Elektroden in den jeweiligen Kennmuskeln mittels EMG jederzeit überprüft werden [18]. Das Hörvermögen wird durch intraoperativ abgeleitete AEP kontinuierlich kontrolliert. Eine Ab-

nahme der Amplitude oder eine Latenzverzögerung der EMG-Antworten oder der AEP zeigt dem Operateur eine drohende Funktionseinschränkung an [5].

Der Operateur nutzt die Signale des Monitoring zunächst zur sicheren Identifizierung der Nerven und kann dann die Radikalität der Resektion vom Erhalt der evozierten Potenziale abhängig machen.

Postoperative Massnahmen

Der Patient wird üblicherweise direkt postoperativ nach Überprüfung der Schluckfunktion extubiert und neurologisch untersucht. Er verbringt routinemäßig eine Nacht auf der neurochirurgischen Intensivstation. Eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin ist obligat. Die Frühmobilisation mit physikalischer Therapie und gegebenenfalls erforderlichem Gleichgewichtstraining erfolgt ab dem ersten postoperativen Tag. Im Regelfall wird der Patient eine Woche postoperativ stationär behandelt.

Postoperative Verläufe/Komplikationen

Der Hörerhalt, definiert als „funktionell verwertbares Hören“ (z. B. Gardner-Robertson Klasse 1 und 2, siehe Tabelle 3) nach Resektionen von VS hat sich seit Einführung des AEP-Monitoring deutlich verbessert und liegt in Abhängigkeit von der Tumorgröße in jüngeren Serien bei 38–50 % [15, 19] bis hin zu 80 % bei kleinen Tumoren und präoperativ normalem Hörvermögen [2].

Die Rate vorübergehender Störungen der Fazialisfunktion (Grad 2 und 3 nach *House/Brackmann*, siehe Tabelle 4) liegt postoperativ bei circa 10–15 %. Die Rate an dauerhaften, hochgradigen Fazialispareesen hat sich unter konsequentem Fazialismonitoring in der jüngeren Literatur drastisch reduziert auf Werte zwischen 0 % und 7 % [15, 17, 19]. Dies ist insofern bedeutsam, da bis zu 30 % der Patienten mit langanhaltender Fazialisparese im Verlauf eine behandlungsbedürftige Depression entwickeln.

Die häufigste Komplikation nach Resektionen von VS sind lokale Liquorfisteln im Zugangsbereich (2,8 % bis zu 10,3 %), seltenere Komplika-

Tabelle 3. Klassifikation des Hörvermögens nach Gardner und Robertson.

Klasse	Tonaudiogramm [dB]	Sprachdiskrimination [%]	Hörvermögen
1	0–30	70–100	Sehr gut
2	31–50	69–50	Gut
3	51–90	49–5	Schwach
4	> 90	4–1	Nicht funktionell
5	Keine Antwort	Keine Antwort	Taub

Tabelle 4. Klassifikation der Funktion des N. facialis, modifiziert nach House und Brackmann [7].

Grad	
HB 1	Normale Funktion der mimischen Muskulatur
HB 2	Leichte Asymmetrie der periorbitalen und/oder perioralen Muskulatur
HB 3	Deutliche Asymmetrie der periorbitalen und perioralen Muskulatur, Lidschluss möglich
HB 4	Ausgeprägte Parese der periorbitalen und perioralen Muskulatur, Lidschluss auch mit Anstrengung nicht möglich
HB 5	Ausgeprägte Parese der Gesichtsmuskulatur, Bewegung mit Anstrengung möglich
HB 6	Vollständige Plegie der Gesichtsmuskulatur

tionen sind Nachblutungen (epidural, subdural, im KHBW) mit 1–3 %, Infektionen (1 %), Störungen der kaudalen Hirnnerven (0,14 %–2,4 %) und Hydrozephalus (< 1 %). Die Letalität der Operation liegt in allen jüngeren Serien zwischen 0 % und 0,5 % [11, 14, 15, 16, 17, 19].

Strahlentherapie

Definitionen

Unter stereotaktischer Radiochirurgie versteht man die hochpräzise und stereotaktisch geführte Strahlenbehandlung mit einer einzigen, sehr hohen Einzeldosis. Wenn die bei diesem Verfahren lokal auf einen pathologischen Prozess einwirkende hohe Strahlendosis in wenigen Sitzungen verabreicht wird, sprechen wir von einer stereotaktischen Radiotherapie. Aufgrund der speziellen und hochpräzisen Strahlenführung ist das Risiko der Verletzung gesunder Strukturen trotz Anwendung hoher Strahlendosen gering. Gemäß einer Übereinkunft zwischen den beiden deutschen wissenschaftlichen Gesellschaften für Neurochirurgie und Strahlentherapie darf bei VS die Indikation zur Radiochirurgie bzw. stereotaktischen Radiotherapie gestellt werden.

Radiochirurgie

Prinzip der Radiochirurgie: Im Gegensatz zur Operation, bei der das Tumorgewebe entfernt wird, wird in der Strahlenchirurgie – dosisabhängig – Tumorgewebe inaktiviert, nekrotisiert bzw. durch Induktion charakteristischer, molekularer Prozesse (z. B. Apoptose) eine Inaktivierung bzw. funktionelle Ausschaltung des Tumors erzielt [3].

Technologie für die Radiochirurgie: Als neuro-radiochirurgisches Standardgerät galt bis vor Kurzem das Leksell GammaKnife [1]; dies ist ein Hochpräzisionsbestrahlungsgerät, welches ⁶⁰Kobalt-Strahler in einer festen räumlichen Ausrichtung auf einen Fokus enthält, mit dem die Tumoren ausgeschaltet werden. Die Zielfindung und Zielführung erfolgt mithilfe eines kartesischen Koordinatensystems. Die Methode erfordert die invasive Fixierung eines kalibrierten Metallrahmens am Kopf des Patienten. In München wurden mit diesem Gerät von 1994 bis 2005 rund 400 Patienten mit VS behandelt. Im Jahr 2005 wurde auf das neue CyberKnife-System für die Radiochirurgie [5] umgestellt und bis zum Jahresende 2006 rund 100 Patienten mit VS radiochirurgisch behandelt. Das CyberKnife ist jetzt das neue Standardgerät für die Radiochirurgie, welches auch außerhalb des Kopfes eingesetzt werden

kann. Es ist eine komplexe medizinische Hochtechnologie und enthält ein Computer-gesteuertes Bildortungssystem in Verbindung mit einem Roboter, einem kompakten Linearbeschleuniger und einer (robotisierten) Patiententische. Das CyberKnife korrigiert eventuelle Lageveränderungen des Patienten bzw. des Tumors in Echtzeit automatisch, sodass die für die Patienten unangenehme Rahmenfixierung entfällt. Die Systemgenauigkeit entspricht der des Gamma-Knife.

Behandlungsergebnisse der Radiochirurgie: Langzeituntersuchungen belegen eine hohe Tumorkontrollrate (> 95 %) der Radiochirurgie bei Vestibularisschwannomen [9], was auch von den Münchener Ergebnissen widerspiegelt wird [20]. Das Nebenwirkungsprofil ist günstig. Die Fazialistoxizität liegt unter 1 % und manifestiert sich nahezu ausschließlich bei vorgeschädigten Nerven. Eine Hörverschlechterung um 10 dB bis 20 dB wird bei jedem zweiten Patienten beobachtet. Die radiogene Ertaubungsrate ist abhängig von der präinterventionellen Hörleistung und wird bei 10 % der Patienten manifest. Damit hat sich die Radiochirurgie als minimal invasive Alternative zu operativen Behandlungsverfahren oder anderen Formen der Strahlenbehandlung etabliert [5].

Schwannome anderer Hirnnerven: Auch Schwannome anderer Hirnnerven können radiochirurgisch behandelt werden, insbesondere dann, wenn sie klein sind und die operative Behandlung ausscheidet bzw. mit einer Teilexstirpation des Tumors beendet wurde. Besonders günstig sind hier die Ergebnisse bei Trigemini-schwannomen, was durch die wissenschaftliche Literatur und eigene Erfahrungen belegt werden kann.

Stereotaktische Strahlentherapie

Zur Vermeidung radiogener Neuropathien und mit dem Ziel eines besseren Hörerhalts, insbesondere bei großen VS, wird derzeit eine Reihe von Studien zur fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie am Linearbeschleuniger durchgeführt. Der Vorteil dieser Methode liegt in einer besseren Schonung der angrenzenden und im Zielvolumen befindlichen nervalen Strukturen. Die Frage, bei welcher Größe eines VS die

fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie zu bevorzugen ist, kann derzeit nicht beantwortet werden. Zumindest ab einer Größe von 2,0 cm ist die Frage nach einer fraktionierten Therapie im Hinblick auf die Vermeidung von Nebenwirkungen zu diskutieren. Valide Langzeitdaten zur fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie liegen allerdings bisher nicht vor [10].

Kombinationstherapie Operation und Radiochirurgie

Die Verfügbarkeit beider Methoden ermöglicht es, in bestimmten Fällen eine Kombinationstherapie anzubieten. Dies bietet die Möglichkeit, durch gezielten Einsatz der beiden Therapiemodalitäten die Gesamtmorbidität der Behandlung zum Vorteil des Patienten deutlich zu reduzieren. Eingesetzt wird dieses Vorgehen besonders bei sehr großen VS. Problematisch bei diesen Patienten, die in jedem Fall operiert werden müssen, ist das sehr hohe operative Risiko einer Hirnnervenschädigung bei radikaler Resektion. Eine Subtotalresektion der Tumormasse mit Dekompression des Hirnstammes und der beteiligten Hirnnerven kann jedoch auch bei diesen Patienten mit geringem Risiko erreicht werden. In Kenntnis der Möglichkeit einer Kombinationstherapie ist der Operateur nicht gezwungen, durch Präparation an den erheblich vorgeschädigten Hirnnerven VII und VIII ein hohes Risiko für einen Hörverlust oder eine Fazialisparese einzugehen. Der an diesen Nerven belassene Tumorest kann dann elektiv radiochirurgisch behandelt werden, wobei aufgrund des geringen Tumorumfanges auch die Risiken der Bestrahlung minimiert sind.

Nachsorge

In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und neurologischen Status kann nach Operationen von VS nach der circa einwöchigen stationären Betreuung eine Anschlussheilbehandlung eingeleitet werden. Patienten mit vollständig exstirpiertem VS sollten nach drei Monaten (als Ausgangsbefund) und nach einem weiteren Jahr eine MRT-Kontrolle erhalten, weitere Kontroll-

len sind lediglich bei Vorliegen einer NF2 erforderlich. Patienten mit NF2 sollten aufgrund der in vielen Fällen hohen Wachstumsgeschwindigkeiten bereits diagnostizierter NST und der hohen Rezidivhäufigkeit halbjährlich eine kraniale und jährlich eine spinale MRT-Bildgebung erhalten.

Patienten mit radiochirurgisch oder radiotherapeutisch behandeltem Tumor oder Patienten mit operativer Teilresektion werden MR-tomographisch nach drei Monaten und im Anschluss auf Dauer jährlich kontrolliert. Im Falle einer Tumorprogression können so frühzeitig weitere Maßnahmen ergriffen werden.

Bei einer Fazialisparese mit anatomischer Erhaltung des Nerven soll die physikalische Therapie konsequent bis zu einem Jahr fortgeführt werden, wobei eine Re-Innervation des Nerven im Fazialis-EMG sehr gut beurteilt werden kann. Bei persistierenden hochgradigen Paresen sollte eine kosmetisch-funktionelle Korrektur der Gesichtsmuskulatur durch Muskelzugoperationen und/oder Tarsorrhaphien von plastisch chirurgischer und augenärztlicher Seite durchgeführt werden. Die Ergebnisse der sekundären Rekonstruktionsoperationen Hypoglossus-Fazialis oder Cross-over-Fazialis-Anastomose führen hingegen nur bei 50–75 % der behandelten Patienten zu einem funktionell und kosmetisch befriedigenden Ergebnis.

Literatur

- Arndt J (1993) Focussed Gamma Radiation. The Gamma Knife. In Phillips MH (ed) Physical aspects of stereotactic radiosurgery. Plenum Press, New York, pp 87–128
- Arts HA, Telian SA, El-Kashlan H, Thompson BG (2006) Hearing preservation and facial nerve outcomes in vestibular schwannoma surgery: results using the middle cranial fossa approach. *Otol Neurotol* 27(2): 234–241
- Fukuoka S, Oka K, Seo Y, Tokanoshi M, Sumi Y, Nakamura H, Nakamura J, Ikawa F (1998) Apoptosis following gamma knife radiosurgery in a case of acoustic schwannoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 70 Suppl 1: 88–94
- Gardner G, Robertson JH (1988) Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97(1): 55–66
- Goldbrunner RH, Schlake HP, Milewski C, Tonn JC, Helms J, Roosen K (2000) Quantitative parameters of intraoperative electromyography predict facial nerve outcomes for vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 46(5): 1140–1146
- Harner SG, Laws, ER Jr (1983) Clinical findings in patients with acoustic neurinoma. *Mayo Clin Proc* 58: 721–728
- House JW, Brackmann DE (1985) Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93(2): 146–147
- Ishihara H, Saito K, Nishizaki T, Kajiwara K, Nomura S, Yoshikawa K, Harada K, Suzuki M (2004): CyberKnife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Minim Invasive Neurosurg* 47: 290–293
- Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC (1998) Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med* 339: 1426–1433
- Likhterov I, Allbright RM, Selesnick SH (2007) LINCAC Radiosurgery and Radiotherapy Treatment of Acoustic Neuromas. *Otolaryngol Clin North Am* 40(3): 541–570
- Lumenta CB, von Tempelhoff W, Hamacher J (1992) Complications related to acoustic neurinoma surgery. In: Tos M (ed) *Acoustic Neurinoma*. Kugler, Amsterdam, New York, pp 455–459
- Mautner VF, Schroder S, Pulst SM, Ostertag H, Kluwe L (1998) Neurofibromatosis versus schwannomatosis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66: 271–277
- Rogg JM, Ahn SH, Tung GA, Reinert SE, Norén G (2005) Prevalence of hydrocephalus in 157 patients with vestibular schwannoma. *Neuroradiology* 47(5): 344–351
- Sade B, Mohr G, Dufour JJ (2006) Vascular complications of vestibular schwannoma surgery: a comparison of the suboccipital retrosigmoid and trans-labyrinthine approaches. *J Neurosurg* 105(2): 200–204
- Samii M, Gerganov V, Samii A (2006) Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. *J Neurosurg* 105(4): 526
- Samii M, Matthies C (1997) Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): The facial nerve preservation and restitution of function. *Neurosurgery* 40: 684–695
- Sanna M, Taibah A, Russo A, Falcioni M, Agarwal M (2004) Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. *Otol Neurotol* 25(3): 379–386
- Schlake HP, Goldbrunner R, Milewski C, Siebert M, Behr R, Riemann R, Helms J, Roosen K (1999) Technical developments in intra-operative monitoring for the preservation of cranial motor nerves and hearing in skull base surgery. *Neurol Res* 21(1): 11–24

-
- 19 Tonn JC, Tonn JC, Schlake HP, Goldbrunner R, Milewski C, Helms J, Roosen K (2000) Acoustic neuroma surgery as an interdisciplinary approach: a neurosurgical series of 508 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69(2): 161–166
- 20 Wowra B, Muacevic A, Jess-Hempfen A, Hempel JM, Muller-Schunk S, Tonn JC (2005) Outpatient gamma knife surgery for vestibular schwannoma: definition of the therapeutic profile based on a 10-year experience. *J Neurosurg* 102 Suppl: 114–118

Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa (Meningeosis neoplastica)

A. L. Grosu, M. Deckert-Schmitz, S. T. Astner, C. Dudel, A. Muacevic, F. Winkler, H. Gumprecht, A. Weindl, B. Meyer

Hirnmetastasen

Häufigkeit

Hirnmetastasen stellen mehr als die Hälfte der intrakraniellen Tumoren dar. Sie werden bei 10–30 % der Erwachsenen und 6–10 % der Kinder mit malignen Tumoren diagnostiziert. In den USA werden jährlich zwischen 98 000 und 170 000 neue Fälle registriert. Nach den Autopsieserien von Roswell Park wurden bei 954 von 10 916 untersuchten Fällen Hirnmetastasen festgestellt: 40 % der Läsionen waren solitär, bei 27 % der Patienten wurden zwei oder drei Läsionen gefunden und bei circa 30 % mehr als drei. Bei nur circa 20 % der Patienten stellen die Hirnläsionen die einzige metastatische Tumormanifestation dar (= solitäre Hirnmetastase), bei den übrigen handelte es sich um eine multiple Metastasierung.

Bronchialkarzinome (SCLC 60 %, NSCLC 10–30 %), Mammakarzinome (20–40 %), maligne Melanome (10–15 %), Hypernephrome (5 %) und Karzinome des Gastrointestinaltraktes (10–15 %) sind die häufigsten Tumorentitäten, die zu einer Hirnmetastasierung führen. Bei circa 10 % aller Patienten mit Hirnmetastasen liegt eine Meningeosis carcinomatosa vor. Kopf-Hals-Tumoren, andrologische und gynäkologische Tumoren sowie Knochen- und Weichteilsarkome metastasieren selten intrakraniell.

Morphologie

Über zwei Drittel der intrakraniellen Metastasen liegen supratentoriell. Primärtumoren aus dem kleinen Becken und dem Gastrointestinaltrakt neigen bevorzugt zu einer infratentoriellen Metastasierung. Die Gründe für dieses Phänomen sind unklar. Hirnmetastasen sind rundlich- oder ovalkonfigurierte Läsionen, verdrängen das gesunde Gewebe und wachsen in der Regel nicht infiltrierend. Sie liegen vorzugsweise im Grenzbereich zwischen der weißen und grauen Substanz und im Bereich der vaskulären Grenzlinien.

Klinische Symptome

Zwei Drittel der Patienten mit Hirnmetastasen entwickeln neurologische Ausfälle: Kopfschmerzen, Krampfanfälle, fokale neurologische Defizite, Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung, Zeichen eines Frontalhirnsyndroms, kognitive Störungen etc. Die Symptome können langsam progredient auftreten oder akut, wie bei einem Schlaganfall, insbesondere wenn ein vaskuläres Geschehen die Metastase begleitet: Blutung (insbesondere bei Melanomen, Nierenkarzinomen oder Schilddrüsenkarzinomen) oder Ischämie, durch Tumorkompression oder Embolisation. Diese Symptome müssen von neurologischen Ausfällen anderer Genese differenziert werden, wie z. B. Nebenwirkungen der Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie oder Operationen), paraneoplastischen Syndromen, Beschwerden verursacht durch spinale Kompressionen, Meningeosis carcinomatosa etc.

Neuroradiologische Diagnostik

Hirnmastasen sind durch eine pathologische Blut-Hirn-Schranke charakterisiert und stellen sich in der Bildgebung (CT und MRT) als stark Kontrastmittel-aufnehmende Strukturen mit perifokalem Ödem dar. Nach ausreichender Kontrastmittelgabe entsprechen das Volumen und die Konfiguration der Hirnmastasen in der Bildgebung den realen Volumen und Konfiguration der Läsion. Die MRT zeigt eine höhere Sensitivität als die CT, insbesondere die T1-gewichteten Aufnahmen nach erhöhter Gadolinium-Applikation. Als Differenzialdiagnosen können hirneigene Tumoren, entzündliche Erkrankungen, eine alte Blutung oder Meningeome diskutiert werden. Funktionelle Untersuchungen wie PET, SPECT und MR-Spektroskopie können für die Differenzialdiagnose Tumor vs. Nekrose nach einer Strahlentherapie nützlich sein. Im englischsprachigen Raum werden zwei unterschiedliche Begriffe definiert: „single brain metastasis“ (singuläre Hirnmastase) für die Situation einer einzigen Hirnläsion und „solitary brain metastasis“ (solitäre Hirnmastase) für die Situation einer singulären Hirnmastase ohne extrazerebrale Metastasierung. Eine komplette aktuelle Staging-Untersuchung ist für die Entscheidung für die richtige therapeutische Strategie extrem wichtig.

Die histologische Sicherung der Diagnose durch Biopsie ist bei Patienten mit bekanntem Tumorleiden nur in seltenen Fällen notwendig. Die Biopsie ist immer indiziert bei Patienten mit unklarem radiologischen Befund, bei unbekanntem Primärtumor oder mit unklarer onkologischer Anamnese, z. B. bei großem Zeitabstand zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Hirnmastasierung.

Therapie

Die wichtigsten therapeutischen Optionen sind Mikrochirurgie, Radiochirurgie (RC), Ganzhirnbestrahlung, stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie (SFS), Chemotherapie und alleinige symptomatische Behandlung. Die Entscheidung für die optimale Therapie ist abhängig vom klinisch-neurologischen Status des Patienten, von der Aktivität des Primärtumors und der Anzahl

und Lokalisation der Mastasen. Bei nicht-kontrolliertem Primärtumor, eingeschränktem klinischen Score (Karnofsky-Index < 70), multipler zerebraler Metastasierung und Meningeosis carcinomatosa ist die Prognose für den Patienten deutlich ungünstiger. Therapieentscheidungen zugunsten einer mehr oder weniger invasiven Behandlung müssen immer den Einfluss dieser prognostischen Faktoren mit einbeziehen.

Symptomatische Therapie

Das Überleben von Patienten mit Hirnmastasen ohne Behandlung liegt bei etwa einem Monat. Die alleinige symptomatische Therapie mit Kortisonpräparaten reduziert das perifokale Ödem und mildert vorübergehend die neurologischen Beschwerden. Die mediane Überlebenszeit wird dadurch auf circa zwei Monate verlängert. Im Vergleich zu den anderen Kortikosteroiden haben Präparate mit Dexamethason den Vorteil eines niedrigeren Risikos von Nebenwirkungen (Ödeme, Hypokaliämie, Infektionen, Psychose etc.). Die Dosierung hängt von der klinischen Symptomatik und Ausprägung des Hirnödems ab. Zur raschen Behandlung neurologischer Symptome aufgrund von Hirnmastasen können z. B. 8 mg Dexamethason dreimal täglich verabreicht werden. Bei Patienten mit Krampfanfällen ist eine Antiepileptikatherapie sinnvoll.

Ganzhirnbestrahlung

Die alleinige Ganzhirnbestrahlung ist die Methode der Wahl bei Vorliegen multipler (mehr als vier) zerebraler Mastasen. Die mediane Überlebenszeit nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung beträgt im Durchschnitt sechs Monate. Nach der Ganzhirnbestrahlung tritt eine komplette Alopezie auf, welche in der Regel reversibel ist. Morphologische Veränderungen, wie Hirnathrophie oder Leukoenzephalopathie, sind nach der Therapie häufig auf den MRT-Aufnahmen zu beobachten, bleiben aber in der Regel ohne klinisches Korrelat. In isolierten Fällen sind Spätfolgen im Sinne von kognitiven Störungen bis zur Demenz beschrieben.

Ob nach Operation oder RC singulärer Läsionen generell eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung

lung durchgeführt werden muss, wird noch kontrovers diskutiert. In einer randomisierten Studie wurde gezeigt, dass nach Resektion einer singulären Läsion die Ganzhirnbestrahlung das Risiko eines Lokalrezidivs und/oder einer multiplen Hirnmetastasierung deutlich verringert. Dabei konnte die Rate an lokalen Rezidiven von 46 % auf 10 % und die Rate an distanten Metastasen von 37 % auf 14 % reduziert werden. Die zusätzliche Ganzhirnbestrahlung hatte jedoch keinen Einfluss auf die Überlebensrate [10]. Bei Berücksichtigung, ob eine weitere systemische Manifestation der Tumorerkrankung vorliegt oder nicht, zeigte sich, dass Patienten ohne weitere extrazerebrale Manifestation wohl von einer adjuvanten oder additiven Ganzhirnbestrahlung bezüglich des Überlebens profitieren [14]. Durch moderne chirurgische Verfahren kann die operative Resektion heute eine hohe Sicherheit erreichen. Um die Fragestellung der Notwendigkeit einer postoperativen Ganzhirnbestrahlung unter modernen Bedingungen, d. h. gute präoperative MRT-Bildgebung sowie Berücksichtigung des in der post-operativen MRT bestimmten Resektionsstatus, erneut zu untersuchen, wurde von der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft eine prospektive randomisierte Studie initiiert (NOA-06).

Wie für die Operation wurde auch für die RC in randomisierten Studien der signifikante Vorteil der zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung im Hinblick auf Reduktion der Rezidive (lokal oder distant) ohne Konsequenzen auf die Überlebenszeiten gezeigt [3]. Die amerikanischen Autoren empfehlen in der Regel die Ganzhirnbestrahlung als Begleittherapie zur RC [12], die europäischen und asiatischen Gruppen sind eher zurückhaltend.

Sowohl für die Operation als auch für die RC gilt, dass bei adäquater Nachkontrolle (MRT-Untersuchungen alle drei bis vier Monate in den ersten drei Jahren) lokale und distante Metastasen rechtzeitig erkannt und mittels Salvage-Operation bzw. Salvage-Strahlentherapie (RC oder Ganzhirnbestrahlung) behandelt werden können. Die Gesamtprognose des Patienten sollte auch hier im Entscheidungsprozess eine wichtige Rolle spielen.

Das für die Ganzhirnbestrahlung am häufigsten empfohlene Fraktionierungsregime ist 10 x 3 Gy in zwei Wochen. Patienten mit solitärer Hirnmetastase und/oder sehr guten prognostischen Faktoren (Karnowsky-Index ≥ 70 , fehlende oder kontrollierte extrazerebrale Metastasierung, junges Alter) profitieren von höheren Gesamtdosen (35–45 Gy) in niedrigeren Einzeldosen (2,5–1,8 Gy). In randomisierten Studien wurden verschiedene hyperfraktioniert-akzelerierte Behandlungsschemata bei Patienten mit solitärer Hirnmetastase und kontrollierter extrazerebrale Metastasierung verglichen: Ganzhirnbestrahlung mit 32 Gy, Einzeldosis 1,6 Gy, 10 x pro Woche und Boost auf die Primärtumorregion mit 22,4 Gy, 32 Gy und 42,4 Gy, Einzeldosis 1,6 Gy 10 x pro Woche. Es wurde sowohl im Hinblick auf die Tumorkontrolle als auch im Hinblick auf die mediane Überlebenszeit (4,9 Monate, 5,4 Monate, 7,2 Monate und 8,2 Monate) ein deutlicher Vorteil für die Patienten mit höherer Dosierung demonstriert [7].

Radiochirurgie (RC)

Patienten mit solitärer Hirnmetastase mit einem maximalen Durchmesser < 3 cm stellen die ideale Gruppe für die RC dar. Die Ergebnisse der RC wurden in retrospektiven Analysen mit den Ergebnissen der Operation verglichen. In einer multizentrischen Analyse wurden von 533 Patienten mit solitärer Hirnmetastase 122 Patienten selektioniert, die die Einschlusskriterien der randomisierten Studien von *Patchell* et al. [11] und *Noordijk* et al. [9] erfüllt haben [4]. Es wurde eine Ganzhirnbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 37,5 Gy und eine RC mit einer medianen Dosis von 17 Gy durchgeführt. Die lokale Tumorkontrolle lag bei 87 % und die mediane Überlebenszeit bei 14 Monaten. *Shu* et al [13] haben bei einer kleineren Zahl von Patienten (23 Patienten) eine retrospektive Analyse nach denselben Kriterien durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit nach RC und Ganzhirnbestrahlung lag bei 17,5 Monaten. Diese retrospektiven Analysen haben bewiesen, dass in der Behandlung selektionierter Patienten mit Hirnmetastase die RC der Operation gleichwertig ist.

Der eindeutige Vorteil der RC (in dieser Studie kombiniert mit Ganzhirnbestrahlung) im Ver-

gleich zur Ganzhirnbestrahlung alleine bei Patienten mit weniger als vier Hirnmastasen wurde in einer randomisierten RTOG-Studie bewiesen [1].

Die Studien zur RC bei Hirnmastasen, welche zwischen 1987 und 1997 publiziert wurden, erfassen 1250 Patienten und mehr als 2100 Läsionen. Die Behandlung wurde in 15 Studien an einem adaptierten Linearbeschleuniger und in sechs Studien an einem GammaKnife-Gerät durchgeführt. Die Dosis betrug 16–26 Gy. Die RC wurde sowohl als alleinige Therapie als auch in Kombination mit der Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Die Tumorkontrolle wird in allen Studien als keine weitere Zunahme des Tumolvolumens in der CT und MRT definiert und liegt nach einem Jahr im größten Teil der Studien zwischen 85 % und 95 %. Generell wurde beobachtet, dass die Histologie des Primärtumors für die Tumorkontrolle und das Ansprechen nach RC keine statistische Signifikanz haben. Auch sogenannte strahlenresistente Entitäten, wie z. B. maligne Melanome und Hypernephrome, zeigen eine sehr gute lokale Tumorkontrolle nach Einzelzeitbestrahlung. Die wichtigste Nebenwirkung der Therapie ist die Radionekrose, die mit einer Häufigkeit von circa 2–5 % auftritt und mit Kortison oder operativ behandelt wird.

Die Rolle der Ganzhirnbestrahlung als Begleittherapie und die Indikation der RC bei multiplen Hirnmastasen (mehr als drei) sind in der Literatur kontrovers diskutiert (siehe Abschnitt Ganzhirnbestrahlung).

Mikrochirurgie

Eine klare Indikation zur operativen Therapie besteht bei oberflächlich gelegenen, größeren Mastasen oder bei Tumoren, die durch Massenverschiebung eine progrediente neurologische Symptomatik verursachen. Bei Herden in der hinteren Schädelgrube kann durch die Größe der Mastase oder aufgrund eines ausgeprägten perifokalen Ödems die Gefahr einer zerebralen Herniation oder eines Hydrocephalus occlusus bestehen. Hier ist eine notfallmäßige operative Entfernung der Mastase angezeigt.

Unabhängig von der Art der Therapie ist für die Gesamtprognose, neben der Kontrolle des Pri-

märtumors, der klinische Zustand des Patienten vor der Behandlung entscheidend. Patienten in gutem klinischen Zustand überleben bei Anwendung beider möglicher Verfahren (Operation oder Strahlentherapie) signifikant länger als Patienten in schlechterem klinischen Zustand (Karnofsky-Index < 70). Andere prognostische Faktoren, wie Alter des Patienten, Tumorlokalisation, Art des Primärtumors und auch die Latenzzeit zwischen Diagnosestellung des Primärtumors und Auftreten der zerebralen Mastase, spielen eine untergeordnete Rolle.

Metastasen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, maligner Lymphome oder Keimzelltumoren sollten weder operativ noch radiochirurgisch behandelt werden, es sei denn, dass sie eine klinisch relevante Kompression verursachen. In der Behandlung stehen grundsätzlich Ganzhirnbestrahlung und chemotherapeutische Verfahren im Vordergrund.

Im Vergleich zu Patienten mit singulären Mastasen ist bei einer multiplen zerebralen Mastasierung die Lebenserwartung auch unter strahlentherapeutischer Behandlung auf wenige Wochen reduziert. In einer retrospektiven Analyse von Bindal et al. [5] zeigte sich zwar, dass auch Patienten mit multiplen Mastasen erfolgreich operativ behandelt werden können und Überlebensraten erreichen können, die denen von Patienten mit singulären Mastasen vergleichbar sind. Allerdings handelte es sich hier um ein nicht repräsentatives, hoch selektioniertes Patientengut. Ein invasiveres Vorgehen sollte bis auf seltene Fälle mit sehr gutem klinischen Zustand und günstig gelegenen Läsionen nicht empfohlen werden.

Chemotherapie

Die Chemotherapie hat bisher bei der Behandlung von Patienten mit Hirnmastasen noch keinen klar definierten Stellenwert im Behandlungskonzept. Basierend auf der Annahme, dass die Blut-Hirn-Schranke die Penetration von Chemotherapeutika in die befallenen Areale im ZNS verhindert, ist der Grund, beim Vorliegen von Hirnmastasen bevorzugt lokale Therapien einzusetzen. In einigen klinischen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die Blut-Hirn-Schranke nicht der entscheidende Faktor ist, der

eine erfolgreiche Chemotherapie von Hirnmetastasen vereitelt. Chemotherapien wurden erfolgreich bei Hirnmetastasen von systemisch nicht vorbehandelten Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, Mammakarzinom und Keimzelltumoren eingesetzt. Bei Verwendung der sonst üblichen Chemotherapieschemata waren die Tumorrückbildungsraten bei diesen Tumorentitäten gleich hoch wie bei ausschließlich extrakranieller Metastasierung und der Strahlentherapie nicht unterlegen. In einer Übersichtsarbeit werden die Ergebnisse von zwölf Patientenserien an 116 Patienten mit metastasiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom zusammengefasst [8]. Die Ansprechrate der Hirnmetastasen auf eine alleinige Chemotherapie ohne zusätzliche Strahlentherapie lag bei 76 % und bei immerhin 43 %, wenn sie im Falle eines Rezidivs nach Ganzhirnbestrahlung zur Anwendung kam.

Bei der chemotherapeutischen Behandlung von Hirnmetastasen kommen neben den für den Tumor üblichen Chemotherapieschemata (z. B. CMF, AC, ACE etc.) auch die für primäre Gehirntumoren wirksamen Substanzen wie CCNU, ACNU, Procarbazine etc. in Betracht. Um einen Erfolg versprechende Substanz handelt es sich beim Topotecan (Hycamtin®), einem Topoisomerase-I-Hemmer, der die Blut-Hirn-Schranke durchdringt und im Liquor etwa 30 % der Plasmakonzentration erreicht. Dabei ist der Anteil des zytostatisch wirksamen Lactons im Liquor etwas höher als im Plasma. Eine Wirkung von Topotecan gegen Hirnmetastasen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms wurde an kleinen Patientenzahlen beobachtet. Zum Beispiel wurde nach Versagen einer First-line-Therapie bei vier von 16 Patienten mit Topotecan eine komplette und bei sechs Patienten eine partielle Remission in der CT festgestellt.

In einer kleinen randomisierten Studie wurde die Rolle von Temozolomid (Temodal®) mit Ganzhirnbestrahlung vs. Ganzhirnbestrahlung alleine bei Patienten mit Hirnmetastasen untersucht. Es zeigten sich Vorteile im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle, ohne Einfluss auf die Überlebensrate [2]. Gute Ergebnisse mit Temodal wurden auch bei Patienten mit kleinen multiplen zerebralen Melanometastasen berichtet [6].

Zusammengefasst soll festgehalten werden, dass das Konzept der Blut-Hirn-Schranken-Barriere gegenüber Chemotherapeutika durch eine ganze Reihe kleinerer Studien, widerlegt ist. In diesen Studien sprachen die Hirnmetastasen mit der gleichen Häufigkeit wie die extrakraniell gelegenen Tumormanifestationen auf die verabreichten Chemotherapeutika an. Die Art des Primärtumors sollte die Zusammensetzung der zur Anwendung kommenden Chemotherapeutika bestimmen.

Zusammenfassend können folgende Richtlinien für die Behandlung von Patienten mit zerebralen Metastasen aufgestellt werden:

Bei Patienten mit kleinen (< 3 cm) solitären oder multiplen Hirnmetastasen (bis drei Läsionen) ist die RC, mit ihrem schonenden Charakter, die beste therapeutische Option. Bei singulären Läsionen sind die Operation und die RC gleichwertig. Bei Läsionen mit klinisch relevantem Kompressionseffekt ist die Operation die Therapie der Wahl. Bei größeren solitären Läsionen sollten die operative Entfernung und die GSB empfohlen werden. Bei multiplen Hirnmetastasen (mehr als drei Läsionen) ist die palliative GSB die erste therapeutische Option.

Der Stellenwert der Chemotherapie muss in randomisierten Studien besser definiert werden. Bei Patienten mit Rezidiven nach GSB kann die Chemotherapie als *ultima ratio* appliziert werden.

Nachsorge

Einheitliche Richtlinien für die Nachsorge von Patienten nach Therapie von Hirnmetastasen fehlen. Nach lokalen Therapiemaßnahmen, wie Operation oder Radiochirurgie, und gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 70) werden Anamnese, körperliche Untersuchung und Kernspintomographie in dreimonatigen Intervallen empfohlen. So kann ein lokales oder distantes Rezidiv rechtzeitig diagnostiziert und der Patient einer Salvage-Therapie zugeführt werden. Auch nach palliativen Therapiekonzepten (z. B. Ganzhirnbestrahlung bei multiplen Hirnmetastasen) sollte nicht komplett auf die bildgebende Diagnostik verzichtet werden. Als Grund-

lage für Entscheidungen für das weitere Vorgehen ist es sinnvoll, einen Ausgangsbefund nach Ganzhirnbestrahlung zur Verfügung zu haben. Auch nach bereits durchgeführter Ganzhirnbestrahlung kann bei Wiederauftreten oder Progression einzelner Herde eine Radiochirurgie oder bei sehr gutem Allgemeinbefinden auch eine Operation durchgeführt werden. Ebenso kann bei Neuauftreten oder Verschlechterung einer klinischen Symptomatik die Kernspintomographie im Verlauf zur Differenzialdiagnose beitragen. Unter hochdosierter Kortisontherapie wird eine klinische Verschlechterung aufgrund von Nebenwirkungen der Kortikosteroide häufig als Tumorprogression fehlinterpretiert. Die Bildgebung kann helfen, die Kortisondosis der erforderlichen Menge anzupassen.

Meningeosis carcinomatosa

Die Meningeosis carcinomatosa ist eine Absiedelung von Zellen überwiegend außerhalb des Zentralnervensystems gelegener Tumoren in den Subarachnoidalraum (zwischen Arachnoidea und Pia mater) bzw. in die Meningen (Dura mater, Arachnoidea und Pia mater). Tumorzellen reichern sich besonders in den basalen Zisternen, in der Fissura Sylvii, im lumbosakralen Duralsack und in den Wurzeltaschen von Hirn- und Spinalnerven an; unter den Hirnnerven sind bevorzugt Nerven III, IV, VI, VII und VIII betroffen. Ferner kann eine Absiedelung in das Ependym der Ventrikeloberfläche erfolgen. Die Ausbreitung erfolgt hämatogen, per continuitatem oder über Migration aus liquornahen, soliden intrazerebralen Tumoren, aus Absiedelungen im Plexus chorioideus, aus epiduralen, ossären kranialen und vertebralen Metastasen und entlang der Hirn- und Spinalnerven. Zu unterscheiden ist eine reine Tumorzellaussaat im Liquor von einem zusätzlichen nodulären Tumorwachstum mit knötchenförmiger Verdickung an Nerven bzw. neuroradiologisch nachweisbarer Auskleidung der Ventrikel. Man unterscheidet auch adhärente und nicht-adhärente sowie gemischte Formen der Meningeosis carcinomatosa.

Häufigkeit

Eine Meningeosis carcinomatosa tritt bei 4–15 % der soliden Tumoren auf. Die Häufigkeit der meningealen Absiedelung entspricht in etwa der Häufigkeit von Hirnmastasen, wobei die Diagnose eines meningealen Befalls seltener gestellt wird (Bronchialkarzinome 10–25 %, Mammakarzinome 5–10 %, maligne Melanome 5–15 %). Bei Patienten mit Leukämien und Lymphomen wird oft ein meningealer Befall beobachtet. Bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) beträgt die Häufigkeit sogar 50 %, bei Lymphomen 7–15 %. Leptomeningeale Metastasen treten auch bei primären Hirntumoren auf, wie Germinome, Medulloblastome, PNET, Ependymome, bei längerem Verlauf auch bei 5–15 % der malignen Gliome.

Bei extrazerebralen Primärtumoren ist der meningeale Befall in 30–60 % der Fälle mit intrakraniellen Metastasen kombiniert.

Diagnose

Eine Meningeosis carcinomatosa tritt meist bei fortgeschrittenen Primärtumoren auf, vereinzelt aber auch als erstes Zeichen einer Fernmetastasierung oder als Primärmanifestation des Tumors. Je nach Lokalisation des meningealen Befalls können folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Kopf-, Nacken-, Rückenschmerzen, Hirnnervenausfälle, radikuläre Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Paresen, Miktions- und Defäkationsstörungen, Zeichen des Liquorstaus, selten hirnorganische Störungen oder Krampfanfälle. Die Erkrankung kann eine gewisse Zeit auch asymptomatisch bleiben.

Mit der Entwicklung der bildgebenden Verfahren, insbesondere der Kernspintomographie, ist die Kontrastmittelanreicherung in den Meningen das erste und manchmal einzige diagnostische Zeichen. Manchmal zeigt sich auch ein Hydrozephalus.

Die Liquoruntersuchung muss bei allen Patienten mit Verdacht auf Meningeosis carcinomatosa durchgeführt werden. Bei der ersten Liquorpunktion zeigen sich in maximal 60 % der Fälle maligne Zellen, und dies eventuell erst nach Zellanreicherung. Die Liquoruntersuchung zeigt

in 80 % der Fälle erhöhtes Protein und Laktat, in 40–80 % der Fälle niedrige Glukose und manchmal Liquordruckerhöhung über 150 mmH₂O. Bei negativem Liquorbefund ist eine bis zu dreimalige Wiederholung der Liquorpunktion empfehlenswert. Tumormarker zeigen eine Sensitivität von 30–70 %: CEA, LDH-Isoenzyme, beta₂-Mikroglobulin, beta-HCG, AFP. Erhöhter IgG-Index bei 40 % und oligoklonale Banden bei 30 % der Patienten weisen auf eine entzündlich-immunologische Reaktion auf die Tumorzellaussaat im Liquor hin. Als Differenzialdiagnose werden Meningitis (basale Meningitis bei Tuberkulose, Pilze), Borreliose, Vaskulitis und Sarkoidose diskutiert.

Therapie und Verlauf

Eine Meningeosis carcinomatosa weist in der Regel auf eine fortgeschrittene Tumorerkrankung hin. Die Behandlung ist in der Regel palliativ (mit der Sonderstellung der ALL, bei welcher der Ansatz in meisten Fällen kurativ ist – siehe Kapitel Lymphome). Daher ist eine stetige Überprüfung der therapeutischen Absicht und der gesamten Prognose des Patienten, insbesondere bei fortschreitendem Krankheitsverlauf, indiziert. Die wichtigsten therapeutischen Möglichkeiten sind die intrathekale Chemotherapie und die Strahlentherapie.

Die *intrathekale Chemotherapie* ist bei positivem Liquorbefund indiziert. Voraussetzung für die Therapie sind normale Blutbild- und Kreatininwerte. Die Behandlung wird wegen der günstigeren Liquorzirkulationsverhältnisse und der kurzen Halbwertszeiten der Substanzen nach Möglichkeit ventrikulär (im optimalen Fall über ein Ommaya- oder Rickham-Reservoir) durchgeführt. Zur intrathekalen Applikation stehen Methotrexat (MTX) (12–15 mg), Cytosinarabinosid (40 mg) und Thiotepa (10 mg) zur Verfügung. Die Therapie wird initial zweimal wöchentlich und dann in Abhängigkeit von Liquor und klinischem Befund fortgeführt. Nach MTX-Gabe ist zur Prävention systemischer Nebenwirkungen ein Folinäurerescue (6-stündlich 15 mg oral für 48 Stunden ab 6 Stunden nach MTX intrathekal) indiziert. Mit DepoCyt® wurde ein liposomal verkapseltes Cytosinarabinosidpräparat zugelassen, das aufgrund seiner langen Halb-

wertszeit auch lumbal appliziert werden kann und zweiwöchentlich gegeben wird. MTX und Thiotepa werden eher bei Meningeosen solider Primärtumoren, Cytosinarabinosid eher bei lymphatischen oder leukämischen Erkrankungen gegeben. Eine Kombination der Substanzen ist nicht indiziert. Sollte eine Strahlentherapie notwendig sein, wird eine nicht-adhärenente Meningeosis nach Möglichkeit vorher für drei Wochen zweimal wöchentlich intrathekal therapiert. Während der Strahlentherapie wird eine intrathekale Chemotherapie typischerweise ausgesetzt.

Empfehlungen für die Praxis:

- Die Behandlung sollte über ein Ommaya-Rickham-Reservoir durchgeführt werden: besserer Erfolg, geringere Schmerzen für den Patienten, geringere Komplikationsrate als bei häufigen lumbalen Punktionen.
- Einhalten steriler Bedingungen bei Applikation der Chemotherapie, bei Eingabe über ein Reservoir testen, ob Reservoir rückläufig (mehrfaches Auspumpen durch Daumen-Druck), bei lumbaler Gabe möglichst atraumatische 22-g-Nadel verwenden.
- Wöchentliche Blutbildkontrollen
- Entnahme eines Aliquot Liquors entsprechend der Injektionsmenge. Vermischung des Zytostatikums mit dem entnommenen Liquor und Injektion über 10–15 Minuten. Nach Injektion 10°-Kopftieflagerung.
- Methothrexat (MTX) Einzeldosen 12 mg ventrikulär, 15 mg lumbal. Anschließend über 48 Stunden alle sechs Stunden oral 15 mg Folinäure (Leukovorin).
- 4–6 x Gabe von 12 mg MTX in Abständen von drei bis vier Tagen vor der Strahlentherapie. Während der Strahlentherapie erfolgen keine MTX-Gaben. Nach der Strahlentherapie wird das Zytostatikum einmal wöchentlich intrathekal injiziert. Die Therapiefortführung wird individualisiert, möglichst Begrenzung bei einer Gesamtdosis von 150 mg MTX oder 700 mg AraC.
- Ziel: Symptomrückbildung bzw. Symptomkontrolle und Liquornormalisierung.

- Bei Liquornormalisierung Injektionsintervalle ab der 10.–12. Woche strecken. Gegebenenfalls Erhaltungstherapie mit Injektionen im Abstand von circa drei Monaten. Bei fehlendem Ansprechen auf MTX kann die Therapie bei Leukämien und Lymphomen auf Arabinosid C (AraC) 50 mg und bei soliden Tumoren auf Thiotepea 10 mg umgestellt werden.
- Cave: Wachsendes Risiko einer Leukoencephalopathie, vor allem in Kombination mit der Strahlentherapie.

Als Basistherapie der Meningeosis carcinomatosa bei nachweisbarer Herdneurologie oder nodulärem Tumorwachstum hat sich die Kombination von *Strahlentherapie* und *Chemotherapie* bewährt, die neben der intrathekalen Applikation der Chemotherapie die Ganzhirnbestrahlung (unabhängig vom Vorliegen von Hirnmetastasen) und die Bestrahlung des für die neurologische Symptomatik verantwortlichen Fokus (der makroskopische meningeale Befall in der MRT oder Radionuklidzisternographie) beinhaltet. Die lokale Tumorkontrolle nach Strahlentherapie ist signifikant höher und kann, bei adhärenter Meningeosis, die Liquorzirkulationsverhältnisse und dadurch die Effekte der Chemotherapie favorisieren. Andererseits kann eine vor der intrathekalen Chemotherapie durchgeführte Strahlentherapie die Spättoxizität im ZNS erhöhen. Die Strahlendosis beträgt circa 30–36 Gy (Einzeldosis 3 Gy, 5 × pro Woche). Als Alternative zur intrathekalen Chemotherapie bietet sich auch die Strahlentherapie der gesamten Neuroachse an (niedrigere Einzeldosen!), allerdings mit einer höheren Knochenmarktoxizität. Bei Patienten mit eingeschränkter Prognose und mit lokalisiertem meningealen Befall kann eine *alleinige kleinvolumige Strahlentherapie* die Symptome lindern.

Ohne spezifische Therapie ist die Prognose der Meningeosis carcinomatosa sehr schlecht: mediane Überlebenszeit 6–8 Wochen. Nach intrathekalen Chemotherapie und lokaler Strahlentherapie liegt die mediane Überlebenszeit bei 6–8 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 5–25 %. In vielen Fällen wird durch die Therapie eine effektive Palliation erreicht.

Literatur

- 1 Andrews C, Scott CB, Sperduto PW et al (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665–1672
- 2 Antonadou D, Paraskevidis M, Sarris G et al (2002) Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 20: 3644–3650
- 3 Aoyama H, Shirato H, Tago M et al (2006) Stereotactic Radiosurgery plus Whole-Brain Radiation Therapy vs. Stereotactic Radiosurgery alone for Treatment of Brain Metastases. *JAMA* 295: 2483–2491
- 4 Auchter RM, Lamond JP, Alexander III E, Buatti JM, Chappell R, Friedman W, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta M (1996) A Multiinstitutional Outcome and Prognostic Factor Analysis of Radiosurgery for Resectable Single Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 27–35
- 5 Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ (1993) Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79: 210–216
- 6 Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O (2007) Temozolomide in Advanced Malignant Melanoma with Small Brain Metastases. *Cancer* 109: 306–312
- 7 Epstein BE, Scott CB, Sause WT, Rotman M, Sneed PK, Janjan NA, Davis LW, Selim H, Mohiuddin M, Wasserman TH, Curran W (1993) Improved Survival Duration in Patients with Unresected Solitary Brain Metastasis Using Accelerated Hyperfractionated Radiation Therapy at Total Doses of 54.4 Gy and Greater. *Cancer* 71: 1362–1367
- 8 Kristensen CA, Kristjansen PEG, Hansen HH (1992) Systemic chemotherapy of brain metastases from small cell lung cancer: A review. *J Clin Oncol* 10: 1498–1502
- 9 Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche J, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH, Tans JTJ, Lambouij N, Metsaars JAL, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J (1994) The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 711–717
- 10 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 280: 1485–1489
- 11 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Marayuma Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. *N Engl J Med* 322: 494–500

- 12 Patchell RA, Regine WF, Loeffler JS et al (2006) Radiosurgery plus Whole-Brain Radiation Therapy for Brain Metastases. *JAMA* 296:2089
- 13 Shu HK, Sneed PK, Shiau CY, McDermott MW, Lamborn KR, Park E (1996) Factors influencing survival after gamma knife radiosurgery for patients with single and multiple brain metastases. *Cancer J Sci Am* 2:335-342
- 14 Smalley SR, Laws ER Jr, O'Fallon JR et al (1992) Resection for solitary brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg* 77:531-540

Lymphome

C. Dudel, A. Siefert

Primäre ZNS-Lymphome (PCNSL) sind extranodale, in der Regel hochmaligne, diffus großzellige B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Das ZNS ist per definitionem ihr einziger Manifestationsort. Ein zusätzliches okuläres Lymphom besteht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 10–20 % der Patienten, eine Meningeosis lymphomatosa bei etwa 30 %. Eine systemische Metastasierung erfolgt bei 2–8 % der PCNSL-Patienten im späteren Verlauf der Erkrankung.

Die Pathogenese und Progression des PCNSL ist unklar. Dies gilt sowohl für die Invasion der B-Zellen in das normalerweise B-Zell-freie ZNS, als auch für die weitere Onkogenese, nachdem sich molekulare und immunphänotypische Unterschiede des PCNSL vom systemischen, diffus großzelligen NHL gezeigt haben. Bei immunsupprimierten Patienten scheint die Entwicklung des PCNSL durch eine latente Infektion der neoplastischen B-Zellen mit Epstein-Barr-Virus (EBV) gefördert zu werden, die durch die im Rahmen der Immunsuppression reduzierte T-Zell-Funktion nicht eliminiert wird [9, 11].

Epidemiologie

Das PCNSL ist selten (2–4 % aller primären ZNS-Tumoren), seine Inzidenz hat jedoch aus unbekanntem Gründen seit den 1980er Jahren für immunkompetente wie -supprimierte Patienten zugenommen. Für die HIV-positiven Patienten konnte durch die moderne antiretrovirale Therapie das Risiko für die Entwicklung eines PCNSL in den letzten Jahren massiv reduziert werden. Das Hauptmanifestationsalter ist bei den immunkompetenten Patienten die sechste

und siebente, bei den immuninkompetenten Patienten die vierte Lebensdekade.

Klinische Symptome

Die klinische Präsentation der PCNSL ist unspezifisch; am häufigsten sind fokalneurologische Defizite (70 %), neuropsychiatrische Symptome (43 %) oder Hirndruck (33 %) [2].

Neuroradiologische Diagnostik

Die primären ZNS-Lymphome sind typischerweise im Bereich der tiefen grauen Substanz ausgedehnt periventriculär, aber auch subkortikal lokalisiert. Sie stellen sich in der nativen CCT klassischerweise hyperdens dar, können jedoch selten auch isodens erscheinen. In der MRT sind sie in T1- und T2-Gewichtung meist kortexisointens oder hypointens. Sie können Einblutungen und Nekrosen aufweisen, die in einem heterogenen Binnensignal resultieren. Die Diffusions-MRT zeigt manchmal eine Diffusionsrestriktion. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich beim immunkompetenten Patienten typischerweise eine starke homogene Anreicherung, während beim Immuninkompetenten auch lediglich ein peripheres Enhancement mit zentraler Nekrose vorliegen kann, was dann die Abgrenzung gegenüber Glioblastomen oder Abszessen, z. B. einer Toxoplasmose, erfordert [4].

Gewebsdiagnostik

Die stereotaktische Serienbiopsie stellt den diagnostischen Goldstandard dar, sie sollte möglichst vor Einleitung einer Steroidbehandlung erfolgen, da nach Steroiden das Lymphom histologisch nur noch in circa 30 % der Fälle nachweisbar ist. Bei Hirndrucksymptomen vor Biopsie sollten deshalb eher Osmotherapeutika (z. B. Mannit) zum Einsatz kommen.

Im Liquor sind bei etwa 30 % der Patienten maligne Zellen nachweisbar, sodass eventuell der immunhistochemische Nachweis monoklonaler Zellpopulationen möglich ist und auf eine stereotaktische Biopsie verzichtet werden kann. Zum weiteren Staging gehören: Röntgen-Thorax, Oberbauchsonographie, Spaltlampenuntersuchung des Auges, HIV-Test, Labor inklusive LDH. Da sich primär systemische Lymphomerkkrankungen typischerweise nicht mit Fokalneurologie bei gleichzeitig gutem Allgemeinzustand präsentieren, kann in der Regel auf eine intensivere Diagnostik, wie CT Hals/Thorax/Abdomen/Becken und Knochenmarkbiopsie, verzichtet werden.

Therapie

Die mediane Überlebenszeit des ZNS-Lymphoms ist ohne Therapie zwei bis drei Monate und kann durch chirurgische Resektion nicht signifikant verbessert werden. Durch die Gabe von potenziell zytolytisch wirkenden Steroiden wird bei etwa 40 % der Patienten ein vorübergehendes signifikantes Schrumpfen oder Einschmelzen des Tumors erreicht.

Strahlentherapie

Nach alleiniger perkutaner Bestrahlung (siehe dort) beträgt die mediane Überlebenszeit zwölf bis 18 Monate.

Chemotherapie

Der Einsatz kombinierter Radiochemotherapie bzw. alleiniger Chemotherapie seit etwa 15 Jahren hat die Prognose der ZNS-Lymphome deut-

lich verbessert. Für selektionierte Patientenpopulationen sind mediane Überlebenszeiten bis zu 42 Monaten beschrieben worden [4, 7]. Als problematisch erwies sich jedoch, dass die kombinierte Radiochemotherapie gerade bei Patienten über 60 Jahren häufig zu demenziellen Syndromen führt (z. B. 40 % in der Serie von *DeAngelis*) [3].

Ein Fokus der aufliegenden Studien ist deshalb, ob durch eine primäre Chemotherapie die Radiotherapie hinausgezögert werden kann. Unter den eingesetzten Chemotherapien hat sich Methotrexat (MTX) als effektivste Substanz herauskristallisiert, sodass alle aktuellen Schemata MTX-basiert sind [7]. Da eine Monotherapie mit MTX nicht ausreichend ist, werden aktuell verschiedene Kombinationen mit anderen ZNS-gängigen Substanzen, der Einsatz autologer Stammzelltransplantation und der Stellenwert einer zusätzlichen intrathekalen Chemotherapie untersucht [1, 8, 12].

Ein Standardtherapieschema für PCNSL gibt es derzeit also nicht. Wenn möglich, sollte die Behandlung dieser seltenen Tumoren im Rahmen von Therapiestudien erfolgen. In Deutschland gibt es aktuell drei offene Therapiestudien, die mit unterschiedlichen und jeweils aktualisierten Ansätzen versuchen, den Benefit der Strahlen- und Chemotherapie genauer zu evaluieren. Eine gemeinsame Studie der deutschen Arbeitsgruppen ist in den nächsten Jahren nicht absehbar.

G-PCNSL-SG1

Phase-IV-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat: Nach sechs Zyklen MTX und Ifosamid wird bei kompletter Remission (CR) randomisiert bestrahlt oder der weitere Verlauf abgewartet bzw. bei partieller Remission (PR), unverändertem Befund (SD) oder Progredienz (PD) randomisiert bestrahlt oder eine Salvage-Therapie mit Cytosin-arabinosid (AraC) durchgeführt (Abbildung 1). Kontakt: www.charite.de/haema-cbf/pcnsl.htm

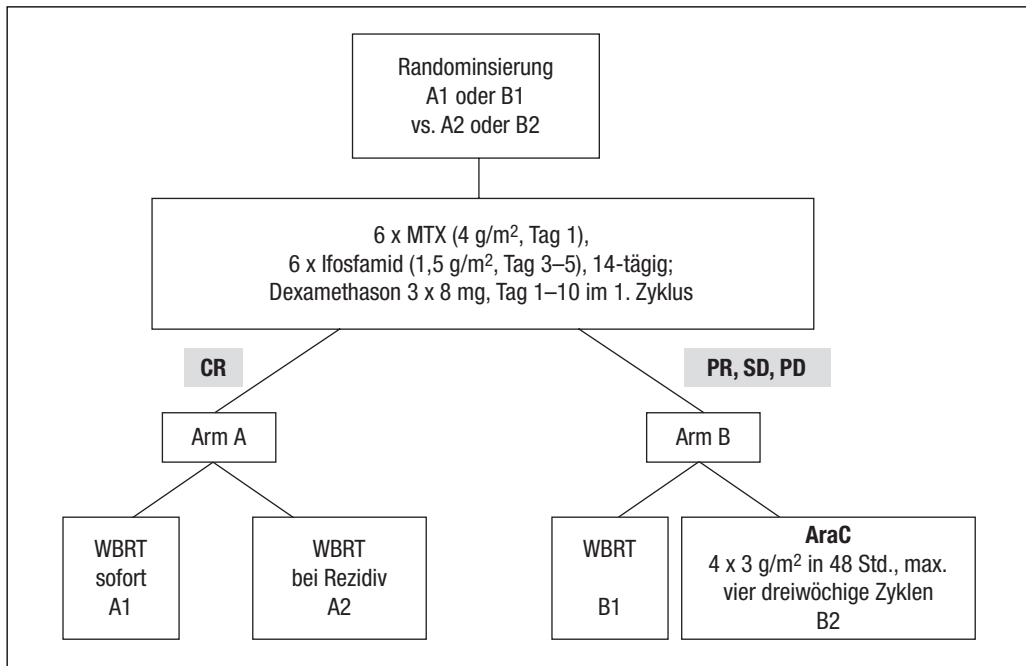


Abbildung 1. G-PCNSL-SG1.

Multizentrische Phase-II-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Toxizität einer alleinigen Polychemotherapie bei immunkompetenten Patienten mit primärem ZNS-Lymphom

In zwei Altersgruppen (< bzw. > 60 Jahre) wird in Kombination mit einer intrathekalen Therapie mit liposomal verkapseltem Cytosinarabosid eine systemische Polychemotherapie mit Methotrexat, Cytosinarabosid, Procarbazin, Vincristin/Vindesin, Ifosfamid und Cyclophosphamid durchgeführt. Eine Radiatio ist nicht vorgesehen. Kontakt: www.bonner-protokoll.de

Freiburger ZNS-NHL Studie: Therapie für Patienten mit primären Non-Hodgkin-Lymphomen des ZNS – Sequenzielle Hochdosis-Chemotherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation

Offen für Patienten mit Erstdiagnose und solche mit Rezidiv oder Progress nach MTX-haltiger Chemotherapie. Untersucht wird die Wirksamkeit einer Hochdosis-Chemotherapie mit nach-

folgender autologer peripherer Blutstammzelltransplantation; eine Ganzhirnbestrahlung erfolgt nur bei nicht komplettem Ansprechen (Abbildung 2). Kontakt: www.zns-lymphome.de oder Gerald.Illerhaus@uniklinik-freiburg.de

Im Falle eines Rezidivs außerhalb von Studienprotokollen kann eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzell-Rescue, wie z. B. das Freiburger Protokoll, zur Anwendung kommen. Es gibt außerdem Daten zur Re-Induktion [13] mit dem ursprünglich durchgeführten Protokoll und zu Temozolomid mono oder in Kombination mit Rituximab, Topotecan [5] oder PCV [6]. Damit können Ansprechraten um 30 % und 1-Jahres-Überlebensraten von 40 % erreicht werden. Ansonsten kann, falls noch nicht erfolgt, eine Radiatio durchgeführt werden.

Nachsorge

CT/MRT und klinische Kontrollen im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten Jahr alle vier Monate und ab dem dritten Jahr alle sechs Mo-

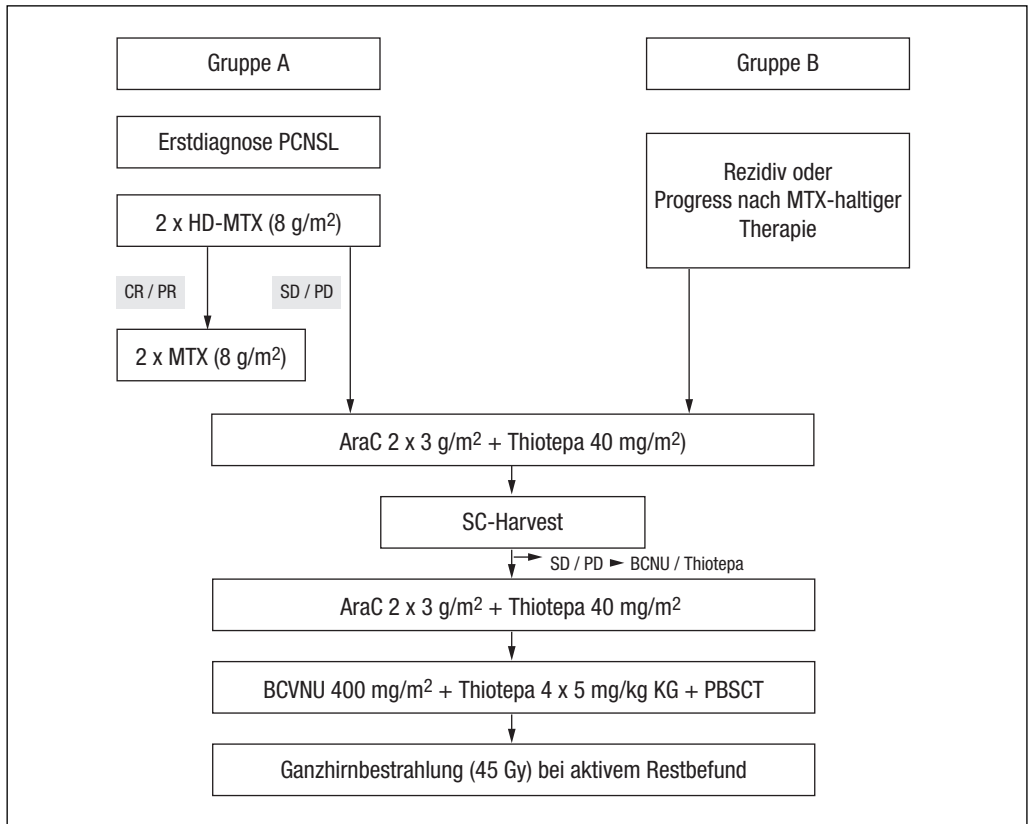


Abbildung 2. Freiburger ZNS-NHL Studie.

nate. Zusätzliche MRT/CT, Liquor- oder augenärztliche Kontrollen erfolgen selbstverständlich bei entsprechendem klinischen Verdacht auch zu jedem anderen Zeitpunkt.

Literatur

- 1 Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ et al (2005) Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for PCNSL. *J Clin Oncol* 23(22): 5034–5043
- 2 Bataille B, Delwail V, Menet E et al (2000) Primary intracerebral malignant lymphoma: a report of 248 cases. *J Neurosurg* 92: 261–266
- 3 Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A (1998) High-dose MTX for the treatment of PCNSL: Analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 16: 864–871
- 4 DeAngelis LM (1994) PCNSL Recent Results. *Cancer Res* 135: 155–169
- 5 Fischer L, Thiel E, Klasen HA (2006) Prospective trial on topotecan salvage therapy in PCNSL. *Ann Oncol* 17(7): 1141–1145
- 6 Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M (2000) PCV salvage chemotherapy for recurrent PCNSL. *Neurology* 54: 1707–1708
- 7 Hochberg FH, Tabatabai G (2001) Therapy of PCNSL at the Massachusetts General Hospital with high dose methotrexat and deferred radiotherapy. *Ann Hematol* 80: B 111–112
- 8 Illerhaus G, Marks R, Ihorst G et al (2006) High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of PCNSL. *J Clin Oncol* 24(24): 3865–3870
- 9 Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL (2006) Pathogenesis of PCNSL. *Neurosurg Focus* 21(5): E1
- 10 Kuker W, Nagele T, Korfel A et al (2005) PCNSL: MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 72: 169–177
- 11 Martini M, Capello D, Serraino D et al (2006) Characterization of variants in the promoter of EBV

- gene BZLF1 in normal donors, HIV-positive patients and in AIDS-related lymphomas. *Journal Infect (Epub)*
- 12 Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A et al (2003) PCNSL: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 21(24): 4489–4495
- 13 Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH et al (2004) Treatment of CNS lymphoma with sequential courses of high-dose MTX. *Clin Cancer Res* 10: 5643–5646

Spinale Tumoren einschließlich Metastasen

M. Stoffel, R. Rothörl, S. Zausinger, A. Muacevic, S. Astner, B. Meyer

Epidemiologie

Spinale Tumoren sind deutlich seltener als intrakranielle Tumoren mit einem Prävalenzverhältnis von etwa 1 : 4 (spinal/intrakraniell). Je nach Tumorart variiert dieses Verhältnis allerdings erheblich. So ist das Verhältnis spinal/intrakraniell bei Astrozytomen beispielsweise circa 1 : 10 und variiert bei Ependyomen je nach histologischer Variante zwischen 3 : 1 und 1 : 20. Die Verteilung spinaler Tumoren über die einzelnen Wirbelsäulenabschnitte ist – berücksichtigt man die relative Länge der einzelnen Abschnitte – gleichmäßig [2].

Tabelle 1 klassifiziert die spinalen Tumoren bezüglich ihrer Lage zum Rückenmark und der Dura mater entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens (extradural, intradural extramedullär, intramedullär) und enthält Informationen über Epidemiologie und Besonderheiten der jeweiligen Tumorarten.

Klinische Symptome

Häufigstes Symptom von extraduralen Tumoren sind lokale Schmerzen, gegebenenfalls mit Ausstrahlung entlang der angrenzenden Nervenwurzeln. Die Schmerzen können bei Belastung zunehmen, insbesondere bei Metastasen mit pathologischen Frakturen, treten aber typischerweise auch in Ruhephasen auf. Häufigste neurologische Symptome als Ausdruck der Myelonkompression sind progrediente Gangataxie, Kraftminderung, Sensibilitätsstörung oder Störung der Sphinkterkontrolle und Potenz, welche sich in Anbetracht der zumeist malignen Tumo-

ren über Tage und wenige Wochen entwickeln. Das akute Auftreten einer Querschnittslähmung (inkomplett oder komplett) ist innerhalb der spinalen Tumoren bei Metastasen am häufigsten und kann Folge einer tumorbedingten Wirbelkörperdestruktion mit Instabilität und Knickbildung der spinalen Achse, jedoch auch Folge einer lokalen Ischämie durch Kompression von rückenmarkversorgenden Gefäßen sein. Laborchemisch können Knochenmetastasen von einer Hyperkalzämie begleitet sein.

Intradurale, extramedulläre Tumoren äußern sich ebenfalls meist initial durch lokale oder, insbesondere bei Neurinomen (z. B. Sanduhrgeschwulst), durch radikulär ausstrahlende Schmerzen entsprechend der betroffenen Nervenwurzel. Typisch ist bei benignen Tumoren die sich über Monate und nicht selten über Jahre erstreckende Dauer der langsam progredienten Beschwerden bis zur Diagnosestellung, während entzündliche oder demyelinisierende Prozesse eher mit akuten oder schubweisen Verschlechterungen und zwischenzeitlicher Remission einhergehen. Häufig führen erst die sich entwickelnden Gangstörungen (spastisch-ataktisch), Sensibilitätsstörungen und Paresen zur spezifischen bildgebenden Abklärung. Bei Rückenmarkskompression oder Lokalisation im Bereich der Cauda equina treten myelopathische bzw. multiradikuläre Syndrome mit Entwicklung von spinaler Ataxie, Sensibilitätsstörungen, spastischen oder schlaffen Paresen und vegetative Störungen auf. Akute Verschlechterungen können z. B. durch eine Lumbalpunktion ausgelöst werden, sodass die diagnostische Abklärung bei klinischem Verdacht auf eine Myelonkompressi-

Tabelle 1. Spinale Tumoren, klassifiziert bezüglich ihrer Lage zu Rückenmark und Dura mater.

- I. Extradural (circa 50–55 % aller spinaler Tumoren)
 1. Metastasen
 - Häufigster spinaler, extraduraler Tumor
 - Häufigster spinaler Tumor im mittleren/höheren Erwachsenenalter
 - Lokalisation des Primarius: Lunge > Mamma > Prostata > hämatopoetisches System (circa 65 %), außerdem: gastrointestinale Tumoren, Lymphom, Melanom, Niere, Sarkom, Schilddrüse
 - Vor allem durch hämatogene Aussaat in die knöchernen Elemente der Wirbelsäule
 - 10 % ohne bekannten Primarius
 2. Primäre spinale Tumoren
 - Chordom, Neurofibrom, Osteoidosteom, Osteoblastom, aneurysmatische Knochenzyste, Chondrosarkom, Osteochondrom, vertebrales Hämangiom, Riesenzelltumor, osteogenes Sarkom
 3. Verschiedenes
 - Plasmozytom, multiples Myelom, eosinophiles Granulom, Ewing-Sarkom, Angiolipom etc.
- II. Intradural extramedullär (circa 40 % aller spinaler Tumoren)
 1. Meningeome
 - Altersgipfel: zwischen fünfter und sechster Lebensdekade
 - Geschlechterverteilung: Frauen (75–85 %) > Männer (15–25 %)
 - Zu 80 % thorakal
 - Meist lateral/dorsolateral lokalisiert (weil in der Regel ausgehend von arachnoidalen Deckzellen nahe der Nervenwurzel)
 - Zu 10 % intra-/extradural oder rein extradural
 - Keine Beteiligung knöcherner Strukturen bei spinalen Meningeomen (wegen gut definiertem Epiduralraum)
 - Bei Neurofibromatose auch multipel auftretend
 2. Periphere Nervenscheidentumoren (Schwannome, Neurofibrome)
 - Wahrscheinlich gemeinsamer Ursprung in Schwann'schen Zellen, wohl aber auch zusätzlicher Zelltyp (Perineuralzelle, Fibroblast) beteiligt
 - Altersgipfel: zwischen vierter und sechster Lebensdekade
 - Geschlechterverteilung: Frauen = Männer
 - Machen 25 % aller intraduraler Tumoren im Erwachsenenalter aus
 - 10–15 % entlang der Wurzeltasche nach extradural (hantelförmig)
 - 1 % intramedullär
 - 2,5 % maligne
 - 2a. Schwannome
 - Verursachen keine Aufweitung des Nerven (!)
 - Liegen exzentrisch am Nerv anhaftend
 - Meist aus dorsaler Nervenwurzel
 - 2b. Neurofibrome
 - Nervenfasern verlaufen innerhalb des Tumorstromas → fusiforme Erweiterung des beteiligten Nerven(!)
 - Meist aus ventraler Nervenwurzel
 3. Filum terminale Ependymom (40 % der spinalen Ependymome)
 - Altersgipfel: dritte bis fünfte Lebensdekade
 - Geschlechterverteilung: Frauen ≤ Männer
 - Praktisch immer histologisch benigne, aber tendenziell aggressiver bei jungen Erwachsenen
 4. Verschiedene extramedulläre Pathologien (neoplastisch/nicht-neoplastisch)
 - Einschlussläsionen (Folge gestörter Embryogenese): Dermoid, Epidermoid, Lipom, Teratom, neurenterische Zyste, z. T. assoziiert mit Hautläsionen, Dermalsinus, okkult ant./post. Rachischisis, Split Cord Malformationen
 - Cavernom, Hämangioblastom, Ganglioneurom
 - Arachnoidale Zyste, intraduraler Bandscheibenvorfall
 - Inflammatorische Prozesse: Sarkoidose, Tuberkulom, subdurales Empyem
 - Abtropfmetastasen intrakranieller Tumoren: vor allem Ependymom, Medulloblastom
 5. Weitere seltene Filum terminale Tumoren
 - Astrozytom, Oligodendrogliom, Parangliom

Tabelle 1. (Fortsetzung) Spinale Tumoren, klassifiziert bezüglich ihrer Lage zu Rückenmark und Dura mater.

III. Intramedullär (circa 5–10 % aller spinaler Tumoren)

1. Astrozytome

- Altersgipfel: erste drei Lebensdekaden
- Häufigster pädiatrischer intramedullärer Tumor (hier circa 90 % low grade oder indolent)
- 10 % maligne (WHO-Grad III/IV) → häufig liquorogene Tumordissemination

2. Ependymome

- Häufigster intramedullärer Tumor bei Erwachsenen
- Zu 60 % zervikal/zervikothorakal
- Circa 50 % aller ZNS-Ependymome sind spinal
- Meist histologisch benigne, obwohl Nekrosen/intratumorale Hämorrhagien häufig
- Keine Infiltration umliegenden Myelongewebes

3. Hämangioblastome

- Benigne Tumoren unklarer Histogenese
- Scharf begrenzt
- Meist dorsal/dorsolateral
- Assoziation mit Morbus von Hippel-Lindau möglich

4. Verschiedene intramedulläre Pathologien

- Metastasen (2 % aller intramedullären Tumoren)
- Nicht-neoplastisch: vaskuläre Malformationen (vor allem Cavernom)
- Einschlussläsionen, siehe II (intramedullär selten)

on in erster Linie nicht-invasiv bildgebend (MRT) erfolgen sollte.

Auch bei intramedullär wachsenden Tumoren überwiegen Schmerzen als initiales Symptom, meist von drückendem oder brennendem Charakter mit nicht-radikulärer, bilateraler Ausstrahlung und häufiger Vergesellschaftung mit Missempfindungen. Allerdings treten bei dieser Patientengruppe auch gehäuft neurologische Defizite, wie Gangataxie, Sensibilitätsstörungen (z. B. als Brown-Sequard-Syndrom mit ipsilateraler Parese und gestörter Lage- und Vibrationsempfindung und kontralateral gestörter Schmerz- und Temperaturempfindung), spastische Paresen und Störungen der Potenz und Sphinkterkontrolle (insbesondere der Blasenkontrolle mit Pollakisurie, Restharnbildung und schließlich Überlaufblase), bereits als frühe Symptome auf. Insbesondere bei Kindern äußert sich die Erkrankung gehäuft anfangs mit Koordinationsstörungen, zumeist als Gangataxie oder als Verlust von bereits erworbenen Fähigkeiten (z. B. freies Laufen, Einbeinstand).

Neuroradiologische Diagnostik

Kernspintomographie (MRT)

Der Goldstandard in der Diagnostik und regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen spinaler Tumoren ist heutzutage die multiplanare Kernspintomographie mit Gabe paramagnetischer Kontrastmittel. Allerdings erzeugen etwaige metallische Implantate entweder Artefakte (z. B. Spondylodese-Implantate aus Titan) oder stellen sogar relative oder absolute Kontraindikationen zur MRT dar (inkorporierte metallische Splitter, verschiedene Stimulatoren, z. B. Blase, Herzschrittmacher). In diesem Fall muss dann auf alternative bildgebende Verfahren ausgewichen werden.

Computertomographie (ohne/mit Kontrastmittel), Myelographie

Die CT ermöglicht eine hervorragende Darstellung knöcherner Strukturen und ist daher zur Diagnostik spinaler Tumoren, die von knöchernen Strukturen ausgehen oder diese infiltrieren, eine wichtige Ergänzung zur MRT (Harrison 1995). Vor allem das Ausmaß der knöchernen Arrosion der Wirbelsäule durch einen Tumor

und die davon ausgehende Gefahr einer pathologischen Instabilität oder Fraktur kann sehr gut abgeschätzt werden. Nach intravenöser Gabe von Kontrastmittel ist die Darstellbarkeit extramedullärer (z. B. Meningeom, Schwannom) und extraduraler (z. B. Metastasen) Prozesse häufig ausreichend, um trotz MR-Kontraindikationen eine Behandlung zu planen.

Durch intrathekale Kontrastmittelgabe (Myelographie, Post-Myelo-CT) kann der intradurale, subarachnoidale Raum besser beurteilt werden und Kompressionen des Myelons oder der Nervenwurzeln in ihrem intraduralen Verlauf detektiert werden.

Native Röntgen-Aufnahmen

Native Röntgen-Aufnahmen spielen bei der gezielten Diagnostik spinaler Läsionen im Wesentlichen nur noch eine Rolle zur Beurteilung einer etwaigen Instabilität und der Verlaufsuntersuchung nach instrumentierten Wirbelsäulenoperationen.

Angiographie/endovaskuläre Techniken

Die spinale Angiographie kann Aufschluss über Art und Ausmaß der Tumolvaskularisation geben und, vor allem bei zervikalen intraduralen Prozessen, über die Lagebeziehung des Tumors zu den Aa. vertebrales. Im Einzelfall kann eine präoperative endovaskuläre Embolisation einer stark vaskularisierten Läsion oder ein Stenting der A. vertebralis sinnvoll sein.

Nuklearmedizinische Diagnostik

In der klinischen Routine spielen diese Verfahren derzeit in der Diagnostik spinaler Tumoren eine untergeordnete Rolle. Die Datenlage in der aktuellen Literatur ist entsprechend mager. Allerdings beschreiben erste FDG-PET-Studien durchaus Vorteile in der Differenzierung einzelner Tumorarten im Vergleich zur Kernspintomographie [6].

Meningeome

Spinale Meningeome machen einen großen Teil der spinalen Tumoren aus. Sie sind intradural ex-

tramedullär gelegen und haben meist eine breitbasige Beziehung zur Dura, gelegentlich zeigen sie eine langstreckige durale Verdickung, das „Dural tail“-Zeichen. In der T1-Gewichtung sind sie hypo- bis isointens und nehmen meist kräftig und homogen Kontrastmittel auf. In der T2-Gewichtung sind sie iso- bis hypointens. Intratumorale Zysten sind selten, Verkalkungen häufig. In der sagittalen T2-Gewichtung kann in Abhängigkeit von der Ansatzstelle des Tumors meist die Verdrängung des Myelons dargestellt werden. Differenzialdiagnostisch kommen vor allem Neurinome und Metastasen infrage.

Neurinome

Diese häufigen Tumoren findet man in der Mehrzahl der Fälle intradural extramedullär, intramedulläres Wachstum wird beobachtet. Ebenso kann es zu einer Ausdehnung nach extraspinal kommen (Sanduhrgeschwulst), welche das Neuroforamen durch das langsame Wachstum aufweiten kann. In der MRT verhält sich der Tumor ähnlich wie das Meningeom, d. h. er nimmt in der Regel kräftig Kontrastmittel auf. In der T2-Gewichtung sind Schwannome iso- bis hyperintens, Neurofibrome fast immer hyperintens. Auch Schwannome können Zysten enthalten. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Meningeomen und Ependymomen kann schwierig sein.

Paragangliome

Diese hochvaskularisierten Tumoren treten selten in der Cauda equina auf; sie sind hyper- bis isointens in der T2-Gewichtung und isointens in der T1-Gewichtung mit starker Kontrastmittelaufnahme. Einblutungen sind häufig. Es sollten eine spinale Angiographie und gegebenenfalls eine präoperative Embolisation durchgeführt werden.

Ependymome

Zelluläre oder gemischte Ependymome liegen wegen ihres Ursprungs von Zellen des Zentralkanals meist in der Mitte der Querschnittsfläche des Rückenmarks. Sie können in der gesamten Länge des Myelons auftreten, am häufigsten sind sie im Halsmark lokalisiert. In der Kern-

spintomographie lassen sich solide Tumoranteile, Tumorzysten und Blutabbauprodukte als Folge von Einblutungen und selten Verkalkungen nachweisen. Eine Syringomyelie ist oft zu beobachten. In der T1-gewichteten MRT ist der Tumor hypo- bis isointens und die Zysten sind hypointens, können sich jedoch wegen eines erhöhten Proteingehaltes oder Einblutungen auch isointens darstellen. Nach Kontrastmittelgabe erfolgt fast immer eine starke Aufnahme in den soliden Tumoranteilen sowie auch am Rande der Tumorzysten. In der T2-Gewichtung stellen sich Tumor und Tumorzysten sowie die Syringomyelieanteile mit unterschiedlichem Grad hyperintens dar. Aufgrund der häufigen Einblutungen in Ependymome können kleine hypointense Anteile, meist am Tumorende, nachweisbar sein. Diese Hämosiderineinlagerungen können noch besser dargestellt werden, wenn eine T2-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz durchgeführt wird. Differenzialdiagnostisch sind die Ependymome häufig besser abgegrenzt als die diffus wachsenden Astrozytome. Der Nachweis von Einblutungen ist bei Ependymomen sehr viel häufiger. Myxopapilläre Ependymome zeigen sich fast ausschließlich im Bereich des Conus medullaris und des Filum terminale. Wegen des langsamen Wachstums können radiologisch Arrosionen der Wirbelpedikel nachweisbar sein. Kernspintomographisch ist die Läsion isointens in T1-Gewichtung, nimmt kräftig Kontrastmittel auf und ist hyperintens in der T2-Gewichtung. Häufig zeigen sich auch hier Einblutungen. Die Läsion ist in der Regel scharf von der Umgebung abgegrenzt. Als Differenzialdiagnose kommen meist nicht-maligne Tumoren infrage. Dabei können Neurinome eventuell durch ihre Ausbreitung in das Neuroforamen abgegrenzt werden. Unter Umständen kann in der Computertomographie auch die Differenzialdiagnose mit einem Bandscheibenmassenprolaps bestehen; diese lässt sich durch eine Kontrastmittel-angehobene Untersuchung (MRT, CT) lösen [7, 14].

Astrozytome

Spinale Astrozytome kommen im gesamten Rückenmark vor, meist jedoch thorakal. Kernspintomographisch sind sie in der T1-Gewichtung meist hypo-, manchmal isointens, in der T2-Gewichtung hyperintens. Wie bei Ependymomen

kommen Tumorzysten und assoziierte Syringomyelien häufig vor. Die Abgrenzung des Tumors vom Tumorödem kann schwierig sein. Pilozytische Astrozytome nehmen fast regelhaft Kontrastmittel auf, bei fibrillären Astrozytomen ist dies nicht generell der Fall. Wie bei intrazerebralen Tumoren gilt auch hier die Regel – je benigner der Tumor, desto geringer die Kontrastmittelaufnahme – sodass es zu Schwierigkeiten bei der Abgrenzung des Tumors kommen kann. Die wesentliche Differenzialdiagnose besteht zum Ependymom (siehe oben). Weitere Differenzialdiagnosen sind Abtropfmetastasen von Medulloblastomen, Organmetastasen, Lymphome und entzündliche Veränderungen [3].

Hämangioblastome

Spinale Hämangioblastome liegen meist intramedullär, gelegentlich kombiniert intra- und extramedullär, und kommen etwas häufiger thorakal als zervikal vor. Sie können multipel auftreten oder mit einem zerebellären Hämangioblastom kombiniert sein. Der stark vaskularisierte Tumor besteht meist aus einer großen Zyste (T2 hyperintens, T1 hypointens) und einem randständig gelegenen soliden Tumoranteil (T2 hyperintens, T1 hypointens mit intensiver Kontrastmittelaufnahme). Dieser parenchymatöse Tumoranteil kann sich als scharf begrenztes Knötchen darstellen, jedoch auch irregulär verteilt sein. Die tumorzuführenden und drainierenden Gefäße können in der Kernspintomographie „flow voids“ erzeugen. Am besten lassen sich diese mit einer 3D hochaufgelösten MR-Myelographie-Sequenz und 4D Kontrastmittelverstärkten MR-Angiographie-Sequenz darstellen. Wegen des Gefäßreichtums des Tumors ist zur OP-Vorbereitung eventuell eine spinale Angiographie sinnvoll und die OP kann durch eine Embolisation erleichtert werden [1].

Missbildungstumoren

Häufig besteht eine Beziehung zu einer Dysrhaphie. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen können diese Tumoren eventuell bereits auf Übersichtsaufnahmen durch eine Aufweitung der Wirbelpedikel vermutet werden. Sie sind meist extramedullär gelegen. Lipome lassen sich in der Kernspintomographie nachweisen durch

eine T1-Gewichtung mit und ohne Fettsättigung und in der CT durch ihre charakteristische geringe Dichte. Dermoidzysten haben aufgrund der unterschiedlichen Gewebsanteile ein variables Erscheinungsbild in der MRT. Epidermoide sind in der T1- und T2-Gewichtung liquorisointens, jedoch durch diffusionsgewichtete Sequenzen identifizierbar.

Klinische Neurophysiologie

Als präoperative Diagnostik erlauben verschiedene Verfahren der klinischen Neurophysiologie eine Beurteilung der kortikalen/spinalen/peripheren Nervenbahnen, wie etwa das Aufzeichnen somatosensibel oder motorisch evozierter Potenziale (SSEP, MEP), die Neurographie peripherer Nerven und der sympathische Hautreflex (NLG, SSR). Dabei spielen die beiden letztgenannten Verfahren bei der Diagnostik spinaler Tumoren eine untergeordnete Rolle. Bei den somatosensibel evozierten Potenzialen (SSEP) handelt es sich um eine elektrische Stimulation sensibler oder gemischter peripherer Nerven und Ableitung sensibler kortikaler, spinaler oder peripherer elektrischer Antworten zur Erfassung von Läsionen im Verlauf der sogenannten „langen Bahnen“. Motorisch evozierte Potenziale (MEP) sind mittels einer Magnetspule provozierte motorische Antworten durch Reizung des motorischen Hirnrindensbereiches und Ableitung an verschiedenen Extremitätenmuskeln.

Beide Verfahren können aber auch intraoperativ zur Überwachung der Funktion der Rückenmarksbahnen eingesetzt werden. Es besteht eine gute Evidenz in der publizierten Literatur, dass das intraoperative MEP/SSEP-Monitoring eine effektive Methode bei der Operation spinaler Tumoren zur Minimierung des Risikos einer Rückenmarksläsion ist [18].

Therapie

Chirurgische Therapie

Ziel und Indikation

Operationsziel bei spinalen Tumoren ist in der Regel die möglichst komplette Entfernung des

Tumors, Entlastung der neuralen Strukturen und Linderung der durch Myelon-/Nervenkompression entstandenen Symptome, ohne neue neurologische Defizite zu verursachen. Eine durch das Tumorwachstum oder den operativen Zugang bedingte knöcherne oder ligamentäre Instabilität der Wirbelsäule muss dabei gegebenenfalls durch eine Spondylodese stabilisiert werden.

In der Gruppe der extraduralen spinalen Tumoren dominieren maligne Prozesse, zum einen lokale Tumoren, die per continuitatem spinale Strukturen infiltrieren, zum anderen – und wesentlich häufiger (circa 60 %) – Metastasen extraspinaler Tumoren. Die Indikation zur Operation bildet in erster Linie eine tumorbedingte Nervenwurzel- oder Myelonpelottierung mit Schmerzen und neurologischem Defizit. Eine ausgeprägte raumfordernde Wirkung des Tumors bei noch fehlendem Defizit und unmittelbar drohender Verschlechterung, z. B. im Rahmen einer anstehenden Strahlentherapie, können ebenfalls die Entscheidung zur Dekompression herbeiführen. Daneben bildet eine beeinträchtigte Stabilität der Wirbelsäule mit resultierenden Schmerzen oder (drohender) Knickbildung mit Kompression neuraler Strukturen eine Indikation zur Tumorsektion mit kombinierter Stabilisierung. Bei großen raumfordernden Prozessen kann auf eine chirurgische Dekompression nur ausnahmsweise verzichtet werden, wenn bei spezieller Histologie effiziente und rasch wirksame alternative Verfahren zur Verfügung stehen, wie z. B. die Radio- bzw. Chemotherapie bei Lymphomen des ZNS. Hier kann aber – bei unbekannter Histologie – eine perkutane Biopsie zur Diagnosesicherung sinnvoll sein.

Gerade bei Patienten mit hochgradigen neurologischen Defiziten, multiplen Filiae oder fortgeschrittenem Tumorleiden ist eine sorgfältige Abwägung des zu erwartenden Nutzens der Operation gegenüber dem Allgemeinzustand des Patienten und der Gesamtprognose der Erkrankung notwendig. Entscheidungshilfe über Indikation und Art eines chirurgischen Vorgehens bei Metastasenpatienten kann der von *Tokuhashi* et al. entwickelte und evaluierte Score geben, bei dem sechs Variable beurteilt werden (Allgemeinzustand, Zahl extraspinaler Knochenmetastasen, Zahl vertebraler Metastasen,

Metastasierung der wesentlichen inneren Organe, Primärtumor, neurologisches Defizit) [26]. Bei einem kompletten tumorbedingten Querschnitt ist in der Regel keine Erholung zu erwarten, sodass ein operativer Eingriff allenfalls als schmerztherapeutische Maßnahme, bzw. zur Erlangung von Lagerungs- oder Übungsstabilität zu erwägen ist.

Die Mehrzahl der intraduralen Tumoren (vor allem Meningeome, Nervenscheidentumoren) sind gutartig, umschrieben und zwar intradural, jedoch extramedullär lokalisiert. Absolute Indikationen zur Operation sind tumorbedingte Nervenwurzel- oder Myelonkompression mit resultierendem motorischen oder vegetativen Defizit. In Anbetracht der zumeist guten Aussichten hinsichtlich einer kompletten Resektion bei sehr überschaubarem operativen Risiko bildet die Operation jedoch auch bei kleineren Tumoren in der Regel die Therapie der ersten Wahl. Ausnahmen sind Patienten mit multiplen Tumoren, z. B. bei Neurofibromatose, bei denen man sich operativ nur auf die aktuell symptomatische Läsion beschränkt. Komplette asymptomatische Patienten müssen auf die bei Beobachtung verbleibende Unsicherheit hinsichtlich der Dignität des Tumors, den in der Regel progredienten Charakter der Läsion und eventuelle Behandlungsalternativen hingewiesen werden. Intradurale Abtropfmetastasen, z. B. bei Medulloblastomen oder Ependymomen, oder solide Tumoren im Rahmen einer Meningeosis carcinomatosa stellen selten eine Indikation für eine operative Entfernung dar. In diesen Fällen werden in erster Linie chemotherapeutische oder strahlentherapeutische Maßnahmen eingesetzt.

Intramedulläre Tumoren (vor allem Ependyome, Astrozytome) dehnen sich häufig über mehrere Wirbelkörpersegmente aus („Stiftgliome“) und sind gehäuft mit einer angrenzenden Syrinx assoziiert. Klinisch vordringlich und für die OP-Indikation wesentlich ist die zumeist bestehende medulläre Symptomatik, wie Paresen, vegetative Störungen und Ataxie. In Anbetracht der gerade bei Kavernomen oder den zahlenmäßig dominierenden Ependymomen gegebenen guten Resektionschance bei einem, trotz der hochsensiblen Lokalisation der Tumoren limitierten Operationsrisiko, sollte die Indikation zur Tumorsektion – bzw. zentralen Dekompression

des Myelons – frühzeitig gestellt werden. Dabei stellen der klinische Zustand und die neurologischen Defizite zum Zeitpunkt der Operation die wesentliche prognostische Determinante hinsichtlich des postoperativen Verlaufs und der Möglichkeit zur Rückbildung vorbestehender Defizite dar.

Vorbereitung, Lagerung, elektrophysiologisches intraoperatives Monitoring (IOM)

Vor elektiven Eingriffen sollte eine Latenz der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern von mindestens fünf Tagen eingehalten werden. Zur Reduktion des radikulären/medullären Ödems können für ein bis drei Tage präoperativ Steroide (Dexamethason 4–12 mg pro Tag) gegeben werden. Intraoperativ erfolgt eine prophylaktische intravenöse Antibiose mit einem Breitspektrumantibiotikum (z. B. Cefuroxim), bei prolongierter OP-Dauer (über sechs Stunden) sollte dies intraoperativ wiederholt werden.

Im häufigsten Fall eines Zugangs von dorsal werden die Patienten in Bauchlage positioniert. Wesentlich ist eine möglichst weitgehende abdominelle Entlastung zur Reduktion des abdominalen Drucks und somit des Venendrucks. Bei zervikalen Tumoren erfolgt gegebenenfalls eine Kopffixation in der Mayfieldklammer.

Das kontinuierliche elektrophysiologische Monitoring der langen motorischen (MEP) oder somatosensiblen Bahnen (SSEP) stellt bei der Operation intramedullärer Tumoren ein wichtiges intraoperatives Verfahren dar. Auch bei großen oder ventral gelegenen intraduralen, extramedullären Tumoren kann IOM hilfreich sein. Durch intramuskulär platzierte Elektroden kann intraoperativ auch elektromyographisch (EMG) die Funktion der Sphinkteren überwacht werden. Besonders bei Tumoren im Bereich des Conus medullaris können sämtliche elektrophysiologische Verfahren zum Einsatz kommen.

Operativer Zugang

Die Wahl des Zugangs im Bereich der ossären Strukturen determiniert wesentlich die nachfolgende Exposition des Tumors oder Konsequenzen hinsichtlich der spinalen Stabilität. Die Dar-

stellung der Dura sollte sich über den gesamten Umfang und einige Millimeter kaudokranial der Tumorgrenzen erstrecken, um Platz zur Tumormobilisation und für den abschließenden Duraverschluss zu gewinnen. Für die meisten Tumoren eignet sich eine mono- oder bisegmentale Laminektomie/Laminoplastie unter Schonung der Wirbelgelenke, bei kleinen oder lateralisierten Tumoren kann auch eine Hemilaminektomie ausreichend sein. Bei intraforaminalen Prozessen wird die Freilegung um eine partielle oder komplette Entfernung des Facettgelenks erweitert, bei thorakalen Läsionen kann ein lateraler Zugang mit partieller Entfernung von Querfortsatz und angrenzender Rippe notwendig sein [19]. Bei größeren lateralen oder ventralen Prozessen kann ein lateraler oder ventraler Zugang über eine mono- oder mehrsegmentale Vertebroektomie mit anschließendem Wirbelkörperersatz notwendig sein [19, 23]. Dabei kommen gerade bei ventralen thorakalen Zugängen vermehrt schonende endoskopische Verfahren zum Einsatz. Die intraoperative transdurale Ultrasonographie erlaubt die präzise Tumorlokalisierung nach Duraexposition in Echtzeit – gerade Kaudatumoren können sich gegenüber der präoperativen Bildgebung erheblich verlagern. Darüber hinaus kann dadurch das Ausmaß der Tumorresektion – insbesondere bei intramedullären Prozessen – kontrolliert werden

Tumorresektion

Bei größeren *extraduralen Tumoren*, vor allem bei Metastasen, sollte die Resektion bei Infiltration oder Destruktion wesentlicher tragender Elemente der Wirbelsäule, z. B. bei überwiegender Destruktion der Wirbelkörper, um eine Stabilisierung (in der Regel dorsale Fixierung mittels eines Schrauben/Stab-Systems), welche gegebenenfalls mit einem Wirbelkörperersatz (z. B. Titan cage) kombiniert wird, erweitert werden. In Anbetracht der zumeist nicht vollständig möglichen Tumorentfernung sind auch häufig kombinierte Behandlungen im Sinne einer Wirbelkörperaugmentierung mit Knochenzement (Vertebro-/Kyphoplastie) oder strahlentherapeutischen Maßnahmen indiziert. Die Tumorresektion kann bei allen Tumoren mit ossärer Beteiligung, jedoch insbesondere bei Metastasen (z. B. Schilddrüsenkarzinom, Nierenzellkarzi-

nom) mit einem erheblichen Blutverlust verbunden sein, sodass gegebenenfalls eine präoperative Tumorembolisation von Nutzen ist. Die Erfolgsrate nach Resektion epiduraler Tumoren hängt wesentlich von der Tumorart und -lokalisierung, der eventuell vorliegenden Grunderkrankung sowie Art und Ausmaß der präoperativ bestehenden neurologischen Defizite ab.

Zusammenfassend konnten bei Patienten mit präoperativ erhaltener Gehfähigkeit signifikante positive Effekte hinsichtlich Schmerzreduktion, Lebensqualität und langfristigem Erhalt der Selbstversorgung gefunden werden [10, 13, 22]. Auch Patienten mit schweren und länger bestehenden neurologischen Defiziten profitieren im Allgemeinen von einer Tumorreduktion und/oder Stabilisierung vor allem hinsichtlich der Schmerzreduktion [27].

Der Zugang wird bei *intraduralen, extramedullären Tumoren* wesentlich durch die Tumorlokalisierung determiniert. Bei mittellinienfernen Tumoren kann die Durainzision entsprechend lateralisiert oder geschwungen durchgeführt werden, um eine unnötige Myelonexposition zu vermeiden. Bei Nervenscheidentumoren mit Ausdehnung bis in das Neuroforamen wird eine transverse Inzision parallel zur entsprechenden Nervenwurzel durchgeführt. Zumeist ist bei der Operation von Nervenscheidentumoren der Erhalt der Nervenwurzel möglich, gegebenenfalls müssen bei einer Ausdehnung bis distal des Spinalganglions additive Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie) ergriffen werden. Die meisten extramedullären Tumoren besitzen eine klare Abgrenzung gegenüber Rückenmark oder angrenzender Nervenwurzel, die eine schonende mikrochirurgische Präparation und vollständige Tumorentfernung zulässt. Größere Tumoren sollten zunächst zentral dekomprimiert und verkleinert werden, wozu sich besonders entsprechende Ultrashallaspiratoren (CUSA) eignen, um Zug- oder Druckbelastungen des Myelons zu minimieren. Anschließend können die Tumorgrenzen präpariert und der Tumor entfernt werden. Bei spinalen Meningeomen, die stark vaskularisiert sein können, wird prinzipiell eine ähnliche Strategie wie bei kraniellen Meningeomen angewendet: Nach Identifikation des Areals der duralen Anheftung erfolgt die lokale Dissektion mit Koagulation tumorversorgender Gefä-

ße, um peritumorale und subarachnoidale Blutungen zu vermeiden. Die durale Anheftungsstelle wird gründlich koaguliert; anders als bei den intrakraniellen Tumoren bringt hier das Ausschneiden der Dura keinen Vorteil bezüglich der Rezidivrate. Lipome, Dermoide, Epidermoide oder Teratome treten meist mit Dysraphie-syndromen vergesellschaftet auf, sodass Resektionen gehäuft mit weiteren Maßnahmen, z. B. Adhäsiolyse von adhärennten Anteilen der Cauda equina oder des Myelons, verbunden sind. Bei Meningeomen und Neurinomen liegt die Rate der vollständig operierten Tumoren bei 80–95 %, bei Ependymomen bei circa 75 %, verbunden mit einer hervorragenden Chance der substanzziellen Besserung vorbestehender neurologischer Ausfälle [4, 16, 17].

Bei *intramedullären Tumoren* stellt die mediane Duro- und Myelotomie nach Laminektomie/Laminoplastie den dominierenden Zugang dar, es sei denn, der Tumor erreicht irgendwo die Pia, dann wird exzentrisch an dieser Stelle vorgegangen. Vor Eröffnung der Dura erfolgt die Kontrolle mittels Ultraschall zur Darstellung von Lokalisation und Grenzen des Tumors. Nach Eröffnung der Pia mater wird zwischen den Hintersträngen das Mark eröffnet, die weitere Präparation geschieht stumpf mit Mikrodissektoren. Ausnahmen bilden exophytisch wachsende Tumoren, bei denen die Präparation eng entlang der Tumorgrenzen in die Tiefe erfolgt. Die weitere Präparation richtet sich nach dem Abgrenzungsgrad des Tumors gegen das umgebende Parenchym und eventuelle Änderungen des Signals des elektrophysiologischen Monitorings: Bei infiltrativ wachsenden Prozessen, z. B. Astrozytomen, ist keine klare Tumor/Myelongrenze zu erwarten und die Operation dient häufig nur der zentralen Dekompression, Gewinnung histologischer Proben und eventuellen Entlastung einer intramedullären Syrinx. Bei soliden, abgegrenzten Tumoren, z. B. Ependymomen, werden die Tumorgrenzen nach zentraler Aushöhlung des Tumors, z. B. mittels Mikro-CUSA, nach Koagulation und Durchtrennung tumorversorgender Gefäße dargestellt und der Prozess nach Möglichkeit *in toto* entfernt. Wesentliches Ziel der Operation ist die weitgehende Funktionserhaltung. Dies bedeutet vor allem bei intramedullären Tumoren, dass abhängig von

Tumorausdehnung, elektrophysiologischem Signal und präoperativen neurologischen Defiziten nicht in jedem Fall eine vollständige Tumorentfernung erreicht werden kann. Abschließend erfolgt nach Adaptation der Pia mater die wasserdichte Duranaht. Bei fortbestehender intramedullärer Raumforderung ist eine Duraerweiterungsplastik und dorsale ossäre Dekompression zu erwägen. Während bei Ependymomen gute Erfolgsraten hinsichtlich einer vollständigen Tumorentfernung berichtet werden (> 80 %) [9, 11], können Astrozytome aufgrund des infiltrativen Wachstums seltener komplett entfernt werden, wobei die Literaturangaben diesbezüglich stark variieren (15–70 %) [12, 15]. Das funktionelle postoperative klinische Ergebnis hängt wesentlich vom präoperativen neurologischen Status und der Tumorausdehnung ab: Während bei 30–50 % aller Patienten mit einer temporären neurologischen Verschlechterung gerechnet werden muss, liegt die operationsbedingte permanente neurologische Morbiditätsrate bei präoperativ gehfähigen Patienten bei circa 8 %, während rollstuhlpflichtige Patienten in circa 30 % der Fälle eine Verschlechterung erfahren.

Strahlentherapie

Konventionelle Strahlentherapie

Allgemeines: Die Strahlenempfindlichkeit des Rückenmarks limitiert die Applikation höherer Strahlendosen, insbesondere, wenn größere Volumina im Hochdosisbereich erfasst sind. Das Risiko für eine Myelopathie liegt bei konventioneller Fraktionierung (Einzeldosis: 1,8–2 Gy) und Applikation einer Gesamtdosis unter 50 Gy bei 0,2–0,5 %. Bei Dosen um 57–61 Gy liegt das Risiko für chronische Nebenwirkungen je nach bestrahlter Länge bei circa 5 %. Bei Bestrahlung mit 68–73 Gy steigt dieses Risiko auf 50 % an, auch wenn nur ein kurzer Abschnitt (5–10 cm) mit dieser Gesamtdosis bestrahlt wird. Die Rückenmarkstoleranz sinkt mit Ansteigen der täglichen Einzelfraktion sowie durch Anwendung hyperfraktionierter Schemata mit zweimal täglicher Bestrahlung im Abstand von sechs bis acht Stunden oder einer simultanen intrathekalen oder auch intravenösen Chemotherapie.

Bei Kindern muss berücksichtigt werden, dass das Myelon eine niedrigere Toleranz gegenüber einer Bestrahlung aufweist. Es werden daher Gesamtdosen von maximal 40–45 Gy, appliziert in niedrigeren Einzeldosen von 1,5–1,6 Gy pro Tag, empfohlen. Zudem muss bei der Bestrahlungsplanung und Auswahl der Technik die Dosis im Bereich der Epiphysenfugen und Knochen berücksichtigt werden. Für die Entstehung von Deformitäten nach Strahlentherapie bei Kindern sind sowohl die Schädigung des wachsenden Knochens sowie die Entwicklung von Weichteilfibrosen verantwortlich [21].

Über das optimale Intervall bis zum Beginn einer postoperativen Strahlentherapie liegen keine Studien vor. Wenn vertretbar, z. B. in der adjuvanten Situation, so ist im Falle von postoperativen neurologischen Symptomen die neurologische Rehabilitation weitestgehend abzuwarten.

Indikationen zur Strahlentherapie: Für die tägliche Routine in der Strahlentherapie machen die extraduralen Wirbelsäulenmetastasen den größten Anteil der spinalen Tumoren beim Erwachsenen aus. Hier wird die Strahlentherapie immer in palliativer Intention durchgeführt. Indikationen zur Bestrahlung sind Schmerzen oder Frakturgefährdung. Liegt bereits eine pathologische Fraktur vor, so muss zunächst eine chirurgische Stabilisierung erfolgen. Auch bei neurologischen Ausfällen ist eine rasche operative Dekompression anzustreben. Die Wahl der Gesamt- und Einzeldosis orientiert sich an der Prognose des Patienten. Die möglichen Schemata, mit denen ein guter palliativer Effekt erzielt werden kann, reichen von einer Einzelfraktion mit 8 Gy bis zu zwölf Fraktionen à 3 Gy.

Meningeome und Schwannome des Spinalkanals werden in der Regel komplett reseziert. Eine postoperative Strahlentherapie ist nur in seltenen Fällen, bei maligner Histologie oder nicht-resektablen Resttumoren/Rezidiven indiziert.

Intra- oder extramedulläre Ependymome werden nach inkompletter Resektion strahlentherapeutisch behandelt, wenn keine Option zu einer weiteren Operation besteht. Besteht eine erneute Operations-Option, ist nach inkompletter Entfernung von Ependymomen der WHO-Gra-

de I und II auch eine „wait and see“-Strategie vertretbar, insbesondere bei Kindern oder günstiger Lokalisation (Cauda equina). Die Gesamtdosis beträgt 50–54 Gy in konventioneller Fraktionierung. Das Bestrahlungsvolumen beinhaltet einen kranio-kaudalen Sicherheitsabstand von jeweils 2 cm. Bei positiver Liquorzytologie ist eine komplette Bestrahlung der Neuroachse mit 36 Gy á 1,8 Gy mit Dosisboost im Primärtumorbereich bis zu einer Gesamtdosis von 50–54 Gy indiziert. Bei anaplastischen Ependymomen wird aufgrund der Neigung zur Liquoraussaat auch ohne Nachweis von malignen Zellen im Liquor von manchen Zentren eine Bestrahlung der Neuroachse empfohlen. Aufgrund des Auftretens intraspinaler Rezidive auch nach Strahlentherapie der Neuroachse und in Anbetracht der Nebenwirkungen dieser Behandlung wird dies in der Literatur kontrovers diskutiert. Die 10-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Ependymom liegt nach inkompletter Tumorsektion und Strahlentherapie zwischen 50 % (bei diffusum Befall) und 93 % (bei umschriebenem Befall).

Für die Strahlentherapie von Astrozytomen und Glioblastomen des Spinalkanals gilt die gleiche Vorgehensweise wie bei den zerebralen Astrozytomen. Die Tumorregion wird auf der Basis der MRT mit je 2 cm Sicherheitsabstand nach kranial und kaudal behandelt. Die Gesamtdosis ist aufgrund der niedrigen Rückenmarkstoleranz auf 50–54 Gy limitiert. Es kann damit ein krankheitsfreies Überleben von 91 % nach zehn Jahren für inkomplett resezierte niedermaligne Astrozytome erreicht werden. Bei hochgradigen Astrozytomen (WHO-Grad III und IV) dagegen ist die Rezidivrate 100 % und die Prognose vergleichbar der anaplastischen Astrozytome mit intrazerebraler Lokalisation. Bei malignen Astrozytomen wird aufgrund des hohen Risikos einer spinalen Aussaat eine Strahlentherapie der Neuroachse diskutiert.

Bei Chordomen, Chondrosarkomen und anderen Sarkomen im Bereich der Wirbelsäule ist eine komplette Resektion meist nicht möglich, sodass eine additive Strahlentherapie nahezu immer indiziert ist. Auch ohne direkten Befall des Myelons ist dieses bei der Bestrahlung mit Photonen aufgrund der anatomischen Nähe das dosislimitierende Organ. Mittels Teilchenbe-

strahlung (Protonen, schwere Ionen) kann eine bessere Dosisverteilung zu einer höheren möglichen Gesamtdosis führen. Diese wird in Gy-Äquivalenten angegeben und erreicht ein Maximum von 70 Gy in der Tumorregion.

Bei einer Reihe anderer gutartiger Veränderungen, wie Gefäßmissbildungen, Lipomen, Hämangiomen, Teratomen oder Dermoidzysten ist der Stellenwert der Strahlentherapie unklar [25].

Bestrahlungstechnik: Die Bestrahlungstechnik wird in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation gewählt. Es können sowohl ein einfaches dorsales Stehfeld als auch eine CT-geplante, 3D-konformale Mehrfeldertechnik sinnvoll sein, um eine homogene Dosisverteilung zu erhalten. Die wichtigsten zu berücksichtigenden Risikoorgane sind Mundhöhle, Rachenraum, Darm, Nieren und Ovarien. Zur Festlegung des Zielvolumens ist die präoperative Bildgebung essenziell. Die Strahlentherapie der gesamten Neuroachse wird nach einem standardisierten Verfahren mit mehreren dorsalen Stehfeldern sowie seitlichen Gegenfeldern im Kopfbereich durchgeführt.

Nebenwirkungen und Spätfolgen: Die bedrohlichste Nebenwirkung einer Strahlentherapie ist die irreversible Myelopathie. Eine transiente, reversible Myelopathie tritt typischerweise zwei bis sechs Monate nach Bestrahlung auf. Das klassische Zeichen ist das Lhermitte-Syndrom, welches keiner Therapie bedarf und sich nach einigen Wochen spontan zurückbildet. Eine chronische, progressive oder verzögerte Myelopathie kann sich Monate bis Jahre nach einer Strahlentherapie manifestieren. Die Inzidenzmaxima liegen bei 13 Monaten und 29 Monaten. Die permanente Myelopathie ist charakterisiert durch eine fortschreitende motorische Schwäche, Parästhesie und Verlust des Schmerz- oder Temperaturempfindens. Eine Rückbildung ist nicht zu erwarten. Differenzialdiagnostisch kommt nahezu immer ein Tumorprogress infrage. Dieser muss mittels Bildgebung ausgeschlossen werden, wobei auch damit die Differenzierung zwischen Bestrahlungsfolgen (Ödem, Nekrose, Demyelinisierung) und Tumorprogress im Einzelfall schwierig sein kann.

Die therapeutischen Möglichkeiten einer strahleninduzierten Myelopathie sind begrenzt. Es wird die Gabe von 10 mg Dexamethason i. v. pro

Tag mit anschließender Reduktion bis zur Erhaltungsdosis empfohlen.

Re-Bestrahlung: Ob im Falle eines Rezidivs eine Zweitbestrahlung mit Überlappung im vorbehandelten Abschnitt des Myelons sinnvoll und möglich ist, sollte vom behandelnden Strahlentherapeuten entschieden werden. Zur Risikoeinschätzung der zu erwartenden Nebenwirkungen kann z. B. der von *Nieder* et al. publizierte Score verwendet werden (21).

Spinale Radiochirurgie

Die Radiochirurgie (Linearbeschleuniger, GammaKnive, CyberKnive) ist ein strahlentherapeutisches Verfahren, welches sich inzwischen, insbesondere bei der Behandlung intrakranieller Tumoren, etabliert hat (Hirnmetastasen, Akustikusneurinome, Schädelbasismeningeome). Der jüngste Fortschritt – die rahmenlose Radiochirurgie (z. B. CyberKnive) – ermöglicht jetzt auch Behandlungen außerhalb des Gehirns (z. B. der Wirbelsäule) mit einer Systemgenauigkeit, die der rahmenbasierten Radiochirurgie entspricht [5, 8, 20].

Behandlungsablauf: Für Wirbelsäulentumoren wird keine Maske oder Vakuumlagerungshilfe benötigt. Die Patientenreferenzierung wird im Falle der Wirbelsäulenbehandlung über knöchernen Landmarken (Schädelbasis, Nebenhöhlen, Wirbelkörper) durchgeführt. Für jede Behandlung wird eine CT und gegebenenfalls MRT angefertigt. Entsprechend der individuellen Krankheitskonstellation kann diese Untersuchung unmittelbar vor oder schon Tage vor der eigentlichen Behandlung durchgeführt werden. Die Behandlungsplanung ist auf eine inverse Dosisplanung ausgelegt, wobei die Dosis im Zielvolumen über die Toleranzdosis der benachbarten Risikostrukturen definiert wird. Die Behandlung erfolgt ambulant am wachen, mit Videokameras überwachten Patienten und dauert ein bis drei Stunden, abhängig von Zahl, Größe und geometrischer Form der zu behandelnden Zielstrukturen. Während der Behandlung fährt der Roboter etwa 100–150 definierte Knotenpunkte an, die homogen um das Zielgebiet verteilt sind und als virtueller Helm um den Patienten verstanden werden können. Von jedem dieser Knotenpunkte aus kann der Strahl in jede

Richtung innerhalb des Behandlungsvolumens gerichtet werden (non-isozentrische Bestrahlung).

Klinische Anwendung: Neben den Studien zur Systemgenauigkeit liegen derzeit die größten Behandlungserfahrungen bei spinalen Metastasen unterschiedlicher Primärorgane vor. Hierbei hat sich die Radiochirurgie als sicheres und zuverlässiges Verfahren herausgestellt, mit dem vor allem der Metastasen-assoziierte Schmerz effektiv behandelt werden kann [5, 8, 20]. Bei spinalen Tumoren anderer Histologie (MPNST, benigne Tumoren) liegen bisher nur kleine Serien vor. Auch fehlen zu diesem Verfahren noch mittel- und langfristige Behandlungsergebnisse bei spinalen Tumoren.

Chemotherapie

Prinzipiell kommt die Chemotherapie nur für die malignen spinalen Tumoren infrage. Bei den Astrozytomen kann das für die zerebralen Astrozytome geltende Vorgehen auf die spinalen Tumoren übertragen werden. Für die übrigen Tumoren ist die Datenlage dünn und die Ansprechraten sind niedrig. In der Rezidivsituation beim Ependymom kommen nach Ausschöpfen aller operativer und strahlentherapeutischer Möglichkeiten Vincristin, Etoposid oder Platinhaltige Substanzen (z. B. Cisplatin) infrage. Diese kommen als Polychemotherapie oder als Monotherapie zum Einsatz. Die Polychemotherapie hat sich aus den Therapieschemata der Kinder entwickelt. Ferner liegen kleine Serien mit Monotherapien als palliativer Versuch beim Ependymomrezidiv bei Erwachsenen vor.

Eine Sonderstellung nimmt die Chemotherapie bei der Behandlung von Kindern ein (siehe Kapitel Kindliche Tumoren). Auch Erwachsene mit typischen kindlichen Tumoren (z. B. Abtropfmetastasen bei Medulloblastom, Ependymom) werden analog den meist in Studienprotokollen festgelegten Schemata für Kinder behandelt.

Nachsorge

Bei bestehenden neurologischen Defiziten nach Abschluss der stationären Behandlung ist eine

gezielte neurologische Rehabilitation von Nutzen. Eine physiotherapeutische Nachbehandlung zur Minimierung der permanenten Zugangsfolgen erscheint ebenso sinnvoll, vor allem nach instrumentierten Wirbelsäuleneingriffen [24].

Eine Anbindung an die Tumorsprechstunde der primär behandelnden Fachabteilung (z. B. Neurochirurgie) erscheint unerlässlich. Hier sollte – zumindest bei den primären spinalen Tumoren – die erste poststationäre Wiedervorstellung bei regelrechtem klinischen Verlauf nach drei Monaten stattfinden. Zu diesem Zeitpunkt sollte auch eine erste postoperative MRT durchgeführt werden als Ausgangsbefund für die weitere radiographische Verlaufsbeurteilung.

Bei postoperativ auftretenden, persistierenden Kopfschmerzen nach Exstirpation eines intraduralen Tumors muss auch an die Möglichkeit eines subduralen Hygroms/Hämatoms (durch Liquorverlust) oder eines Hydrocephalus malresorptivus (durch hohen Proteingehalt im Liquor bei manchen Tumoren) gedacht werden und gegebenenfalls eine Schädel-CT veranlasst werden.

Literatur

- 1 Baker KB, Moran KB, Wippold CJ, FJ II, Smirniotopoulos JG, Rodriguez FJ, Meyers SP, Siegal TL (2000) MR imaging of spinal hemangioblastoma. *Am J Roentg* 174(2):377–382
- 2 Berger MS, Prados MD (eds) *Textbook of Neurooncology*. Elsevier Saunders, Philadelphia
- 3 Bourgouin PM, Lesage J, Fontaine S, Konan A, Roy D, Bard C, Del Carpio O'Donovan R (1998) A pattern approach to the differential diagnosis of intramedullary spinal cord lesions on MR imaging. *Am J Roentg* 170(6):1645–1649
- 4 Conti P, Pansini G, Mouchaty H, Capuano C, Conti R (2004) Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature. *Surg Neurol* 61:34–43
- 5 Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, McRae DA, Lunsden M, Dieterich S, Molzahn I, Henderson FC (2005) CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine* 2:540–549
- 6 Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ et al (2000) Evaluation of (18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tu-

- mours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 353–357
- 7 Fine MJ, Kricheff II, Freed D, Epstein FJ (1995) Spinal cord ependymomas: MR imaging features. *Radiology* 197(3): 655–658
 - 8 Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S, Welch WC (2004) CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery* 55: 89–98
 - 9 Hanbali F, Fourney DR, Marmor E, Suki D, Rhines LD, Weinberg JS, McCutcheon IE, Suk I, Gokaslan ZL (2002) Spinal cord ependymoma: radical surgical resection and outcome. *Neurosurgery* 51: 1162–1172
 - 10 Hirabayashi H, Ebara S, Kinoshita T, Yuzawa Y, Nakamura I, Takahashi J, Kamimura M, Ohtsuka K, Takaoka K (2003) Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastases: palliative surgery in spinal metastases. *Cancer* 97: 476–484
 - 11 Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikuchi H (1999) Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. *Neurosurgery* 44: 264–269
 - 12 Jallo GI, Danish S, Velasquez L, Epstein F (2001) Intramedullary low-grade astrocytomas: long-term outcome following radical surgery. *J Neurooncol* 53: 61–66
 - 13 Jansson KA, Bauer HC (2006) Survival, complications and outcome in 282 patients operated for neurological deficit due to thoracic or lumbar spinal metastases. *Eur Spine J* 15: 196–202
 - 14 Kahan H, Sklar EM, Post MJ, Bruce JH (1996) MR characteristics of histopathologic subtypes of spinal cord ependymoma. *Am J Neuroradiol* 17(1): 143–150
 - 15 Kim MS, Chung CK, Choe G, Kim IH, Kim HJ (2001) Intramedullary spinal cord astrocytoma in adults: postoperative outcome. *J Neurooncol* 52: 85–94
 - 16 King AT, Sharr MM, Gullan RW, Bartlett JR (1998) Spinal meningiomas: a 20-year review. *Br J Neurosurg* 12: 521–526
 - 17 Lee TT, Gromelski EB, Green BA (1998) Surgical treatment of spinal ependymoma and post-operative radiotherapy. *Acta Neurochir (Wien)* 140: 309–313
 - 18 Erickson L, Costa V, McGregor M. Use of intraoperative neurophysiological monitoring during spinal surgery. Report 20 McGill University Health Centre (MUHC) Report available at www.mcgill.ca/tau/
 - 19 McCormick PC (1996) Surgical management of dumbbell and paraspinous tumors of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurgery* 38: 67–74
 - 20 Muacevic A, Staehler M, Drexler C, Wowra B, Reiser M, Tonn JC (2006) Technical description, phantom accuracy, and clinical feasibility for fiducial-free frameless real-time image-guided spinal radiosurgery. *J Neurosurg Spine* 5: 303–312
 - 21 Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M (2006) Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(5): 1446–1449
 - 22 North RB, LaRocca VR, Schwartz J, North CA, Zahurak M, Davis RF, McAfee PC (2005) Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during a 10-year experience. *J Neurosurg Spine* 2: 564–573
 - 23 O'Toole JE, McCormick PC (2003) Midline ventral intradural schwannoma of the cervical spinal cord resected via anterior corpectomy with reconstruction: technical case report and review of the literature. *Neurosurgery* 52: 1482–1485
 - 24 Parsch D, Mikut R, Abel R (2003) Postacute management of patients with spinal cord injury due to metastatic tumour disease. *Spinal Cord* 41(4): 205–210
 - 25 Perez CA and Brady LW (2003) Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott-Raven, Philadelphia
 - 26 Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S (1990) Scoring System for the Preoperative Evaluation of Metastatic Spine Tumor Prognosis. *Spine* 15(11): 1110–1113
 - 27 Wai EK, Finkelstein JA, Tangente RP, Holden L, Chow E, Ford M, Yee A (2003) Quality of life in surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine* 28: 508–512

Nachsorge

Rehabilitation von Patienten mit Hirntumoren

M. Paulig, J. Herzog, E. Koenig, M. Prosiegel, J. Schröter, A. Wuttge-Hannig

Allgemeine Bedingungen der Rehabilitation von Patienten mit Hirntumoren

Ein wesentlicher Anteil von Patienten mit Hirntumoren weist nach der Primärbehandlung mit Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie noch alltagsrelevante kognitive, kommunikative oder sensomotorische Defizite auf. Sie haben erhebliche Bedeutung für die Lebenswelt des Betroffenen. Für diese Patientenklientel stehen rehabilitative Behandlungsmethoden zur Verfügung, die auf eine Verbesserung von Funktionen, alltäglicher Aktivität und sozialer Teilhabe abzielen. Konkret kann dies je nach Situation eine berufliche und soziale Wiedereingliederung oder aber auch „nur“ präventive Maßnahmen hinsichtlich zu erwartender Komplikationen und Entlastung für betreuende Angehörige bedeuten [10]. Die Rehabilitation kann, den individuellen Bedürfnissen angepasst, im Anschluss an die Akutbehandlung stationär, oder auch unter Verbleib des Patienten in seiner Alltagswelt und dem familiärem Umfeld teilstationär (Tagesklinik) oder ambulant erfolgen. Zur Anwendung kommen multidisziplinäre, symptomorientierte, überwiegend übende Verfahren, die durch methodisch belastbare Effektivitätsstudien der letzten Jahre in zunehmender Zahl als Evidenz-basiert gelten können. Bei Patienten mit nicht kurablen Tumoren kommt hinzu, dass die Betroffenen mit einer ungünstigen Prognose, mit einer reduzierten Lebenserwartung und der Wahrscheinlichkeit progredienter Behinderungen konfrontiert sind. Auch hierfür hält die Rehabilitationsbehandlung mit psychotherapeutischer und sozialpädagogischer Betreuung ein Instrumentarium vor, das Prozesse der Krank-

heitsverarbeitung günstig zu beeinflussen vermag und Komplikationen, wie Depressionen oder Fatigue, minimieren hilft.

Bei der Rehabilitation von Hirntumorpatienten sind allerdings sehr spezifische, individuell unterschiedliche Situationen zu berücksichtigen, um zu entscheiden, welcher Patient wann, in welchem Setting, mit welchen Zielen und wie lange für eine Behandlung in Frage kommt [15]. In der Regel unproblematisch ist die Lage bei komplikationslosen, kurativ behandelten Tumoren, z. B. *in toto* resezierten Meningeomen, die ähnlich dem Schädelhirntrauma oder dem Schlaganfall als einmaliges Läsionsereignis aufgefasst werden können. Hier kann auch eine langfristige Rehabilitationsplanung sinnvoll sein und gegebenenfalls eine längere Hospitalisierung durch eine später zu erwartende bessere Re-Integration in die alltägliche Lebenswelt aufgewogen werden. Im Gegensatz dazu ist bei Patienten mit malignen Hirntumoren das Zeitfenster oft sehr klein, in dem sie von einer rehabilitativen Restitution oder Kompensation profitieren können, bis die zu erwartende Tumorprogression einsetzt. In dieser Situation stehen kurzfristig zu erreichende Rehabilitationsziele mit kritischem Blick auf die Lebensqualität im Vordergrund. Dabei ist es besonders wichtig, persönliche Zielsetzungen von Patient und Angehörigen zu berücksichtigen. Eine rasche Entlassung nach Hause mit entsprechender Adaptation durch Hilfen kann im Einzelfall mehr Lebensqualität bedeuten als leichte funktionelle Verbesserungen durch ein längeres stationäres Training. Gerade bei Patienten mit malignen Hirntumoren ist oft eine eng koordinierte Behandlungsplanung zwischen den neurologischen Rehabilitationsmedizinerinnen und

den Neurochirurgen, den Neuroonkologen bzw. den Strahlentherapeuten wichtig. So kann die parallele Durchführung einer Rehabilitationsbehandlung und einer Strahlentherapie oder Chemotherapie sinnvoll sein. Dies erfordert jedoch eine hohe Sensitivität und Flexibilität des therapeutischen Settings für die individuellen Belastungsgrenzen des Patienten.

Folgendes Indikationsprofil für eine Rehabilitation bei Hirntumorpatienten kann als grobe Leitlinie dienen:

- Vorliegen eines oder mehrerer der unten aufgeführten Syndrome nach primärer Tumorbehandlung
- Prognostische Einschätzung macht ein Erreichen eines individuell angepassten Rehabilitationszieles wahrscheinlich
- Patient verfügt über eine „basale Rehafähigkeit“ (d. h. ausreichend belastbar oder kommunikationsfähig) oder dieser Zustand ist erwartungsgemäß durch das Zwischenstadium einer basal orientierten Behandlung (z. B. Frührehabilitation von schwer bewusstseinsgestörten Patienten) erreichbar
- Patient/Angehörige möchte(n) eine Rehabilitationsbehandlung

Effektivität der Rehabilitation von Hirntumorpatienten

Im Gegensatz zu anderen neurologischen Erkrankungen ist die Zahl von Studien, die die Effektivität rehabilitativer Behandlungsmethoden bei Hirntumorpatienten nachweisen, noch gering und erfüllt erst bei den neuesten Untersuchungen die Qualitätskriterien Evidenz-basierter Medizin. Es ist aber zwischenzeitlich ausreichend belegt, dass Patienten mit Hirntumoren einen funktionellen Zugewinn durch die Rehabilitation erreichen, der mit demjenigen von anderen neurologischen Erkrankungen vergleichbar ist.

In einer jüngst veröffentlichten, großen Studie mit 168 operierten, stationär rehabilitierten Tumorpatienten (128 intrakranielle Meningeome, 40 Gliome) und 1660 klinisch ähnlich betroffenen Patienten nach Schlaganfällen zeigte sich

ein signifikanter Funktionsgewinn zwischen Beginn und Ende der Rehabilitation von 12,8 % bei den Meningeomen, 18,3 % bei den Gliomen und 24,7 % bei den Schlaganfällen [4]. Messgröße war der FIM („functional independence measure“, siehe unten). Bemerkenswert war vor allem, dass die Tumorpatienten diese Verbesserung jeweils in knapp einem Drittel der Zeit erreichten, die die Betroffenen mit Schlaganfall benötigten. Eingeschränkt wird diese Untersuchung jedoch durch den Umstand, dass in allen Gruppen relativ leicht betroffene Patienten untersucht wurden. In einer anderen Untersuchung im Fall-Kontroll-Design waren 78 stationär rehabilitierte Hirntumorpatienten den Betroffenen mit akutem Schädel-Hirn-Trauma nur hinsichtlich der absoluten Veränderung des FIM zwischen Aufnahme und Entlassung unterlegen [8]. Hinsichtlich der Geschwindigkeit der Funktionsverbesserung waren keine signifikanten Gruppenunterschiede zu erkennen. Auch im Vergleich zwischen Patienten mit primären Hirntumoren und Patienten mit Hirnmetastasen waren in zwei unabhängigen Studien keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der FIM-Zunahme pro Zeit zu erkennen [13, 14]. Beide Gruppen profitierten in Bezug auf die fokalneurologischen, kognitiven und vegetativen Defizite in derselben Größenordnung wie Patienten mit anderen Erkrankungen in vergleichbaren Studien. Im Kollektiv von *Mukand* et al. [14] fanden sich dabei 31,3 % Glioblastome und 25,5 % Hirnmetastasen, was das Rehabilitationspotenzial auch fortgeschrittener Tumorstadien unterstreicht. *Marciniak* et al. [13] konnte zeigen, dass sogar Patienten mit einem Tumorrezidiv hinsichtlich einzelner Bereiche des FIM profitieren, diese wiesen lediglich eine signifikant niedrigere Verbesserung der motorischen Fähigkeiten im Vergleich zu Tumor-Erstmanifestationen auf. Darüber hinaus kam es bei Patienten, die bereits während einer Tumorbestrahlung rehabilitativ trainiert wurden, zu einer größeren funktionellen Verbesserung pro Behandlungstag als bei solchen Patienten, die keine Bestrahlung erhielten. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung eines möglichst frühen Beginns der neurologischen Rehabilitation, der idealerweise mit der akuten Behandlungsphase überlappen sollte.

Neben eher globalen Funktionsgrößen wie dem FIM sind auch umschriebene Fähigkeitsstörungen bei Hirntumorpatienten untersucht: So konnte jüngst in einem Kollektiv mit malignen und benignen Hirntumoren demonstriert werden, dass tumorassoziierte Schluckstörungen im selben Ausmaß, aber in kürzerer Zeit als bei alters-, geschlechts- und läsionsgemachten Vergleichspatienten mit Schlaganfällen durch rehabilitatives Training verbessert werden können [23].

Eine Reihe weiterer Studien hat gezeigt, dass die durch die Rehabilitation erzielten Effekte nicht nur während oder kurz nach der stationären Behandlungsphase messbar waren, sondern auch nach längeren Zeiträumen von Monaten bis Jahren. Mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der postakuten, stationären Rehabilitation bestimmt jedoch die Tumorprogression weit mehr als rehabilitative Effekte die Messgrößen in Bezug auf neurologische Defizite, Pflegebedürftigkeit, Lebensqualität und Überleben. Bislang wenig untersucht sind die Effekte ambulanter Rehabilitation bei Hirntumoren. Aus der eigenen klinischen Erfahrung kann aber davon ausgegangen werden, dass ambulantes Training zumindest im Hinblick auf den Funktionserhalt und die Lebensqualität der Patienten eine wichtige Rolle spielt.

Es hat sich gezeigt, dass manche in der Onkologie geläufige Scores, wie der Karnofsky-Index, hinsichtlich der funktionellen Änderungen in der Neurorehabilitation keine ausreichende Sensitivität aufweisen [9]. Es existieren jedoch hinreichend sensitive und spezifische Messgrößen und -skalen, die zur Qualitätssicherung und Evaluation des Rehabilitationserfolges herangezogen werden können. In Deutschland spielt der einfach anzuwendende Barthel-Index (BI, lineare Skala von 0–100 Punkten in 5-Punkt-Abständen) in der Korrespondenz mit den Kostenträgern eine wichtige Rolle, um eine verhältnismäßig einfache Zuteilung der Patienten in Rehabilitationsphasen unterschiedlicher Schwere vornehmen zu können. Größte Schwäche des BI ist seine Betonung motorischer Funktionen, wohingegen kognitive Defizite und Sprachstörungen in ihm nicht abgebildet werden. Der BI ist jedoch auch im internationalen Schrifttum als

Instrument zur prognostischen Beurteilung auch bei Tumorpatienten validiert.

Zur Ergänzung des BI um kognitive und psychosoziale Aspekte weist der erweiterte Barthel-Index (EBI) fünf Items (Verstehen, Verständlichkeit, Soziale Interaktion, Problemlösen, Lernfähigkeit und Sehen/Neglekt) zusätzlich auf.

Der schon mehrfach erwähnte „functional independence measure“ (FIM) kompensiert ebenfalls die einseitige motorische Betonung des BI durch Hinzunahme von fünf kognitiven Items aus den Bereichen Kommunikation (Verstehen, Ausdruck/sich verständlich machen) und Soziales (Soziales Verhalten, Problemlösefähigkeit, Gedächtnis). Zwölf motorische Items erweitern die Messparameter des BI in den Feldern Selbstversorgung, Kontinenz, Transfers und Fortbewegung. Aus der Summe der 17 Einzelscores ergibt sich somit ein Minimalwert von 17 bzw. ein Maximalwert von 126 mit einer dazwischen liegenden ordinalen Skala wesentlich höherer Trennschärfe als beim BI. Der FIM eignet sich gut, um Score-Änderungen auch über kürzere Zeiträume, z. B. einzelne Tage, erfassen und damit die Effektivität einer Behandlung valide abbilden zu können.

Weniger im deutschsprachigen, vor allem aber im internationalen Schrifttum wird die Glasgow Outcome Scale (GOS) zur Verlaufsbeurteilung von Tumorbehandlungen verwendet. Ursprünglich zur Verlaufsdokumentation von Schädel-Hirn-Traumata entwickelt, bietet sie eine relativ grobe Graduierung in fünf Schweregraden, die von 1 = verstorben bis 5 = normale Lebensführung (trotz eventuell geringer Ausfälle) bzw. keine Einschränkung der Erwerbsfähigkeit reicht. Die Skala umfasst sowohl körperliche als auch kognitive Einschränkungen.

Neuronale Plastizität und Rehabilitation

Wichtigstes Ziel der Neurorehabilitation ist die Wiederherstellung eingeschränkter oder ausgefallener, alltagsrelevanter Funktionen. Wenn Neuronen durch Hirntumoren oder das umgebende Ödem irreversibel geschädigt wurden, findet eine funktionelle Erholung statt, indem be-

nachbarte und/oder funktionell ähnliche Neuronen rekrutiert und in ein aktives, neu verknüpftes Netzwerk eingebunden werden. Diese Reorganisationsvorgänge werden unter dem Begriff „neuronalen Plastizität“ zusammengefasst. Eine Substitution geschädigter Funktionssysteme kann *in vitro* und *in vivo* mehrere Wochen bis Monate nach Läsion beobachtet werden und deckt sich damit mit den klinisch messbaren Rehabilitationsverläufen. Obwohl die zellulären und molekularen Grundlagen dafür noch nicht vollständig verstanden sind, besteht ausreichende Evidenz, dass von der alt hergebrachten Meinung Abstand genommen werden muss, adulte Neuronenverbände verfügen über kein Reparaturpotenzial.

Auf die Vielzahl möglicher Mechanismen, die zur neuronalen Plastizität beitragen, kann im Rahmen dieses Manuals aus Platzgründen nur schlagwortartig eingegangen werden. Zu den wichtigsten zählen:

- In *modularer* Hinsicht die Funktionsübernahme durch verstärkte Aktivierung intakter, benachbarter, ipsi- oder kontralateraler Hirnregionen
- In *zellulärer* Hinsicht die Neuroneogenese im ausgereiften Gehirn (z. B. im Gyrus dentatus des Hippocampus) und das „axonal sprouting“
- In *molekularer* Hinsicht die läsionsspezifische, in präzisen zeitlichen Abläufen programmierte Expression von Genen mit wachstumsfördernder bzw. -hemmender Wirkung

Die grundlegenden Erkenntnisse zur neuronalen Plastizität stammen aus Tierexperimenten. Daten vom Menschen wurden bislang überwiegend nach zerebralen Ischämien gewonnen [12]. Gleichwohl nimmt die Zahl an Publikationen stetig zu, die sich mit der Neuroplastizität bei Hirntumoren beschäftigt. Für die Forschung bieten Hirntumoren gegenüber anderen ZNS-Läsionen, wie Schlaganfällen oder Schädel-Hirn-Traumata, den „Vorteil“, dass sie (z. B. durch vorgegebene OP-Resektionsgrenzen) oft umschriebener sind und dass durch die in der Regel planbare Initialtherapie (OP, Chemo- und Radiotherapie) dynamische Plastizitätsstudien vor, während und nach der Behandlung am selben

Individuum durchgeführt werden können. Zudem ist mit dem perioperativen „brain mapping“, z. B. zur Identifikation eloquenter Kortexareale in der Tumorchirurgie, schon länger eine Expertise hinsichtlich neuroanatomischer Funktionsstudien vorhanden. Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) und die Positronenemissionstomographie (PET) sind die derzeit wichtigsten Instrumente, um nicht invasiv die Korrelation zwischen Funktion und anatomischer Lokalisation im Gehirn sichtbar zu machen.

Beispielhaft konnte jüngst die Entwicklung kurzfristiger motorischer Plastizität bei Patienten mit Tumoren in der Zentralregion demonstriert werden [20]. Mittels fMRI wurden prospektiv fünf Kortexareale des motorischen Systems während verschiedener manueller Aufgaben prä- und postoperativ untersucht. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelte postoperativ eine Paresis. In dieser Untergruppe zeigten sich erwartungsgemäß Aktivationsabnahmen im ipsiläsionalen primär motorischen Kortex, aber eine hoch signifikant verstärkte Aktivierung in supplementär-motorischen und prämotorischen Kortexarealen. Die Patienten ohne Paresen zeigten dagegen sowohl vor als auch nach der Operation keine Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Bei Patienten mit niedergradigen Gliomen in supplementär-motorischen Kortexbereichen (SMA) konnte ebenfalls mit fMRI gezeigt werden, dass durch das Tumorstadium die ipsiläsionale SMA in ihrer Aktivität in gleichem Maße ab-, wie die gegenseitige SMA zunimmt. Nach chirurgischer Resektion der tumorbehafteten SMA übernahm die kontraläsionale prämotorische Region einen umso höheren Anteil, je größer der resezierte Gewebeanteil war. Je ausgeprägter diese Aktivitätsverschiebungen bereits präoperativ nachweisbar waren, umso kürzer und funktionell erfolgreicher war auch die anschließende Rehabilitation [11].

Ähnliche Untersuchungen existieren sowohl für unterschiedliche Tumorarten (Gliome, Astrozytome, Meningeome, Medulloblastome), als auch für unterschiedliche Funktionssysteme (sensorische, sprachliche, kognitive Leistungen) und für unterschiedliche Tumorbehandlungsver-

fahren (Resektion, Chemotherapie, Thermothe- rapie). Auch wenn die untersuchten Patienten- zahlen noch gering sind, zeigen die Arbeiten re- produzierbar, dass bei Hirntumorpatienten kurzfristige und längerfristige Re-Organisa- tionsvorgänge im zentralen Nervensystem mög- lich sind, die die Voraussetzungen für eine er- folgreiche Neurorehabilitation darstellen. Durch ein besseres Verständnis der für die Neuroplasti- zität verantwortlichen Strukturen werden mög- licherweise zukünftige Behandlungsstrategien er- leichtert werden.

Syndrome und Behandlungsmethoden

Die Diagnostik von behandlungsrelevanten Stö- rungsbildern als wichtige Basis für die individu- elle Therapieplanung erfolgt in der Rehabilitati- on sowohl durch die klinisch-neurologische Untersuchung, als auch durch eine störungsspe- zifische, z. T. apparativ gestützte Untersuchung in den einzelnen Therapiebereichen.

Die Therapieverfahren sind symptomorientiert und unterscheiden sich daher nicht von denen anderer Schädigungsätiologien in der Rehabili- tation. Abgesehen von der Behandlung beglei- tender Probleme, beispielsweise von Depression oder Schmerzen, spielt die Pharmakotherapie in der Rehabilitation derzeit nur eine marginale Rolle bei der störungsspezifischen Therapie der unten genannten Syndrome. Vor diesem Hinter- grund steht bei pharmakotherapeutischen Über- legungen ein „nihil nocere“ im Vordergrund, das, wo möglich, auf die Vermeidung von Medi- kamenten abzielt, die den Rehabilitationspro- zess bzw. die Neuroplastizität negativ beeinflus- sen können. Hierzu zählen z. B. Medikamente mit ausgeprägter anticholinerger Wirkung, Ben- zodiazepine und klassische Neuroleptika.

Wichtig ist die klare Definition von Behand- lungszielen und die regelmäßige Verlaufsevalua- tion, inwieweit die Ziele erreicht wurden oder angesichts der Dynamik tatsächlich noch er- reichbar erscheinen (Abbildung 1). Dies ist die Entscheidungsgrundlage für eine Fortführung oder Modifikation der Behandlung.

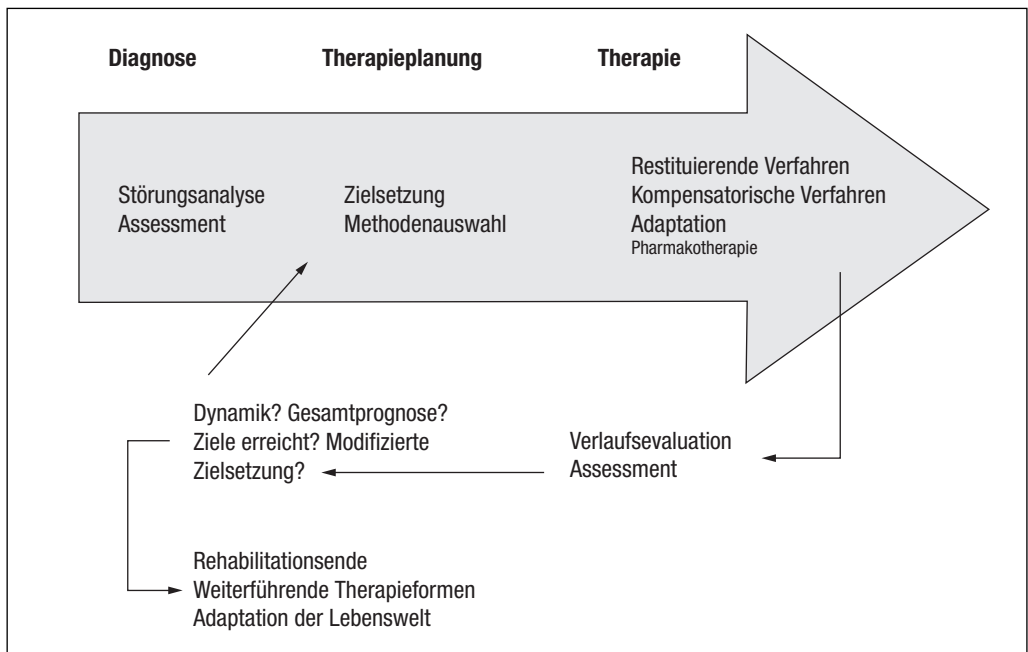


Abbildung 1. Ablauf der Rehabilitationsbehandlung.

Mukand et al. [14] fanden bei einem Kollektiv von 51 konsekutiv in einer stationären Rehabilitationseinheit aufgenommenen Patienten mit benignen und malignen Hirntumoren kognitive Einbußen (80 %) und motorische Defizite (78 %) als häufigste Störungsbilder. Die Hälfte der Patienten wies visuelle Wahrnehmungsstörungen, je etwa ein Viertel eine Dysarthrie, Aphasie oder Schluckstörung auf. Bei mehr als zwei Dritteln der Patienten lag eine Kombination von Störungen in drei oder mehr Bereichen gleichzeitig vor.

Im Folgenden werden die wichtigsten rehabilitationsrelevanten Syndrome und ihre Behandlung bei Hirntumorpatienten dargestellt.

Rehabilitation bei Störungen der Kognition, der Wahrnehmung und der Sprache

Im Gegensatz zu sensomotorischen Einbußen sind kognitive Defizite oft weniger augenfällig und werden auch vom Patienten teilweise nicht bemerkt. Sie bilden sich üblicherweise nicht hinlänglich beim klinisch neurologischen Untersuchungsprozess ab. Dies trifft vor allem für Aufmerksamkeitsstörungen zu, die zu den häufigsten Störungsbildern nach erworbenen Hirnschädigungen zählen. Kognitive Defizite haben andererseits aber erhebliche Auswirkungen auf die Alltagskompetenz und Lebensqualität, wie auch bei Hirntumorpatienten gezeigt werden konnte [3]. Eine differenzierte störungsspezifische Testung ist deshalb zur Planung einer kognitiven Rehabilitation in aller Regel erforderlich.

Dies gilt auch für Störungen der Sprache und des Sprechens, die klinisch meist schon evidenter sind. Auch hier ist eine detaillierte Analyse Basis der Sprachtherapieplanung.

Vielfältige Faktoren haben bei Hirntumorpatienten Einfluss auf die Entwicklung neuropsychologischer Defizite. Hierzu zählen unter anderem Wachstumsverhalten und Lokalisation des Tumors. Kognitive Störungen können aber auch Folge der Primärbehandlung des Tumors sein. So werden gerade in den letzten Jahren zunehmend in Publikationen Langzeitfolgen von Ganzhirnbestrahlungen bei Patienten mit längerer Überlebenszeit erörtert [22]. Es handelt sich dabei um

schleichend progrediente, diffuse kognitive Einbußen bis hin zu demenziellen Entwicklungen.

Die Effektivität neuropsychologischer bzw. neurolinguistischer Behandlungsmethoden wurde bislang überwiegend bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und Schlaganfallpatienten untersucht und belegt. Einzelne Publikationen weisen jedoch darauf hin, dass dies auch für Hirntumorpatienten gilt [19].

Die Tabelle 1 zeigt die wichtigsten neuropsychologischen Störungsbilder, bei welchen Tumorlokalisationen sie besonders zu erwarten sind und Beispiele zu deren rehabilitativer Behandlung.

Als Setting für neuropsychologische bzw. neurolinguistische Behandlungsverfahren stehen Einzeltherapien und Gruppentherapien zur Verfügung. Bei Hirntumorpatienten ist eine hohe Komorbidität mit Depression zu beachten, die wiederum Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Neben antidepressiver Pharmakotherapie sind eine psychotherapeutische Begleitung bzw. Gespräche zur Krankheitsverarbeitung, wie auch die Einbeziehung der Angehörigen, von herausragender Bedeutung.

Abgesehen von Antidepressiva hat die Pharmakotherapie bei der Behandlung von neuropsychologischen Syndromen klinisch nur eine geringe Bedeutung. Allerdings gibt es erste Hinweise, dass die bei der Alzheimer-Demenz wirksamen Cholinesterasehemmer auch bei Patienten mit Hirntumoren eine günstige Wirkung auf die Kognition haben könnten [21].

Motorische Rehabilitation

Bei besonders schwer betroffenen, wenig mitwirkungsfähigen Patienten ist zunächst auf die Verhinderung von Sekundärschäden zu achten (ausreichend häufige Umlagerung zur Vermeidung von Dekubitus und Nervendruckläsionen; passive Mobilisation mit Dehnung von Muskeln, Sehnen und Gelenken, um der Tendenz von Muskel-, Sehnenverkürzungen und Gelenkkapselschrumpfung vorzubeugen; Schienenslagerung bei pathologischen Extremitätenstellungen durch die Ausbildung von Spastik z. B. Spitzfuß, Flexionsmuster der Finger und des Handgelenkes). Eine Mobilisierung in den Sitz und bei

Tabelle 1. Rehabilitative Behandlung neuropsychologischer Störungsbilder.

Syndrom	Läsionsort	Behandlungsbeispiele
Aufmerksamkeitsstörungen	Unspezifisch; es gibt keine Hirnläsion, die prädiktorisch eine Aufmerksamkeitsstörung ausschließt; häufig jedoch bei quantitativ relevanten kortikalen und subkortikalen Schädigungen sowie bei Läsionen des Tegmentums des oberen Hirnstamms oder Thalamus	Spezifisches Aufmerksamkeits-training, vielfach PC-gestützt, Transfer in Alltagssituationen, Kompensationsstrategien
Gedächtnisstörungen	Bei amnestischem Syndrom: Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Fornix, Corpora mamillaria, Nucleus anterior thalami, Septumkerne. Bei herausragender retrograder Amnesie: möglicherweise kombinierte Läsionen frontobasal und temporopolar	Repetitives Üben mit dem Ziel einer Restitution der gestörten Gedächtnisleistung ist nicht hilfreich; Training kompensatorischer interner und externer Gedächtnisstrategien und Adaptation der Umwelt steht im Vordergrund
Exekutivfunktionsstörungen	Nach klassischer Ansicht vor allem nach dorsolateralen präfrontalen Läsionen, kommen allerdings auch nach extrafrontalen Läsionen vor	Informationsstrukturierung, Automatisierung wichtiger Abläufe, Training des planenden und problemlösenden Denkens, Feedback-orientierte Ansätze
Zentrale Sehstörungen, Störungen der Raumwahrnehmung und räumlich-konstruktive Störungen	Gesichtsfelddefekte: visuelle Afferenz bis primäre Sehrinde; visuelle Agnosien: inferiorer temporo-okzipitaler Übergang; räumliche Störungen: überwiegend parietal	Explorationstraining, Lesetraining, optokinetische Stimulation, räumlich-konstruktives Training, Feedback-orientierte Ansätze, mnemonisches Training
Neglekt	Rechtshemisphärisch > linkshemisphärisch; parietal oder posterothalamisch, nach neueren Ergebnissen Insel und obere Temporalwindung	Explorationstraining, Nackenmuskelvibration, optokinetische Stimulation
Affektive Störungen und Störungen des Sozialverhaltens	Unspezifisch; disinhibitorische Phänomene und Probleme bei emotionaler Entscheidungsfindung häufig bei ventromedianen frontalen Läsionen	Psychotherapie, kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze, Antidepressiva, gegebenenfalls Versuch mit Antikonvulsiva bei ausgeprägter Störung der Impulskontrolle
Mangelndes Störungsbewusstsein	Unspezifisch; Anosognosie für Hemiplegie: rechtshemisphärisch > linkshemisphärisch	Awarenesstraining
Apraxie	Weit überwiegend linkshemisphärisch, vor allem parietal; rein linksseitige Apraxie bei Balkendiskonnektion	Ergotherapeutisches Training mehrgliedriger Alltagshandlungen
Aphasie	Linkshemisphärisch >> rechtshemisphärisch; perisylvische Netzwerke, hohe interindividuelle Varianz	Sprachsystematische und sprachpragmatische, nicht-sprachlich-kommunikationsorientierte Behandlungsverfahren
Sprechapraxie	Linkshemisphärisch >> rechtshemisphärisch; anteriore Insel und Broca-Region	Training artikulatorischer Bewegungsabläufe, taktile Stimulation (TAKTKIN)

Tabelle 1. Rehabilitative Behandlung neuropsychologischer Störungsbilder. (Fortsetzung)

Syndrom	Läsionsort	Behandlungsbeispiele
Herausragende schriftsprachliche Störungen (Dysgraphie, Dyslexie)	Ähnliche Läsionsmuster wie Aphasien; bei reiner Alexie primäre Sehrinde links und Splenium des Balkens	Modellorientierte Übungsbehandlungen, mnemotechnische Übungen

kreislaufstabilen Patienten auch baldmöglichst in den Stand (gegebenenfalls mit Hilfsmitteln, wie Stehbett, Stehbrett, Standing) beugt nicht nur der Spitzfußentwicklung und Entmineralisierung des Knochens vor, sondern führt auch zu einer physiologischen Kreislaufbelastung und stellt häufig einen Weckreiz mit verbesserter Kontaktfähigkeit des Patienten dar.

Beim mitwirkungsfähigen Patienten steht die funktionsorientierte Übungstherapie ganz im Vordergrund. Für die Übungstherapie ist eine minimale motorische Funktion Voraussetzung. Ist diese (noch) nicht gegeben, wird versucht, durch die Kombination von Willkürinnervation, Dehnung (Exzitation von Muskelspindeln) und sensibler Reize eine Reizsummutation an der Vorderhornzelle zu erreichen und damit eine Kontraktion auszulösen. Die EMG-getriggerte Elektrostimulation basiert darauf, dass mit Oberflächenelektroden die Willkürinnervation weniger motorischer Einheiten detektiert wird und mit einer durch Elektrostimulation hervorgerufenen vollständigen Kontraktion des angesteuerten Muskels „belohnt“ wird. Das zielgerichtete repetitive motorische Üben gilt derzeit als effektivste Therapiemethode. Die traditionellen Konzepte der Physio- und Ergotherapie (z. B. Bobath-Methode, PNF – Propriozeptive neuromuskuläre Faszilitation) inkorporieren diesen Therapieeinsatz zunehmend, sodass hier der Anteil aktiver, zielorientierter Übungstherapie zugunsten (immobilisierender) Elemente zur Tonusregulation zunimmt. Gemeinsames Ziel aller Methoden ist die Erreichung eines möglichst physiologischen und effektiven Bewegungsablaufes. Allerdings steht für das aufgabenorientierte repetitive Training die Zielerreichung im Vordergrund. Bei leichteren Armfunktionsstörungen hat sich das Armfähigkeits-training nach Platz [16] (mit Übungen zur Manipulation, Zielerreichung, Fingergeschwin-

digkeit usw.) bewährt. Bei schweren Paresen erleichtert ein bilaterales Training mit Initiierung symmetrischer Bewegungen die Ansteuerung des gelähmten Armes. Das Vorliegen einer einseitigen Armparese führt in der Regel zur Kompensation durch die nicht gelähmte Seite und resultiert nach Taub in einem „erlernten Nichtgebrauch“ der gelähmten Extremität. Die Immobilisation der nicht gelähmten Seite für mehrere Stunden pro Tag ermöglicht durch den erzwungenen Gebrauch („forced use“) der gelähmten Seite ein Wiedererlernen von Bewegungen auf der gelähmten Seite und damit eine Umkehr dieses Prozesses.

Auch die Rehabilitation des Gehens ist am erfolgreichsten, wenn frühzeitig mit einer hohen Repetitionsrate geübt wird. Das Laufbandtraining mit partieller Gewichtsentlastung ermöglicht den Beginn des Gangtrainings, noch bevor der Patient sein volles Körpergewicht tragen kann und sichert den Patienten durch einen Aufhängemechanismus vor Stürzen. Ein hochgradig paretisches Bein muss bei dieser Therapie durch den Therapeuten gesetzt werden und ein zweiter Therapeut ist gegebenenfalls nötig zur Stabilisation des Beckens. Der „Gangtrainer“ [6] und der Lokomat (Hocoma, Schweiz) erzwingen durch eine maschinelle Führung auch des hochgradig paretischen Beines ein quasi physiologisches Bewegungsmuster und erlauben auch beim hochgradig paretischen Patienten, den Personaleinsatz während der Therapie auf einen Therapeuten zu beschränken. Leichtere Beinparesen manifestieren sich häufig in einem Defizit der Fußhebung. Dies kann durch zeitgerechte Stimulation des N. peroneus (sogenannte funktionelle Elektrostimulation – FES) im Sinne einer Prothese ausgeglichen, aber auch therapeutisch eingesetzt werden. Dadurch lässt sich ein wesentlich flüssigerer Ablauf der Gangbewegung erreichen. Wesentlich für alle motorische Reha-

bilitation ist nach aktuellem Kenntnisstand eine hohe Übungsintensität bzw. Repetitionsrate.

Rehabilitation bei Schluckstörungen

Die Angaben zur Häufigkeit von Dysphagien bei Hirntumorpatienten schwanken mit 15–63 % sehr stark [23]. Auftretenswahrscheinlichkeit und Schwere einer Dysphagie hängen wesentlich von der Tumorlokalisation ab. Schwere Schluckstörungen finden sich häufig bei Raumforderungen der Schädelbasis (besonders bei Affektion mehrerer Hirnnerven, etwa im Foramen-jugulare-Bereich), des Hirnstamms und des vierten Ventrikels. Besonders im letzteren Fall können Dysphagien erst postoperativ in Erscheinung treten, nämlich dann, wenn es bei der Ablösung des Tumors vom Boden der Rautengrube zu (vaskulären) Läsionen im Bereich der hinteren Medulla oblongata kommt – dort, wo sich die Schluckzentren des Hirnstammes befinden.

Führende klinische Symptome sind eine veränderte Stimmqualität und Husten oder respiratorische Störungen nach dem Schlucken, sowie die Unfähigkeit, den eigenen Speichel zu schlucken. Rezidivierende pulmonale Infekte bei fehlendem Husten nach dem Schlucken können auf eine „silent aspiration“ verweisen. Die transnasale Videoendoskopie und die Videofluoroskopie des Schluckens ergänzen sich, was die Einschätzung des Dysphagieschweregrades und die Therapieplanung betrifft [17].

Inzwischen ist für mehrere Verfahren der Schlucktherapie ein Wirksamkeitsnachweis erbracht worden [17]. Beispielsweise konnte in zwei randomisiert-kontrollierten Studien gezeigt werden, dass das Shaker-Manöver („head rising exercise“) bei Öffnungsstörungen des oberen Ösophagusphinkters wirksam ist. Oft sind diätetische Maßnahmen indiziert (etwa Andicken von Flüssigkeiten), unter Umständen ist die Anlage einer nasogastralen oder PEG-Sonde erforderlich. Wenn trotz oraler Nahrungskarenz Speichel in großen Mengen aspiriert wird, besteht meist die Indikation zum Einsetzen einer geblockten Trachealkanüle.

Eine prospektive Studie fand nach Schlucktherapie bei Hirntumorpatienten eine signifikante und vom Ausmaß her anderen Schädigungsätiologien vergleichbare Verbesserung von Dysphagien [18].

Krankheitsbewältigung und psychosoziale Aspekte

In der Rehabilitation von Patienten mit Hirntumoren nach einer kurativen Behandlung spielt der individuelle Bewältigungsprozess („Coping“) eine zentrale Rolle. Neben der Bewältigung einer neuen Lebenssituation mit Aktivitäts- und Partizipationsstörungen bei bestehenden neurologischen und neuropsychologischen Defiziten muss zusätzlich die Diagnose einer malignen Erkrankung verarbeitet werden.

Folgende Faktoren sind bei der Krankheitsbewältigung von Bedeutung:

- Prognose der Tumorerkrankung (z. B. kurze Lebenserwartung)
- Ausmaß der sensorischen, motorischen und neuropsychologischen Defizite
- Belastende Behandlungen (z. B. Radiatio, Chemotherapie)
- Vorhandenes Rehabilitationspotenzial
- Prämorbide Persönlichkeit
- Eigene psychosoziale Ressourcen
- Familiäre Unterstützung und soziales Umfeld

Die Coping-Forschung hat den wichtigen Einfluss der Krankheitsverarbeitung auf Verlauf und Prognose von Tumorleiden als zentralen Teil einer vielschichtigen Vernetzung subjektiver und objektiver Faktoren belegt [2]. Da der Patient in besonderem Maße Akteur des Geschehens ist, führt kein Weg an seiner subjektiven Wahrnehmung und Bewertung der Situation vorbei, um seine Störungen und Defizite positiv beeinflussen zu können.

Ein gutes Coping ist durch ein aktives Verhalten des Patienten in dieser schweren Lebenssituation mit dem Beginn der Mobilisierung innerer und äußerer Ressourcen und einer realistischen Einschätzung der Problemsituation gekenn-

zeichnet. Dagegen wird ein inadäquates passives Coping durch negatives Denken, Resignation und Selbstanklage bestimmt. Dabei können Ängste und Depressionen dominieren [5]. Da die Förderung psychosozialer Fähigkeiten ein wichtiger Auftrag der Rehabilitation ist, kommt dem Erkennen von Faktoren, die die Krankheitsbewältigung behindern können (Verleugnen/Verdrängen, Aufbegehren, Trauer), eine große Bedeutung zu.

Eine zentrale Rolle spielt dabei die Qualität der Aufklärung durch eine kompetente Instanz, in der Regel durch einen Arzt, der über Empathie, eine adäquate Gesprächsführungstechnik und spezifisches Fachwissen verfügt. So bietet sich die Chance, authentisch und an den Möglichkeiten und Bedürfnissen des Patienten orientiert, über Dignität, Verlauf und Prognose der Erkrankung zu informieren. In Folgegesprächen ist es notwendig, die entstehenden Fragen und Ängste des Patienten aufzugreifen, das geplante therapeutische Vorgehen zu erläutern und mit dem Patienten abzustimmen. Phasen der Krankheitsverdrängung und -verleugnung sollten wahrgenommen und behutsam begleitet werden. Häufig können sie durch eine stufenweise Reaktivierung und Stärkung der Ressourcen in den Prozess einer adäquaten Krankheitsbewältigung einbezogen werden. Durch die kontinuierliche Begleitung und das Erarbeiten individueller Bewältigungsstrategien entsteht ein tragfähiges Vertrauensverhältnis zum Arzt/Psychotherapeuten. Eine frühzeitige Einbindung der nächsten Angehörigen in den Aufklärungs- und Begleitungsprozess ist wichtig, um eine gemeinsame Sprache zu finden. Nur so wird die Führung von Patient und Angehörigen durch den rehabilitativen Prozess möglich.

Vor allem, wenn ausgeprägte kognitive Defizite die bewusste Krankheitsverarbeitung des Patienten beeinträchtigen, kommt der Integration der Angehörigen als Ko-Therapeuten und Dolmetscher des Patienten in dem Rehabilitationsprozess eine erhebliche Bedeutung zu, besonders, wenn es gelingt, auch sie in das interdisziplinäre Team einzubinden. Gerade in der Frühphase der Rehabilitation kann das Konzept des Rooming-in sehr hilfreich sein, bei dem nahe Verwandte mit in die Zimmersituation und den Rehabilitationsprozess eng einbezogen werden

können. Dabei ist zu beachten, dass Angehörige als Mitbetroffene im Krankheitsverlauf oft selbst psychische Unterstützung benötigen (1).

Die Aufgabe der ärztlichen und psychologischen Psychotherapie besteht neben der Entlastung und dem „Holding“ des Patienten in der Unterstützung des Bewältigungsprozesses und in der Entwicklung individueller Ressourcen-orientierter Bewältigungsstrategien. Nur so lassen sich neue Lebensperspektiven entwickeln. Bei einer Tumorerkrankung steht im Mittelpunkt das gemeinsame Erarbeiten realistisch erreichbarer Ziele, im Sinne einer verbesserten Lebensqualität, einer optimierten häuslichen Betreuungssituation und in der Herausforderung, ein Leben mit oder trotz Handicaps lebenswert zu gestalten.

Deshalb ist eine detaillierte sozialpädagogische Beratung und Betreuung von Patient und Angehörigen zur Gestaltung des Lebensumfeldes (z. B. ambulante Dienste, Hilfsmittel, Rollstuhl etc.) und zur Unterstützung der sozialmedizinischen Entscheidungen (z. B. Betreuung, berufliche Rehabilitation, Rentenverfahren) während des gesamten rehabilitativen Prozesses unerlässlich.

Praktische Informationen

Welche Einrichtungen stehen zur Rehabilitation zur Verfügung?

Derzeit wird dem Prozess der Neurorehabilitation in Zusammenarbeit mit den Kostenträgern ein sogenanntes Phasenmodell zugrunde gelegt, das in Abhängigkeit von bestimmten Assessmentkriterien (in der Regel Barthel-Index) eine Abgrenzung von rehabilitativen Stufen und Zuständigkeiten vornimmt. Hier gibt es jedoch Unterschiede in verschiedenen Bundesländern. Im Bereich der stationären Rehabilitation wird unterschieden:

Phase B (= Frührehabilitation)
Barthel-Index (BI) 0–30 (+ akutmedizinischer Behandlungsbedarf)

Phase C
BI 35–65

Phase D (= Anschlussheilbehandlung, AR, AGM)
BI 70–100

Darüber hinaus stehen weiterführende teilstationäre (Tagesklinik) und ambulante Einrichtungen zur Verfügung, deren Ziel neben der Fortführung der störungsspezifischen Behandlung vor allem auch die alltagsnahe, soziale und, wo möglich, berufliche Re-Integration ist (z. B. Supervision eines „therapeutischen Arbeitsversuchs“ unter fortlaufender Krankschreibung).

Die Phase F ist geprägt von dauerhaften pflegerischen sowie medizinischen, die Selbsthilfepotenziale unterstützenden, betreuenden und/oder zustandserhaltenden Maßnahmen. Die Phase F ist außerdem geprägt von zusätzlichen langfristigen medizinisch-therapeutischen Leistungen. In dieser Phase werden diejenigen Patienten behandelt, bei denen in den letzten Monaten der neurologischen Behandlungs-/Rehabilitationsphasen B und C kein weiterer funktioneller Zugewinn erreicht werden konnte, bei denen aber langfristig nach Ätiologie, Pathogenese und Verlauf eine positive Behandlungsprognose hinsichtlich des Erreichens einer Behandlungs-/Rehabilitationsfähigkeit in den Phasen B, C oder D besteht.

Weitere Informationen zum Phasenmodell siehe Empfehlungen der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR): www.bar-frankfurt.de

Weitere Informationen zu Rehakliniken:
www.rehakliniken.de

Teilweise wählt der Kostenträger die Klinik selbst aus.

Wer trägt die Kosten?

Phase B und teilstationäre/ambulante Rehabilitation: Krankenkassen

Phase C und D: in Abhängigkeit von dem zu erwartenden Wiedereintritt einer Erwerbstätigkeit Krankenkassen oder Rentenversicherungsträger

Selbsthilfe

Informationen über Selbsthilfegruppen bzw. Patientennformationen zum Thema Hirntumor findet man im Internet:

www.hirntumor.net (Deutsche Hirntumorhilfe)

www.krebshilfe.de, www.dapo-ev.de (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für psychosoziale Onkologie e.V.)

www.krebsgesellschaft.de (Deutsche Krebsgesellschaft e.V.)

Literatur

- Gadomski M (1999) Die Rolle(n) der Angehörigen am Beispiel der Rehabilitation von Patienten mit schwerem erworbenen Hirnschaden. *Neurol Rehab* 5: 183–186
- Gerdes N, Weis J (1999) Zur Theorie der Rehabilitation. In: Bengel J, Koch U (eds) *Grundlagen der Rehabilitationswissenschaften*. Springer, Heidelberg
- Giovagnoli AR, Boiardi A (1994) Cognitive impairment and quality of life in long-term survivors of malignant brain tumors. *Ital J Neurol Sci* 15: 481–488
- Greenberg E, Treger I, Ring H (2006) Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke: comparative study of inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*; 85: 568–573
- Heim E (1998) Coping – Erkenntnisstand der 90er Jahre. *Zeitschrift f. Psychotherapie, Psychosomatik und Med. Psychologie* 48: 321–336
- Hesse S und Liepert J (2004) Motorische Rehabilitation. In: Nelles G (ed) *Neurologische Rehabilitation*. Thieme, Stuttgart, pp 74–87
- Huang ME, Cifu DX, Keyser-Marcus L (1998) Functional outcome after brain tumor and acute stroke: a comparative analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 79: 1386–1390
- Huang ME, Cifu DX, Keyser-Marcus L (2000) Functional outcomes in patients with brain tumor after inpatient rehabilitation: comparison with traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil* 79: 327–335
- Huang ME, Wartella JE, Kreutzer JS (2001) Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumors: a preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil* 82: 1540–1546
- Kirshblum S, O'Dell MW, Ho C, Barr K (2001) Rehabilitation of persons with central nervous system tumors. *Cancer* 92: 1092–1138
- Krainik A, Duffau H, Capelle L, Cornu P, Boch AL, Mangin JF, Le Bihan D, Marsault C, Chiras J, Lehe-

- ricy S (2004) Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 62: 1323–1332
- 12 Lledo PM, Alonso M, Grubb MS (2006) Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 7: 179–193
- 13 Marciniak CM, Sliwa JA, Heinemann AW, Semik PE (2001) Functional outcomes of persons with brain tumors after inpatient rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 82: 457–463
- 14 Mukand JA, Blackinton DD, Crincoli MG, Lee JJ, Santos BB (2001) Incidence of neurologic deficits and rehabilitation of patients with brain tumors. *Am J Phys Med Rehabil* 80: 346–350
- 15 Paulig M (2006) Patienten mit Hirntumoren: spezielle Aspekte der Rehabilitation. *Neurol Rehabil* 12: 1–6
- 16 Platz Th (2004) Motor System Plasticity, Recovery and Rehabilitation (Special Issue) *Restorative Neurology and Neuroscience* 22: 137–398
- 17 Prosiegel M (federführend) (2007) Rehabilitation neurogener Dysphagien – Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). www.dgn.org
- 18 Prosiegel M, Heintze M, Wagner-Sonntag E, Hannig C, Wuttge-Hannig A, Yassouridis A (2002) Schluckstörungen bei neurologischen Patienten: Eine prospektive Studie zu Diagnostik, Störungsmustern, Therapie und Outcome. *Nervenarzt* 73: 364–370
- 19 Rao SM, Bieliauskas LA (1983) Cognitive rehabilitation two and one-half years post right temporal lobectomy. *J Clin Neuropsychol* 5: 313–320
- 20 Reinges MH, Krings T, Rohde V, Hans FJ, Willmes K, Thron A, Gilsbach JM (2005) Prospective demonstration of short-term motor plasticity following acquired central pareses. *Neuroimage* 24: 1248–1255
- 21 Shaw EG, Rosdhal R, D’Agostino RB Jr, Lovato J, Naughton MJ, Robbins ME, Rapp SR (2006) Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol* 24: 1415–1420
- 22 Steinbach JP, Blaicher HP, Herrlinger U, Wick W, Nagele T, Meyermann R, Tatagiba M, Bamberg M, Dichgans J, Karnath HO, Weller M (2006) Surviving glioblastoma for more than 5 years: the patient’s perspective. *Neurology* 66: 239–242
- 23 Wesling M, Brady S, Jensen M, Nickell M, Statkus D, Escobar N (2003) Dysphagia outcomes in patients with brain tumors undergoing inpatient rehabilitation. *Dysphagia* 18: 203–210

Palliativmedizinische Maßnahmen

S. Lorenzl, G. D. Borasio, C. Dudel, C. Bausewein

Einleitung

„Menschenwürdig leben bis zuletzt“ lautet der Leitgedanke der Hospizidee und der Palliativmedizin. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Palliativmedizin als die „aktive, ganzheitliche Betreuung von Patienten, deren Erkrankung nicht auf Therapien mit kurativem Ziel anspricht. Die Kontrolle von Schmerzen, anderen Symptomen und von psychischen, sozialen und spirituellen Problemen ist vorrangig.“

Palliativbetreuung

- bejaht das Leben und sieht Sterben als normalen Prozess an,
- beschleunigt das Sterben nicht und zögert den Tod nicht hinaus,
- stellt Linderung von Schmerzen und anderen belastenden Symptomen in den Vordergrund,
- integriert psychische und spirituelle Aspekte der Patientenbetreuung,
- bietet Unterstützung an, damit Patienten so aktiv wie möglich bis zum Tod leben können,
- bietet Unterstützung an, um der Familie während der Erkrankung des Patienten und in der Trauerphase zu helfen.

Das Konzept der Palliativbetreuung hat sich im Laufe der Entwicklung weit über die Betreuung in der Terminalphase ausgedehnt, d. h. auch in früheren Stadien einer lebensbedrohlichen Erkrankung kann eine Palliativbetreuung indiziert sein. Der palliativmedizinische Ansatz sollte deshalb möglichst integraler Bestandteil jeder Betreuung von schwerkranken und sterbenden

Menschen sein. Wesentlich für die Betreuung ist ein ausgebildetes und hoch spezialisiertes interdisziplinäres Team.

Kommunikation

Aufklärung

Die Aufklärung bei malignen Hirntumoren ist angesichts der meist schlechten Prognose eine Herausforderung für den betreuenden Arzt. Die oft quälend erlebte Hilflosigkeit auf beiden Seiten darf aber nicht zum Verschweigen von Information führen, die für die weitere Lebensplanung des Patienten wesentlich ist. Natürlich kann die Aufklärung bei Hirntumoren kein standardisierbares Verfahren sein; eine frühzeitige und offene Aufklärung stellt allerdings den ersten Schritt zu einer erfolgreichen palliativen Therapie dar.

Folgende Punkte haben sich in der Praxis bewährt:

Initial-Aufklärung

Die Erstdiagnostik erfolgt in der Regel stationär in einer Neurologischen oder Neurochirurgischen Abteilung. Der stationäre Aufenthalt erlaubt eine stufenweise Initial-Aufklärung, bei welcher der Arzt dem Patienten sukzessive Informationen anbietet mit der Möglichkeit zum Überlegen und Nachfragen über mehrere Tage. Das Abschlussgespräch vor Entlassung sollte im Beisein der Familie, insbesondere des Partners, erfolgen. Eine Aufklärung der Angehörigen in

Abwesenheit des Patienten ist aus ärztlicher wie auch aus rechtlicher Sicht strikt abzulehnen [2]. Auf der anderen Seite haben Patienten wie Angehörige ein Recht auf Nichtwissen, das respektiert werden muss. Ein wichtiges Ziel des Abschlussgesprächs ist es, den Patienten und ihren Familien die Botschaft zu vermitteln: „Wir sind für Sie da und wir werden Sie während Ihres gesamten Krankheitsverlaufs nicht im Stich lassen“.

Art der Diagnosemitteilung

Nach *Maguire et al.* [6] gibt es drei wesentliche Regeln für die Diagnosemitteilung:

- Vom Patienten erwünschte Information darf nicht vorenthalten werden.
- Vom Patienten unerwünschte Information darf nicht aufgezwungen werden.
- Der Arzt muss sich an den Reaktionen des Patienten orientieren.

Das richtige Setting (ruhig, ohne Unterbrechungen und mit genügend Zeit) ist wichtige Voraussetzung. Der Arzt sollte am Anfang versuchen, zu eruiieren, was der Patient schon weiß oder vermutet, und was er zusätzlich erfahren möchte (*Kierkegaard* 1849: „Wenn wir jemandem helfen möchten, müssen wir zunächst herausfinden, wo er steht“). Danach sollte zunächst ein „Warnschuss“ abgegeben werden, z. B.: „Leider waren die Ergebnisse der Untersuchungen nicht die, die ich für Sie erhofft hatte.“ Anschließend sollten sukzessive kleine Informationseinheiten angeboten werden, welche die Schwere der Diagnose zunehmend deutlicher erkennen lassen (sogenannte „Hierarchie der Euphemismen“), mit Pausen für Fragen. Der Arzt muss bei jedem Schritt die Reaktionen des Patienten (verbale und non-verbale) beobachten und den weiteren Gesprächsverlauf sowie den geeigneten Zeitpunkt für die Beendigung darauf abstimmen. Am Ende sollte immer eine Vereinbarung für die Zukunft mit einem kurzfristigen Wiedervorstellungstermin stehen.

Mindestinformation

Die Patienten sollten in der Regel vorsichtig und stufenweise über das Vorliegen einer schweren und fortschreitenden Erkrankung (mit Nennung des Namens) informiert werden. Die vorhandenen therapeutischen Optionen sollten offen diskutiert und ein Plan für die Zukunft festgelegt werden. Eine zweite Meinung sollte angeboten und auf die laufende Forschung und Therapiestudien als mögliche Hoffnungsträger hingewiesen werden. Der Patient sollte ausdrücklich darüber informiert werden, dass ausreichende palliativmedizinische Maßnahmen zur Verfügung stehen, um eine effiziente Symptomkontrolle in jedem Stadium der Erkrankung zu gewährleisten [7]. Wichtig für ambulante Wiedervorstellungen ist die Erfahrung, dass Patienten Informationen oft verdrängen, d. h. bestimmte Aspekte (sowohl positive als auch negative) müssen im Verlauf wiederholt besprochen werden.

Prognose und Vorsorgevollmacht/ Patientenverfügung

Viele Patienten fragen von sich aus nach der verbleibenden Lebenserwartung. Bei der Antwort sollte zunächst auf die Bandbreite der Verläufe als Begründung für die Unmöglichkeit einer zuverlässigen Prognose im Einzelfall hingewiesen werden. Falls der Patient aber konkret nach Statistiken fragt, hat er ein Recht, sie zu erfahren. Hier muss der Arzt besonders auf Anzeichen für eine sich eventuell anbahnende Suizidalität achten und diese Problematik schon im Verdachtsfall direkt ansprechen.

Wir plädieren dafür, den Patienten im Anfangsstadium darüber zu informieren, dass die Erkrankung kurz- bis mittelfristig zu einer Einschränkung seiner Entscheidungs- und Geschäftsfähigkeit führen wird. Der Arzt sollte daher von sich aus und frühzeitig auf die Notwendigkeit der Erstellung einer Vorsorgevollmacht und einer Patientenverfügung hinweisen [11].

Die Mitteilung der Diagnose einer lebensbedrohlichen und schlecht therapierbaren Erkrankung wird von Ärzten als eine der schwierigsten

Tabelle 1. Warum ist die Mitteilung einer schweren Diagnose für Ärzte schwierig? [3]

- Angst, für die Diagnose verantwortlich gemacht zu werden
- Subjektiv empfundener Zeitmangel
- Mangel an Ausbildung in diesem Bereich
- Angst vor schwierigen Fragen
- Evozierung von Ängsten vor der eigenen Sterblichkeit

Aufgaben empfunden. Mögliche Gründe hierfür hat *Buckman* [3] zusammengestellt (Tabelle 1). Dieser Schritt ist aber entscheidend für die Qualität und Tragfähigkeit der Arzt-Patienten-Beziehung und kann daher in seiner Bedeutung für die palliative Therapie kaum überschätzt werden.

Begleitung von Patienten und Angehörigen

Der fortschreitende Verlauf maligner Hirntumoren stellt eine Belastung für Patienten und pflegende Angehörige dar. Nicht selten ist die psychologische Belastung der Angehörigen im Verlauf sogar höher, weil die Patienten z. T. durch das sich entwickelnde hirnorganische Psychosyndrom in ihrer Wahrnehmung zunehmend eingeschränkt werden. Die Angehörigen müssen deshalb von Anfang an in die medizinische Betreuung einbezogen und auch mit versorgt werden. Die Empathie des Arztes ist gerade bei schwierigen familiären Konstellationen gefordert. Insbesondere auf die Kinder von Hirntumorpatienten ist zu achten, da sie unter der Veränderung der Persönlichkeit eines Elternteils besonders leiden.

Die psychologische Belastung von Patienten und Angehörigen durch die Diagnosemitteilung führt in der Regel zur Entwicklung einer reaktiven Depression. Diese sollte nicht unterschätzt oder als „normale Reaktion“ bagatellisiert werden. Besonders hilfreich ist in diesen Situationen eine psycho-onkologische Begleitung im Sinne einer Krisenintervention. In vielen Fällen wäre eine anschließende stützende Familientherapie wünschenswert, die leider immer noch nicht von den Kassen übernommen wird.

Die palliative Begleitung von Patienten mit Hirntumoren und deren Familien ist ein multidisziplinärer Prozess, an dem viele Berufsgruppen beteiligt sind (Tabelle 2). Dem behandeln-

den Arzt obliegt die Verantwortung für die Koordination und den rechtzeitigen Einsatz der notwendigen Hilfestellungen für Patient und Familie. Dabei wird es oft notwendig sein, Hemmschwellen umsichtig zu überwinden. Die Anbindung an ein ambulantes Hospiz kann für Patienten und ihren Familien eine große Hilfe sein, wird aber nicht selten als „unumkehrbarer Schritt zum Tode hin“ empfunden und deswegen abgelehnt. Hier kommt es darauf an, die Bedeutung einer palliativen Begleitung für die Lebensqualität von Patient und Familie vor der Terminalphase überzeugend darzustellen. Das Angebot einer direkten Kontaktaufnahme mit anderen Familien, die schon positive Erfahrungen diesbezüglich gemacht haben, kann hierbei hilfreich sein.

Aus praktischer Sicht sollte bei sich anbahnendem Psychosyndrom und/oder Einschränkung der Motorik und der Kommunikation (z. B. bei progredienter Aphasie und Hemiparese) frühzeitig ein Notfall-Funkgerät für die Zeiten, in denen der Patient alleine ist, angeschafft und Planungen für eine kontinuierliche Pflege eingeleitet werden. Es ist sehr wichtig, die pflegenden Angehörigen von Anfang an zu ermutigen, regelmäßig Zeiten für sich in Anspruch zu nehmen, um „burn-out“-Syndrome zu vermeiden. Für Urlaubszeiten der Angehörigen, die ärztlicherseits ausdrücklich empfohlen werden sollten, steht die Möglichkeit der Kurzzeitpflege zur Verfügung. Diese und weitere Unterstützungsmöglichkeiten aus der Pflegeversicherung und anderen Quellen sollten rechtzeitig mit der zuständigen Sozialarbeiterin besprochen und in Anspruch genommen werden.

Selbsthilfegruppen können insbesondere für die pflegenden Angehörigen von Hirntumorpatienten hilfreich sein. Leider ist das Netz von Selbsthilfegruppen gerade im Bereich der Hirntumoren relativ dünn. In München werden solche

Tabelle 2. Palliative Therapie bei Hirntumoren:
Wer macht mit?

– Ärzte
– Angehörige
– Bayerische Krebsgesellschaft
– Ergotherapeuten
– Hospizmitarbeiter
– Krankengymnasten
– Pflegekräfte
– Psychologen
– Seelsorger
– Sozialarbeiter

Gruppen von der Bayerischen Krebsgesellschaft angeboten (Adressen siehe am Ende des Kapitels). Die Krebsgesellschaft bietet auch persönliche psychologische Beratung an. Eine freie Entspannungs- und Visualisierungsgruppe für Krebspatienten findet jeden Mittwoch im Klinikum Großhadern statt (Informationen unter Tel.: 089 7095-4715 oder -2523). Eine Zusammenstellung der verfügbaren Hilfsmöglichkeiten für Krebspatienten in München ist von der AOK Bayern, Direktion München (Tel.: 089 5444-2968, kostenlos erhältlich).

Psychosoziale Probleme

Die folgende Übersicht wurde im Arbeitskreis Psychosoziale Krebsberatung München erstellt. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weiterführende Beratung und Organisation von Hilfen sind über die angegebenen Beratungsstellen, die Kliniksozialdienste, den Allgemeinen Sozialdienst oder Nachsorgekliniken zu erhalten.

Rehabilitation

Bei gesetzlich Rentenversicherten können in den ersten Jahren nach der Erkrankung bis zu drei Kuren über die Rentenversicherung (BfA, LVA) gewährt werden. Die erste kann im Anschluss an die Behandlung als Anschlussheilbehandlung „AHB“ in Anspruch genommen werden. Diese muss vom Kliniksozialdienst organisiert werden. Danach können über den weiterbehandelnden Arzt Nach- und Festigungskuren beantragt werden. Für privat Versicherte gelten andere Bestimmungen.

Schwerbehindertenausweis

Jeder Krebspatient hat Anspruch auf einen Schwerbehindertenausweis, der zunächst fünf Jahre gilt (Heilungsbewährung). Der Grad der Behinderung und die eventuelle Eintragung eines Merkzeichens (z. B. „G“ für Gehbehinderung) wird durch das Versorgungsamt festgestellt, beträgt jedoch mindestens 50 %. Anträge sind zu erhalten beim Versorgungsamt, der Gemeinde oder beim Kliniksozialdienst.

Krankengeld

Versicherte erhalten Krankengeld grundsätzlich ohne zeitliche Begrenzung. Wegen derselben Krankheit besteht innerhalb von drei Jahren bis zu 72 Wochen (= 1,5 Jahre) Anspruch auf Zahlung von Krankengeld bei der gesetzlichen Krankenkasse. Der Anspruch besteht ab Beginn der Arbeitsunfähigkeit. Die Höhe des Krankengeldes beträgt 80 % des Einkommens, höchstens jedoch das Nettoentgelt. In der Regel wird der Versicherte bereits vor Ablauf dieses Zeitraumes von der Kasse aufgefordert, einen Antrag auf eine medizinische Rehabilitation zu stellen. Darauf sollte fristgerecht in Absprache mit dem Arzt reagiert werden, da sonst das Krankengeld gestrichen wird.

Berufs- und Erwerbsunfähigkeitsrente

Ist die Wiederaufnahme der Berufstätigkeit gefährdet, sollte bei Anspruchsberechtigung rechtzeitig, d. h. circa sechs Monate vor Ablauf des Krankengeldanspruchs, ein Antrag auf BU/EU-Rente gestellt werden. Dies ist im Versicherungsamt der Stadt München, bei der Gemeinde oder einem Versicherungsältesten möglich. Der medizinische Dienst der Rentenversicherung entscheidet, ob Rente auf Dauer oder auf Zeit in Form von Erwerbsunfähigkeitsrente (EU) oder Berufsunfähigkeitsrente (BU) gewährt wird.

Leistungen nach dem BSHG

Wer durch Krankheit in finanzielle Not gerät, die durch keinen Kostenträger oder unterhaltspflichtige Angehörige aufgefangen werden kann, kann beim zuständigen Sozialamt Leistun-

gen nach dem Bundessozialhilfegesetz beantragen. Diese können sein:

- Hilfe in besonderen Lebenslagen (Pflegegeld, Haushaltshilfe u. a.)
- Laufende Hilfe zum Lebensunterhalt, z. B. auch Essen auf Rädern
- Wohngeld

Ambulante Pflege und Pflegeversicherung

Besteht nach der Entlassung aus dem Krankenhaus noch Behandlungs- oder Pflegebedürftigkeit, kann der (Haus-)Arzt häusliche Krankenpflege und eine Haushaltshilfe verordnen. Finanziert wird diese von der Krankenkasse, die über Dauer und Umfang im Einzelfall entscheidet. Ausgeführt wird die Pflege von Sozialstationen, Verbänden der freien Wohlfahrtspflege oder privaten Pflegevereinen. Stationäre Patienten werden vom Kliniksozialdienst beraten.

Die Anträge auf Pflegeversicherung sollte kritisch überdacht werden, da die zur Verfügung gestellten Mittel durch die Pflegeversicherung begrenzt werden. Über die Krankenkasse wird demgegenüber der tatsächliche Bedarf bezahlt.

Fahrtgeld, Heil- und Hilfsmittel

Fahrten zur ambulanten Chemo- oder Strahlentherapie im Taxi oder mit öffentlichen Verkehrsmitteln können vom Arzt verordnet und dann von Ihrer Kasse erstattet werden (Eigenanteil maximal 5–10 Euro, maximal 10 Euro jeder Fahrt innerhalb eines Behandlungsintervalls). Fahrten zu wiederkehrenden Behandlungen (sogenannte Serienfahrten) benötigen der vorherigen Genehmigung der Krankenkasse oder können gesammelt am Jahresende eingereicht werden. Es gilt ein Eigenanteil von 2 % des Bruttoeinkommens im ersten Jahr, 1 % ab dem zweiten Jahr (alle Belege aus Arzneimitteln, Hilfsmitteln und Fahrten werden zusammenge-rechnet).

Bei Heil- und Hilfsmitteln, wie Rollstuhl, Brustprothesen, Perücke, gilt grundsätzlich ein Zahlungsbetrag von 10 % der entsprechenden Kosten. Abhängig vom Einkommen ist gegebenenfalls eine Befreiung von der Zuzahlung mög-

lich. Näheres dazu ist bei der Krankenkasse zu erfahren.

Spenden, Stiftungen, Härtefonds

Informationen dazu erhalten ist bei den Beratungsstellen.

Patientenwille bei schwierigen Entscheidungen

In einer Situation, in der keine Heilung mehr möglich ist, wird man immer wieder vor der Entscheidung stehen, wie weit man seine Maßnahmen ausdehnen bzw. fortsetzen soll. Es erscheint hier besonders wichtig, keine „Vorgehensroutine“ zu entwickeln, sondern in jedem Einzelfall eine individuelle, gründlich überdachte und abgewogene Entscheidung zu treffen. Als Beispiele seien hier Ernährung, Thromboseprophylaxe und Reanimation genannt, wobei sich diese Liste aber sicher weiter fortsetzen ließe.

Daher sind Gespräche unumgänglich, mit dem Ziel, zu ergründen, welche Wünsche und Vorstellungen der Patient bezüglich dieser Dinge hat. Es erscheint dabei sehr wichtig, solche Gespräche frühzeitig zu führen, da bei Hirntumoren noch mehr als bei anderen Erkrankungen damit zu rechnen ist, dass der Patient sich vielleicht schon bald in einem nicht mehr geschäftsfähigem Zustand befindet.

Andererseits ist es nicht zwingend notwendig, dass der Patient seinen Willen schriftlich in Form einer Patientenverfügung niederlegt. Eine mündlich getätigte Aussage oder eine klare Willensäußerung in Form von Nicken, Kopfschütteln, Blinzeln oder Ähnlichem sollte, wenn der Patient in der Lage ist, seine Situation ausreichend einzuschätzen, genauso bindend sein. Es erscheint hier zweckmäßig, den Willen des Patienten schriftlich in der Krankenakte niederzulegen (Kopie der Patientenverfügung oder entsprechende Aktennotiz).

Hat der Patient seinen Willen klar geäußert, sollte dieser unbedingt berücksichtigt werden, auch wenn es uns als Behandelnde schwer fallen sollte. Letztendlich geht es um die Lebensqualität unserer Patienten und dazu gehört, selbst entscheiden zu können und diese Entscheidung respektiert zu sehen.

Symptomkontrolle

Hirndrucksymptomatik

Kopfschmerzen

Cave: Kopfschmerzen stehen bei fortgeschrittener Erkrankung oft nicht in direktem Zusammenhang mit der Grunderkrankung. Auch in der Palliativmedizin ist es sinnvoll, eine unabhängige, den Patienten belastende Kopfschmerzkrankung symptomatisch zu therapieren. So war die Migräne in einer Hospizstudie ebenso häufig wie der Hirndruck! Entscheidend ist eine sorgfältige Kopfschmerzanamnese.

Differenzialdiagnosen:

- Hirntumor/Hirndruck: Kopfschmerzen sind bei 60 % der Patienten vorhanden, davon geben die Hälfte Kopfschmerzen als Hauptbeschwerden an. Meist frontal, gelegentlich okzipital betont; intermittierend (85 %), nicht-hämmernd, dumpf (75 %), verstärkt bei Lageänderung (20 %), bei Anstrengung, Husten oder Niesen (25 %), nächtlich auftretend (10 %), sogenannte typische Morgenkopfschmerzen (15 %).
- Migräne
- Akuter/chronischer Spannungskopfschmerz
- Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz
- Zervikogener Kopfschmerz
- Arteriitis temporalis (selten)
- Glaukom

Therapie (je nach Ursache):

- Hirndrucktherapie (siehe nächster Abschnitt)
- In Migräneattacke: Metoclopramid (Paspertin®) 10–20 mg oral, rektal, 10 mg i. v. oder Domperidon (Motilium®) 10–20 mg oral und nach 15–30 Minuten Acetylsalicylsäure (Aspirin®) 500–1000 mg oral (als Brausetablette) oder 500–1000 mg i. v. oder Paracetamol (Ben-U-Ron®) 500–1000 mg oral, rektal

- Bei akutem Spannungskopfschmerz Acetylsalicylsäure (Aspirin®) 500 mg oral (als Brausetablette) oder Paracetamol (Ben-U-Ron®) 500 mg oral, rektal
- Bei chronischem Spannungskopfschmerz Amitriptylin (Saroten® ret.) bis zu 75 mg täglich
- Bei Analgetika-induziertem Kopfschmerz Analgetika-Entzug in der Terminalphase in aller Regel nicht indiziert, falls möglich Dosisreduktion
- Bei zervikogenem Kopfschmerz: eventuell lokal Bupivacain (Carbostesin®), zusätzlich physikalische Therapie (Krankengymnastik, Fango, Massagen)
- Bei Arteriitis temporalis: Methylprednisolon (Urbason®) initial 80 mg täglich oral
- Glaukomtherapie: Augentropfen, z. B. Guanethidin (Thilodigon®) 2 × täglich 1 gtt.

Hirndruck

Klinische Symptomatik:

- Kopfschmerzen (siehe oben)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Stauungspapille
- Präfinal Hypertonie und Bradykardie (Cushing-Reaktion)

Diagnostik:

- Therapieentscheidung in palliativer Situation oft *ex juvantibus* zu fällen
- Eventuell CCT MRT

Therapie:

- Bei Erstmanifestation Dexamethason (Fortecortin®), initial 24 mg (noch unklare Studiensituation, ob 1 × 24 mg der Gabe von 3 × 8 mg oral überlegen ist) oder bis zu 100 mg i. v. pro 24 Stunden (z. B. bei Rückenmarkskompressi-

on) in der Akutphase für fünf Tage und anschließender, schrittweiser Reduktion auf 1×4 mg pro 24 Stunden oder weniger.

- Zusätzlich bei Kopfschmerzen ausreichende Gabe von Analgetika, zunächst peripher wirkende Analgetika wie Paracetamol (Ben-U-Ron®) bis zu 5×1000 mg täglich. Auch Metamizol (Novalgin®) bis zu $4 \times 1,25$ g oral (als Tropfen) oder i. v. (als Kurzinfusion) bzw. 5 g täglich (als Dauerinfusion) ist wirksam. Falls Nicht-Opioide nicht ausreichend sind, müssen schwache oder starke Opioide eingesetzt werden, z. B. Tramal ret. $2 \times 100(-300)$ mg oder MST 2×10 mg; Dosissteigerung nach analgetischem Effekt.
- Eventuell palliative Bestrahlung.

Steroidnebenwirkungen und -myopathie:

Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen ist dosisabhängig. Systemische Toxizität, wie Diabetes mellitus, Immunsuppression, Gastritis, atrophisches Ulkus oder Blutung, Thromboseeigung.

Neurotoxizität in Form von Myopathie und psychischen Veränderungen. Leitsymptom: Symmetrische, proximal betonte Extremitätenschwäche, die wenige Wochen nach Therapiebeginn einsetzt. Die Muskeleigenreflexe sind normal auslösbar, Sensibilitätsstörungen oder Blasen- und Mastdarmstörungen treten nicht auf; die CPK im Serum ist nicht erhöht. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die Rückenmarkskompression.

Therapie: Reduktion oder Absetzen der Steroide, wegen möglicherweise geringerer Myotoxizität nicht-fluoriertes Steroid (z. B. mit Prednison statt Dexamethason behandeln). Physiotherapie.

Übelkeit und Erbrechen:

Unter Übelkeit in der Terminalphase leiden 50–60 % der Patienten. Zum Erbrechen kommt es bei 30 %, bei Frauen häufiger als bei Männern. Pathophysiologisch wird der Verlust des gastralen Tonus mit verminderter Peristaltik und Episoden retrograder Peristaltik des Duodenums

diskutiert. Durch den Reflux von Duodenalin-halt in den Magen und Magenstauung kommt es zu Übelkeitsgefühl, durch die Stimulation des Brechzentrums über vagale und sympathische Afferenzen zum Erbrechen.

Die Stimulation des Brechzentrums in der Formatio reticularis der Medulla oblongata erfolgt durch Nervenfasern aus der Chemorezeptor-Triggerzone (CTZ) in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels und durch periphere Reize, nicht direkt durch emetogene Substanzen. Toxine und emetogene Substanzen erreichen die Rezeptoren der CTZ durch gefenesterte Kapillaren. Als Neurotransmitter in Gastrointestinaltrakt, Brechzentrum und CTZ dienen Dopamin, Acetylcholin, Histamin und Serotonin (5HT). Die verwendeten Antiemetika wirken über eine Blockade der entsprechenden Rezeptoren.

Die Wahl des Antiemetikums richtet sich nach der Ursache der Übelkeit (Tabelle 3). Empfohlene Medikamente und Dosierungen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Akutes hirnorganisches Psychosyndrom

Definition:

Je nach der im Vordergrund stehenden Symptomatik lässt sich dieses unterscheiden in:

- Delir (Bewusstseinstrübung, Desorientiertheit, visuelle Halluzinationen, illusionäre Verknennung der Umgebung, motorische Unruhe, psychomotorische Erregung, Suggestibilität, vegetative Erregung und Tremor)
- Erregungszustand (Desorientiertheit, inkohärentes Denken, Verknennung der Umgebung, ängstlich-agitiertes Verhalten, Ratlosigkeit, Aggressivität, eher keine Bewusstseinsstörung)

Ursachen

Ein Delir ist fast ausschließlich metabolisch/toxisch, z. T. in Kombination mit Fieber, bzw. Exsikkose. Häufige Ursachen sind Kortison, Alkohol, Anticholinergika, Antidepressiva, Cimetidin

din, Entzug von Sedativa, Anxiolytika etc. Metabolische Störungen können Störungen des Glukosestoffwechsels, der Nierenfunktion, Leber-

funktion, Gasaustausch, Fieber bis zur Sepsis umfassen. Seltener Ursachen sind der Kontrollverlust durch Tumoren rechts fronto-orbital,

Tabelle 3. Wahl des Antiemetikums.

Emetischer Stimulus	Lokalisation	Antiemetikaklasse	Antiemetikum der Wahl
Emotionale Faktoren	Kortex (H1)	Benzodiazepine	Lorazepam u. a.
Hirndruck	Kortex	Steroide, Antihistaminika	Dexamethason, Dimenhydrinat
Meningeosis carcinomatosa	Kortex	Steroide	Dexamethason
Medikamente, Toxine, Veränderung des inneren Milieus	CTZ (D2, 5HT3)	Phenothiazine, Butyrophenone, 5HT3-Antagonisten	Haloperidol, Ondansetron
Magendehnung	Brechzentrum (H1, M, 5HT3)	Antihistaminika	Dimenhydrinat
Gastrale Irritation, Obstruktion, Obstipation, Hepatopathie	Brechzentrum (H1, M, 5HT3)	Belladonna-Alkaloide, Antihistaminika	Scopolamin, Dimenhydrinat
Gastrale Stase	Peripher (5HT4)	Prokinetika	Metoclopramid, Domperidon

Tabelle 4. Medikamente und Dosierungen bei Übelkeit und Erbrechen.

Medikament	Oral	Subkutan	Andere Applikationen
Benzodiazepine Lorazepam (Tavor)	0,5–1 mg/6 Std.		1–4 mg/8–12 Std. i. v.
Antihistaminika Promethazin (Atosil) Dimenhydrinat (VomexA)	10–25 mg/6–8 Std. 50–100 mg/4 Std. 25–50 mg	25–100 mg/24 Std. – –	– 150 mg/6–8 Std. supp. 50 mg supp.
Neuroleptika Haloperidol (Haldol) + Levomepromazin (Neurocil)	1,5–5 mg – 3–10 mg	2–10 mg/8–12 Std. – 3–5 mg	2,5–5 mg/4–6 Std. i. v.; s. c.
Anticholinergika Scopolamin	–	0,2–0,4 mg/8 Std. 0,8–1,6 mg/24 Std.	Transdermal
Prokinetika MCP (Paspertin) Domperidon (Motilium)	10–20 mg/6 Std. 10–20 mg/6–8 Std.	40–100 mg/24 Std.	10–20 mg/6 Std. supp. 30–60 mg/8 Std. supp.
5HT3-Antagonisten Ondansetron (Zofran) Tropisetron (Navoban)	8 mg/8–12 Std. 2–5 mg/12–24 Std.	2–12 mg/24 Std. –	2–8 mg/8–12 Std. i. v. 2–5 mg/12–24 Std. i. v.
Kortikosteroide Dexamethason (Fortecortin)	1–4 mg/6–8 Std.	2–12 mg/24 Std.	2–8 mg/8–12 Std. i. v.

bzw. rasch progrediente Hirnleistungsstörungen wie Aphasie oder kortikale Blindheit. Folgende Zytostatika können Auslöser sein: Ara-C, Procarbazin, Cyclophosphamid und MTX (insbesondere intrathekal). Daneben sollte immer auch an eine postiktale Psychose als Ursache gedacht werden, seltener auch an einen Status nicht-convulsiver Anfälle, der nicht notwendig mit einer Bewusstseinsstörung einhergeht!

Therapie

Erregte und unruhige Patienten ruhig und mit einfachen Worten anreden, für ausreichende Raumbeleuchtung sorgen. Initiale Behandlung mit Benzodiazepin mit kurzer Halbwertszeit. Vorteile sind die geringe Organtoxizität und die gute antikonvulsive Wirksamkeit; z. B. 1–2 mg Lorazepam oral (Tavor Expidet); Haldol (5–10 mg). Insbesondere bei älteren Patienten sollten atypische Neuroleptika, wie z. B. Quetiapin (Seroquel®, 50–300 mg) eingesetzt werden. Im weiteren Verlauf Behandlung der Ursachen, insbesondere Normalisierung der metabolischen Störungen.

Sprach- und Sprechstörungen

Aphasie

Zentrale infolge erworbener Schädigung des ZNS, die sich auf die Qualitäten Sprechen, Verstehen, Lesen und Schreiben erstreckt. Intakte Sprechorgane und Sinneswahrnehmung.

Sprechapraxie

Programmstörung in der Auswahl und zeitlichen Organisation von Sprechbewegungen, diese sind häufig mit Aphasien (vor allem Broca-Aphasie) kombiniert bei intakten motorischen Funktionen.

Dysarthrie

Zentral und peripher verursachte Störung der Sprechatmung, Artikulation und Phonation.

Umgang mit sprach- und sprechgestörten Patienten [12]

- Das Sprachverständnis aphasischer Patienten ist häufig schlechter als angenommen wird. Fragen langsam, deutlich und eindeutig stellen, sodass Patienten mit „Ja“ oder „Nein“ antworten können (Nicht: „Wie fühlen Sie sich heute?“ sondern: „Fühlen Sie sich gut/schlecht/haben Sie Schmerzen?“).
- Patienten mit reduziertem Sprachverhalten zum Sprechen anregen, Patienten mit überschießender Sprachproduktion („fluent aphasia“) eher bremsen.
- Unter keinen Umständen Patienten mit Kindersprache anreden, z. B. „Na, wie geht’s unserer Omi?“ „Sag’s doch dem Onkel Doktor.“
- Im Umgang mit Sprachgestörten ist viel Geduld und Einfühlvermögen notwendig; Aphasiker dürfen nicht unter Zeitdruck gesetzt werden, wenn sie nach fehlenden Worten suchen.

Mobilität und Selbständigkeit

Mobilität

Ein Gewinn an Mobilität – und sei er noch so klein – führt zu mehr Unabhängigkeit, diese wiederum zu weniger Pflegeaufwand (auf der Station und auch zu Hause) und damit auch zur Entlastung des Pflegepersonals oder der Angehörigen [5]. Mobilität stellt damit den Schlüssel zur physischen und psychischen Identität und Unabhängigkeit dar.

Geht man davon aus, dass etwa die Hälfte der Patienten von der Palliativstation wieder, wenn auch nur für eine begrenzte Zeit, nach Hause gehen können, steht das Erreichen einer möglichst hohen Selbstständigkeit im Vordergrund [13]. Daneben kann davon ausgegangen werden, dass die aufgeführten Maßnahmen zu einer Reduzierung von Medikamenten beitragen.

Unter Berücksichtigung des wechselnden und phasenförmigen Auf und Ab des Patienten, seiner Individualität, der momentanen Wünsche, Fertigkeiten und Fähigkeiten muss der Thera-

pieplan bezüglich seiner Bewegungsprogramme und der physikalischen Therapie eine erhebliche innere Differenzierung und Flexibilität aufweisen.

Die Verfahren sollten möglichst frühzeitig zum Einsatz gelangen und nahtlos ineinander greifen. Es gilt, Funktionseinschränkungen zu verhindern oder ein in der Klinik angefangenes Selbstständigkeitstraining bei der Rückkehr auch im häuslichen Umfeld fortzusetzen [10].

Überwiegend aktive Maßnahmen

Zur *Bewegungstherapie* gehören schwerpunktmäßig die Krankengymnastik und die Sporttherapie. Daneben setzen sich gerade im rehabilitativen Bereich der Palliativbehandlung aber auch die Tanztherapie, konzentrierte Bewegungstherapie, Bewegungspsychotherapie und andere Verfahren durch.

Bei den aktiven bewegungstherapeutischen Programmen, die auf Krafterfahrung, Bewegung, Ablenkung und Freude ausgerichtet sind, ist zu beachten, dass nicht unbedingt alle Patienten damit erreicht werden können. Bei der Aufforderung zum Mitmachen muss dem Patienten immer die Chance eingeräumt werden, diese auch abzulehnen.

Überwiegend passive Maßnahmen

Unter *physikalisch-therapeutischen Maßnahmen* versteht man in der Regel die Anwendung von Reizen, die bestimmte bewusste oder auch unbewusste physiologische Reaktionen hervorrufen, mit denen sowohl kurzfristige Reaktionen als auch Regulationsvorgänge und Adaptationsprozesse ausgelöst werden können [9].

Von den überwiegend passiven Verfahren kommen insbesondere folgende in Betracht:

- Klassische Massage
- Kolonmassage
- Bindegewebsmassage/Reflexzonenmassage
- Fango
- Manuelle Lymphdrainage

Kinästhetik in der Krankenpflege

Die Kinästhetik stellt ein systematisches Programm zum Erlernen körper- und handlungsbezogener Aspekte der Interaktion zwischen Helfenden und Unterstützten dar. Das Augenmerk liegt auf einer bestimmten, erlernbaren Methode „guten Berührens“ und „guten Bewegens“, wodurch die Pflege erleichtert und die Berührungs- und Bewegungsqualität im Umgang mit den Patienten verbessert wird [4].

Dekubitus

Längere Druckbelastung (mehr als zwei Stunden) führt zu einer ischämischen Nekrose des betroffenen Hautbezirkes.

Druckgefährdete Körperstellen:

Rückenlage: Steißbein, Kreuzbein, Schulterblatt, Dornfortsätze, Hinterkopf, Ferse, Ellenbogen

Bauchlage: Stirn, Spinae iliaca anteriores superiores, vorderer Thorax, Schienbein, Kniescheiben, Zehen, Schultergelenk

90°-Seitenlage: Seitlicher Kopfbereich, seitlicher Thorax, Beckenkamm, Kniegelenkseiten, Wadenbein, Trochanter major (besonders gefährdet durch erhöhten Auflagedruck), äußerer Fußknöchel

Dekubitusprophylaxe

Allgemeine Maßnahmen

- Erkennung von Risikopatienten
- Sorgfältige Hautpflege
- Vermeidung von Hautmazerationen bei Harn- und Stuhlinkontinenz

Druckentlastung gefährdeter Hautstellen

- Regelmäßiges Umlagern: Bei sichtbarer Gefährdung (Hautrötung) regelmäßiges zweibis dreistündliches Umlagern
- 30°-Schräglagerung ist der reinen Seitlage wegen Gefährdung der Trochanteren vorzuziehen
- Mobilisierung solange wie möglich bei gefährdeten Patienten

Tabelle 5. Erweiterte Norton-Scala [1].

Kooperationsbereitschaft/ Motivation	voll	4	wenig	3	teilweise	2	keine	1
Alter	< 10	4	< 30	3	< 60	2	> 60	1
Hautzustand	normal	4	schuppig-trocken	3	feucht	2	Allergie/ Risse	1
Zusatz- erkrankungen	keine	4	Fieber, Diabetes, Anämie	3	Kachexie, Adipositas	2	Koma, Lähmung	1
Körperlicher Zustand	gut	4	leidlich	3	schlecht	2	sehr schlecht	1
Geistiger Zustand	klar	4	apathisch- teilnahmslos	3	verwirrt	2	stupurös	1
Aktivität	geht ohne Hilfe	4	geht mit Hilfe	3	rollstuhl- bedürftig	2	bettlägerig	1
Beweglichkeit	voll	4	kaum eingeschränkt	3	sehr eingeschränkt	2	voll eingeschränkt	1
Inkontinenz	keine	4	manchmal	3	meistens, Urin	2	Urin und Stuhl	1
Dekubitusgefahr besteht bei 25 Punkten und weniger								

Lagerung

- Falten- und krümfelfreie Unterlage
- Umlagerungsplan am Patientenbett (Nachtisch) zur Dokumentation der Umlagerung
- Große Druckverteilung anstreben: Freilagern der Ferse durch Kissen unter dem ganzen Bein
- Lagerungsbeispiele:
Prophylaxe: Rückenlage → 30°-Lage links → eventuell Bauchlage → 30°-Lage rechts → Rückenlage usw.
Fersendekubitus: Umlagerung wie bei Prophylaxe
Sakraldekubitus: 30°-Lage links → 30°-Lage rechts → eventuell Bauchlage
Trochanterdekubitus rechts: Rückenlage → 30°-Lage links → eventuell Bauchlage
- Hautpflege:
Haut trocken halten. Waschen mit alkalifreier Seife (nicht zu häufig). Keine Fettsalben verwenden, besser sind W/O Emulsionen (z. B. Nachtcremes).

Verwendung spezieller Matratzen, Kissen

- Quadermatratzen, Wechseldruckmatratzen, superweiche Schaumstoffmatratzen
- Lagerung immobiler Patienten durch flaches tellerartiges Ausschneiden eines Loches, damit ein bestehender Defekt oder gefährdeter Hautbereich von Druck entlastet wird
- Gelkissen: Positionierung unter gefährdeten Hautstellen
- Beim Sitzen, z. B. im Rollstuhl: Verwendung weicher Schaumstoffkissen

Spezialbetten

Luftkissenbetten: Bei Patienten, die nicht regelmäßig gelagert werden können.

Selbstständigkeit

Die Einbeziehung der Angehörigen in das Behandlungsteam ist einer der wesentlichen Grundsätze der Arbeit in der Rehabilitation und Palliativmedizin. Dies wird dem ganzheitlichen Behandlungsansatz am ehesten gerecht und er-

möglicht eine optimale Effizienz der therapeutische Maßnahmen und damit der Lebensqualität des Patienten.

Das Therapieangebot sollte jederzeit unauffällig reduzierbar sein. Sinn ist, auch dem Schwerstkranken noch die Aktivitäten zu belassen oder wieder zu ermöglichen, die er selbst noch ausüben kann und möchte, bzw. ihn zu motivieren, ohne ihn zu überfordern. Der Patient entscheidet jeden Tag neu für sich allein. Dies trägt zum Erhalt seiner persönlichen Würde bei.

Dysphagie

Definition

Störung des Schluckaktes unterschiedlicher Lokalisation:

- Oropharyngeale Dysphagie mit Schluckbeschwerden zu Beginn des Schluckaktes
- Ösophageale Dysphagie mit Passagehindernis für feste und flüssige Nahrung

Klinik

- Pseudohypersalivation
- Schwierigkeiten zu Beginn des Schluckaktes
- Nasale Regurgitation
- Würgereiz und Erbrechen
- Hustenattacken während des Essens
- Gefühl des Steckenbleibens von Nahrungsresten
- Druckgefühl oder Schmerzen hinter dem Brustbein oder im Oberbauch

Ursachen

- Zentrale Koordinationsstörung
- Hirnnervenbeteiligung
- Mundtrockenheit (z. B. unter Medikation mit anticholinergem Komponente)

Therapie

- Ausgleich pharyngealer Defizite durch Haltingsänderung von Rumpf und Kopf (z. B. Aufsetzen zum Essen, Kopf leicht nach vorne gebeugt halten), adäquate Positionierung der Nahrung (z. B. Trinken mit Strohhalm, Essen auf das hintere Zungendrittel legen) und Wahl der geeigneten Konsistenz (feuchte, breiige Kost besser als flüssige Kost)
- Prävention der Aspiration
- Anlage einer PEG bei irreversibler Dysphagie (nach ausführlicher Aufklärung des Patienten)
- Transnasale Magensonde (nicht länger als drei Monate) bei zu erwartender Besserung der Dysphagie
- Medikamentöse Therapie
- Optimierung der Therapie der Primärerkrankung (z. B. Steroide)
- Bei Mundtrockenheit Absetzen von auslösenden Medikamenten, Mundpflege, breiige-flüssige Kost
- Bei Hypersalivation Gabe von Anticholinergika (z. B. Saroten® 10 mg)
- Nach Ausschluss eines Passagehindernisses Prokinetika (z. B. Paspertin 4 × 10 mg oder Motilium® 3 × 20 mg), eventuell zusammen mit Sekretolytika (z. B. Ambroxol® 3 × 30 mg)
- Bei Soor Antimykotika

Operatives Vorgehen (in Abwägung der Prognose)

- Dekomprimierung bei Hirndruck/Myelonenkompression
- Fusionen und Rekonstruktionen von Wirbelkörpern bei Metastasen, Strahlenschäden

Pflegerische Aspekte

- Zuführen einer hochkalorischen Nahrung oral (eventuell parenteral)
- Überwachen des Flüssigkeitshaushaltes

Depression und Angst

Definition

In aller Regel handelt es sich um reaktiv-depressive Syndrome, Angst ist dabei ein häufiges Symptom. Nur als Syndrom definierbar, setzt sich aus psychischen, psychomotorischen und somatischen Symptomen zusammen. Lebenszeitrisiko ist bei Frauen 20–26 %, bei Männern 8–12 %; bei schweren somatischen Erkrankungen liegt es höher.

Ursachen

Neben der Auseinandersetzung mit der Erkrankung spielen die soziale Situation, die prämorbid Persönlichkeit, genetische Faktoren sowie auch die Begleitmedikation eine Rolle (z. B. Kortison, Interferon). Daneben kann es zu ängstlich-agitierten Syndromen auch im Rahmen einer beginnenden Gasaustauschstörung oder endokriner/metabolischer Störungen (Hypothyreose) kommen. Weitere wichtige Faktoren sind Schmerzen und körperliche Behinderung.

Therapie

Grundsätzlich müssen auslösende Faktoren beseitigt werden, z. B. durch adäquate Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema; Verbesserung der Orientierung etc. Des Weiteren kann eine supportive Gesprächstherapie nützlich sein. Ansonsten gelten die Regeln wie in der Behandlung der Depression. Nach den vorliegenden Metastudien sprechen etwa 50 % der Patienten mit einer Depression auf eine antidepressive Medikation innerhalb von 4–8 Wochen an, ein Drittel mehr als auf Placebo. In den Metaanalysen zeigten Amitriptylin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertalin eine vergleichbare Wirkung. Grundsätzlich sinnvoll kann in der Initialphase auch die Kombination mit einem Tranquilizer (z. B. Clobazam 10–20 mg täglich, Lorazepam 1–4 mg täglich) sein. Grundsätzlich sollte vorsichtig und langsam einschleichend dosiert werden, da von einer erhöhten Empfindlichkeit auszugehen ist.

Besonderheiten der Sterbephase

Steroide

Die meisten Patienten mit Hirntumoren nehmen zur Symptomkontrolle über längere Zeit Steroide ein. Bei zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes stellt sich für manche Patienten die Frage, ob sie Steroide weiter einnehmen sollen. Diese Entscheidung muss gemeinsam im Gespräch geklärt werden. Eventuell ist eine schrittweise Reduktion dem abrupten Absetzen vorzuziehen, damit die Patienten noch einmal ihre Meinung ändern können. Wenn Patienten nicht mehr schlucken können, ist zu erwägen, ob die Verschlechterung eine erneute Steroiderhöhung notwendig macht oder ob sich die Terminalphase abzeichnet, in der die Steroide ganz abgesetzt werden, um das Sterben nicht unnötig hinauszuzögern. Dann ist vermehrt auf die Kontrolle von Symptomen mit Analgetika, Antiemetika und Sedativa zu achten.

Medikamente in der Terminalphase

Die Symptomkontrolle ist auch in der Terminalphase fortzuführen. Erfahrungsgemäß sind folgende Medikamente für die Symptomkontrolle ausreichend. Da die Patienten in der Sterbephase Medikamente meist nicht mehr oral einnehmen können, hat sich neben der intravenösen besonders auch die subkutane Gabe von Medikamenten bewährt. Dazu wird eine Butterfly-Nadel subkutan gelegt und mit einem durchsichtigen Pflaster (z. B. Tegaderm®) verklebt. So kann die Einstichstelle täglich auf Hautreaktionen, Einblutungen oder Verhärtungen kontrolliert werden. Normalerweise kann eine Subkutannadel mehrere Tage liegen bleiben. So wird dem Patienten unnötiges und wiederholtes Stechen erspart. Der Vorteil der Subkutangabe liegt in der einfachen Handhabung besonders auch im ambulanten Bereich. Medikamente können entweder als Bolus verabreicht werden (meist vierstündlich, abhängig von der Wirkdauer der Medikamente) oder kontinuierlich mithilfe einer Spritzenpumpe (Tabelle 6).

Tabelle 8. Medikamente in der Sterbephase.

Medikament	Einzel-dosis	Dosis für kontinuierliche subkutane Gabe	Indikation	Bemerkung
Metamizol (Novalgin®)	1000 mg	5000 mg/24 Std.	Schmerzen	Sinnvoll in Kombination mit Morphin
Morphin	2,5–10 mg s. c./i. v.	> 10 mg/24 Std.	Schmerzen	Dosis abhängig von der vorausgegangenen Morphindosis
Metoclopramid (Paspertin®)	10–20 mg s. c./i. v.	40–80 mg/24 Std.	Übelkeit, Erbrechen	
Midazolam (Dormicum®)	2,5–10 mg s. c./i. v.	10–30 mg/24 Std. (selten bis 60 mg)	Sedierung, Krampfanfälle	
Butylscopolamin (Buscopan®)	20–40 mg s. c.	40–60 mg/24 Std.	Rasselatmung	Frühzeitiger Beginn

Flüssigkeit in der Sterbephase

Häufig wird Patienten in der Sterbephase noch automatisch parenterale Flüssigkeit gegeben und dabei übersehen, dass Symptome, wie Rasselatmung, Kopfschmerzen, Ödembildung und Erbrechen, eher verstärkt werden. Deshalb ist die Gabe von Flüssigkeit bei sterbenden Patienten immer zu hinterfragen und im Zweifelsfall eher zu reduzieren. Hauptindikation für eine Flüssigkeitsgabe ist das Durstgefühl (Vorsicht, dieses verschwindet auch mit Flüssigkeitsgabe häufig nicht, da das eigentliche Problem Mundtrockenheit, hervorgerufen durch Medikamente, ist). Wichtig ist hier besonders gute und regelmäßige Mundpflege.

Betreuung der Angehörigen

Bei guter Symptomkontrolle ist die Betreuung des Patienten in der Sterbephase meist kein Problem. Dafür tritt die Betreuung der Angehörigen deutlich in den Vordergrund. Die Sterbephase kann noch einmal eine wichtige Zeit des Abschiednehmens sein, die aber auch mit viel Unsicherheit verbunden ist. Die Erklärung von Symptomen und dessen, was zu erwarten ist, bietet Sicherheit und reduziert Ängste. Zur Sprache kommen sollten eine Veränderung der Atmung mit möglichen Atempausen als normale Ent-

wicklung in der Sterbephase und die Versicherung, dass Sterben nicht mit mehr Schmerzen verbunden ist, sondern dass es vielmehr ein ruhiges Einschlafen ist.

Gründe für einen nicht-friedvollen Tod

- Unkontrollierte Symptome: Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfälle, Rasselatmung, Angst
- Ungeklärte psychosoziale Probleme

Möglichkeiten der Versorgung im Münchner Raum

Palliativstation der 4. Med. Abteilung
Krankenhaus Harlaching
Sanatoriumsplatz 2
81545 München
Tel.: 089 6210-2849
Fax: 089 6210-2851

Palliativstation Johannes von Gott am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Romanstraße 93
80639 München
Tel.: 089 1797-2030
Fax: 089 1797-2908

Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
Tel.: 089 7095-4930 oder -0 (Funk 2737)
Fax: 089 7095-4939

Christophorus Hospiz Verein
Effnerstr.93
81925 München
Tel.: 089 130787-0
Fax: 089 130787-13

Hier können auch weitere Adressen, z. B. von Hospiz-Vereinen im Münchner Umland erfragt werden:

BRK Bayer. Rotes Kreuz
Psychosoziale Krebsnachsorge
Seitzstr. 8
80538 München
Tel.: 089 2373-276
Telefonische Sprechzeiten:
Mo–Do 8:30 – 9:30 Uhr, Do 13:00 – 14:00 Uhr
Psychosoziale Beratung für Betroffene und Angehörige, sozialrechtliche Beratung, Selbsterfahrungsgruppen für Betroffene, Entspannungsverfahren, Krisenintervention

Gesellschaft für biologische Krebsabwehr
Pestalozzistr. 40b
80469 München
Tel.: 089 268690
Telefonische Sprechzeiten:
Di und Do 9:00 – 12:00 Uhr
Einzelberatung über begleitende biologische Krebsbehandlung für Betroffene und Angehörige

Frauentherapiezentrum München
Güllstr. 3
80336 München
Tel.: 089 7252550, 7258829
Telefonische Sprechzeiten:
Mo–Do 10:00 – 13:00 Uhr und 15:00 – 17:00 Uhr
Psychosoziale Selbsthilfegruppen, Beratung und Krisenintervention für betroffene Frauen, Verfahren zur Krankheits- und Stressbewältigung

Evangelisches Beratungszentrum
Ehe-, Familien- und Lebensberatung
Landwehrstr. 15/11 Rückg.
80336 München
Tel.: 089 59048-120
Psychologische Beratung für Betroffene und Partner, Vermittlung zu pastoralpsychologischer Beratung

Bayerische Krebsgesellschaft e.V.
Maistr. 12/11 Rückg.
80337 München
Tel.: 089 531175
Telefonische Sprechzeiten:
Mo–Do 8:30 – 16:00 Uhr und Fr 8:30 – 12:00 Uhr

Psychologische und sozialrechtliche Beratung für Betroffene und Angehörige, Selbsthilfegruppen, Selbsterfahrungsgruppen, Gymnastikgruppen für brustoperierte Frauen, Ernährungsberatung, Entspannungsgruppen, Gruppen-, Einzel-, Paar- und Familientherapie

Psycho-Somatische Initiative im Zentrum für Individual- und Sozialtherapie (ZIST e.V.)
Richard-Wagner-Str. 9
80333 München
Tel.: 089 526463
Telefonische Sprechzeiten:
Di und Do 9:00 – 10:00 Uhr und
Mi 14:00 – 17:00 Uhr
Krisenintervention, psychologische Beratung für Betroffene und Angehörige, Selbsterfahrungsgruppen, Visualisierungsgruppen nach der Simonton-Methode, sozialrechtliche Beratung, Informationsabende zu Themen aus der psychosomatischen Therapie

Die meisten der oben aufgeführten Beratungsstellen führen die Beratungen kostenlos durch. Darüber hinaus gibt es in München onkologisch ausgerichtete psychotherapeutische Praxen.

Literatur

- 1 Bienstein C (1987) Dekubitus. In: Krankenpflege aktuell 41: 84
- 2 Borasio GD, Sloan R, Pongratz DE (1998) Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 160 (Suppl. 1): 127–133

- 3 Buckman R (1996) *How to Break Bad News*. London, Papermac
- 4 Citron I (1998) *Kinästhetisch Handeln in der Pflege*. Thieme, Stuttgart
- 5 Gray RC (1993) *Physiotherapy*. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (eds) *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, pp 530–535
- 6 Maguire P, Fairburn S, Fletcher C (1986) Consultation skills of young doctors. *Brit Med J* 292: 1573–1578
- 7 Peterson in [11]
- 8 Raischl J, Borasio GD, Hisch B, Heßdorfer K (2000) *Patientenverfügung für Schwerkranke, Vorsorgevollmacht und Betreuungsverfügung: Leitfaden für Ärzte und andere Fachleute*. Christophorus Hospiz Verein, München
- 9 Schmidt KL, Ott VR (1995) *Aufgaben und Wirkungsprinzipien der Physikalischen Medizin in Prävention, Therapie und Rehabilitation*. In: Schmidt KL, Drexel H, Jochheim KA (eds) *Lehrbuch der Physikalischen Medizin und Rehabilitation*. Fischer, Stuttgart, p 36
- 10 Schüle K, Nieland P (1997) *Bewegungstherapie und physikalische Therapie in der Palliativmedizin*. In: Aulbert E, Zech D (eds) *Lehrbuch der Palliativmedizin*. Schattauer, Stuttgart, pp 899–906
- 11 Voltz R, Borasio GD (1997) Palliative therapy in the terminal stage of neurologic disease. *J Neurol* 244 (Suppl. 4): 2–10
- 12 Werner GT, Klimczyk K, Rude J (1997) *Checkliste Physikalische und Rehabilitative Medizin*. Thieme, Stuttgart, pp 273–274
- 13 Yoshioka H (1994) Rehabilitation for the terminal cancer patient. *Am J Phys Med Rehabil* 73: 199–206

Laufende Studien

Laufende Studien

R. Goldbrunner

Abgeschlossene Studien

Die in der letzten Auflage beschriebenen Studien „Prospektiv-randomisierte Studie zur fluoreszenz-gestützten Resektion maligner Gliome mit 5-Aminolaevulinsäure“ und „Mikrochirurgie und Radiotherapie vs. GammaKnife-Radiochirurgie in der Behandlung singulärer zerebraler Metastasen mit einem Durchmesser von ≤ 3 cm“ sind mittlerweile erfolgreich abgeschlossen.

Die Studie zur fluoreszenzgestützten Resektion maligner Gliome mit 5-ALA ergab, dass bei fluoreszenzgestützten Operationen unter Verwendung von 5-ALA in 65 % der Fälle eine vollständige Entfernung der Kontrastmittelaufnehmenden Anteile des Tumors in der T1-gewichteten MRT gelang, während dies nur bei 36 % der Patienten in der Kontrollgruppe der Fall war. Der Anteil an Patienten mit progressionsfreiem Überleben nach sechs Monaten war in der 5-ALA-Gruppe mit 41 % auch annähernd doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (21 %). Diese Studie ergab den weltweit ersten Nachweis im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie (Evidenzklasse II), dass eine „vollständige“ Resektion einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der operierten Patienten hat [1].

Bei dem Vergleich Mikrochirurgie und Radiotherapie vs. GammaKnife-Radiochirurgie bei der Behandlung singulärer Hirnmetastasen ergab sich kein signifikanter Unterschied bei der Prognose beider Behandlungsgruppen. Auch das Nebenwirkungsspektrum war sehr ähnlich, sodass keine eindeutige Über- bzw. Unterlegenheit

einer der beiden Therapiekonzepte daraus abgeleitet werden kann.

Neue Studien

Indikation: Neu diagnostiziertes malignes Gliom

- Postoperative intraläsionale Radioimmuntherapie mittels eines subkutanen Reservoirs bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen oder Glioblastomen

Prinzip

Gerichtete Bestrahlung der Tumorzellen durch Koppelung eines Strahlers an einen Gliom-spezifischen Antikörper

Durchführung

Implantation eines Ommaya-Reservoirs in Resektionshöhle nach Resektion des Tumors, Dichtepfung (kein Kontakt Liquorraum), Injektion von ^{131}I od-Tenascin-AK/ ^{188}R henium-Tenascin-AK

Einschlusskriterien

- Vorliegen eines malignen Glioms
- Subtotale Resektion des Tumors
- Nachgewiesene Expression von Tenascin C durch Tumorzellen
- Karnofsky-Index ≥ 70
- Lebensalter 18–75 Jahre
- Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach Aufklärung

Ausschlusskriterien

- Verbindung von Resektionshöhle und Liquorraum (Dichtigkeitsprüfung)
- Niereninsuffizienz: Kreatinin > 2,0 mg/dl
- Leberinsuffizienz: Bilirubin > 3 mg/dl, γ -GT > 100 U/l
- Andere Malignome (außer Basaliome)
- Schwangerschaft, Stillzeit bzw. keine ausreichend sichere Kontrazeption

Ansprechpartner

Dr. W. Rachinger, Neurochirurgische Klinik der LMU München

PD Dr. R. Goldbrunner, Neurochirurgische Klinik der LMU München

Prof. Dr. Ch. Lumenta, Neurochirurgische Klinik des Klinikums Bogenhausen

- Phase-III-Studie einer Radiochemotherapie mit Temodal und adjuvanter Nimotuzumab (Theraloc®)-Therapie vs. Standard-Radiochemotherapie mit Temodal bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (OSAG 101)

Fragestellung

Klinische Wirksamkeit eines Antikörpers gegen EGF-R (Nimotuzumab) als Zusatztherapie zur Standard-Radiochemotherapie mit Temodal

Design

Multizentrisch, randomisiert, Phase III

Einschlusskriterien

- Vorliegen eines histologisch bestätigten Glioblastoma multiforme (OP oder Biopsie)
- Karnofsky-Index \geq 70
- Lebensalter 18–70 Jahre
- Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach Aufklärung

Ausschlusskriterien

- Frühere Chemotherapie oder experimentelle Therapie
- Andere Malignome (außer Basaliome)

- Bekannte Kontraindikationen gegen Antikörpertherapie
- Schwangerschaft, Stillzeit bzw. keine ausreichend sichere Kontrazeption

Ansprechpartner

PD Dr. R. Goldbrunner, Neurochirurgische Klinik der LMU München

- Temozolomid (one week on/one week off) vs. Strahlentherapie in der Primärtherapie anaplastischer Astrozytome und Glioblastome bei älteren Patienten: eine randomisierte Phase-III-Studie (Methusalem, NOA-8)

Fragestellung

Wirksamkeit der Temodal-Chemotherapie nach einem intensivierten Schema im Vergleich zur Strahlentherapie bei Patienten über 65 Jahren

Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes supratentorielles anaplastisches Astrozytom oder Glioblastom
- Alter > 65 Jahre
- Karnofsky-Index > 60
- Neutrophile Granulozytenzahl > 1500/ μ l
- Thrombozytenzahl > 100 000/ μ l
- Hämoglobin > 10 g/dl
- Kreatinin im Serum < 1,5-fach der oberen Normgrenze des Labors
- GOT oder GPT < 3-fach der oberen Normgrenze des Labors
- Alkalische Phosphatase < 3-fach der oberen Normgrenze des Labors
- Keine frühere systemische Chemotherapie
- Keine frühere Strahlentherapie des Gehirns
- Schriftliches Einverständnis eines einwilligungsfähigen Patienten
- Kernspintomographie (oder Computertomographie) des Gehirns ohne und mit Kontrastmittel, möglichst innerhalb von 72 Stunden nach Operation

Ausschlusskriterien

- Bekannte schwerwiegende internistische oder neurologische Erkrankung mit schlechter Prognose, wie z. B. schwere koronare Herz-

krankheit, schwere diabetische Folgeerkrankungen, Immundefekt, schwerwiegendes Residuum eines Schlaganfalls, schwere demenzielle Erkrankung

- Bekannte HIV-Infektion
- Zweitmalignom, das Strahlentherapie oder Chemotherapie erfordert (gegebenenfalls Rücksprache mit der Studienleitung)
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Temozolomid
- Gleichzeitige Teilnahme an anderen Therapiestudien

Ansprechpartner

Prof. Dr. Ch. Lumenta, Neurochirurgische Klinik des Klinikums Bogenhausen

Dr. F. Ringel, Neurochirurgische Klinik der TU München

PD Dr. R. Goldbrunner, Neurochirurgische Klinik der LMU München

Indikation: Rezidiv eines malignen Glioms

- Postoperative intraläsionale Radioimmuntherapie mittels eines subkutanen Reservoirs bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen oder Glioblastomen

Prinzip

Gerichtete Bestrahlung durch Koppelung an AK

Durchführung

Implantation eines Ommaya-Reservoirs in Resektionshöhle nach Resektion des Tumors, Dichteproofung (kein Kontakt Liquorraum), Injektion von ¹³¹Iod-Tenascin-AK/¹⁸⁸Rhenium-Tenascin-AK

Einschlusskriterien

- Vorliegen eines malignen Glioms
- Subtotale Resektion des Tumors
- Nachgewiesene Expression von Tenascin C durch Tumorzellen
- Karnofsky-Index ≥ 70
- Lebensalter 18–75 Jahre

- Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach Aufklärung

Ausschlusskriterien

- Verbindung von Resektionshöhle und Liquorraum (Dichtigkeitsprüfung)
- Niereninsuffizienz: Kreatinin $> 2,0$ mg/dl
- Leberinsuffizienz: Bilirubin > 3 mg/dl, γ -GT > 100 U/l
- Andere Malignome (außer Basaliome)
- Schwangerschaft, Stillzeit bzw. keine ausreichend sichere Kontrazeption

Ansprechpartner

Dr. W. Rachinger, Neurochirurgische Klinik der LMU München

PD Dr. R. Goldbrunner, Neurochirurgische Klinik der LMU München

Prof. Dr. Ch. Lumenta, Neurochirurgische Klinik des Klinikums Bogenhausen

- Klinische Phase-I/II-Prüfung von 5-Aminolävulinsäure als Photosensibilisator zur stereotaktischen, interstitiellen Phototherapie (I-PT) maligner Gliome (Studien-Nr.: MC-ALS.29/GLI)

Prinzip

Laserlichtbestrahlung von Gliomzellen nach Aufnahme von 5-ALA

Durchführung

5-ALA oral (Metabolisierung in den photosensibilisierenden Metaboliten Protoporphyrin IX), stereotaktische Implantation von Lichtleitern, Applikation von Laserlicht für 2–4 Stunden

Design

Bizentrische Phase-I/II-Studie (Großhadern, Düsseldorf)

Einschlusskriterien

- Radiologischer Verdacht (MRT) auf Rezidiv eines malignen Glioms
- Durchmesser des Kontrastmittel-affinen Tumorteils auf allen Standardprojektionen (koronar, sagittal, axial) < 2,5 cm
- Karnofsky-Index ≥ 60
- Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach Aufklärung
- Lebensalter 18–75 Jahre

Ausschlusskriterien

- Indikation zur primär mikrochirurgischen Resektion des Tumors
- Porphyrurie, Überempfindlichkeit gegenüber Porphyrinen
- Niereninsuffizienz: Kreatinin > 2,0 mg/dl
- Leberinsuffizienz: Bilirubin > 3 mg/dl, Quick < 60 %, γ -GT > 100 U/l
- Andere Malignome (außer Basaliome)
- Schwangerschaft, Stillzeit bzw. keine ausreichend sichere Kontrazeption bis zu sechs Wochen nach I-PT-Behandlung

Ansprechpartner

PD Dr. F. W. Kreth, Neurochirurgische Klinik der LMU München

Indikation: Gliomatosis cerebri

- Phase-II-Studie (NOA-5) zur Chemotherapie und Strahlentherapie der Gliomatosis cerebri

Fragestellung

Ansprechen von Patienten mit Gliomatosis cerebri auf eine Chemotherapie mit Procarbazin und CCNU (PC-Schema) und auf eine Bestrahlung im Falle einer Progression

Design

Multizentrische, einarmige, nicht randomisierte Phase-II-Studie

Behandlungsplan

Durchführung von sechs Zyklen PC-Chemotherapie, im Falle einer Progression Bestrahlung

Einschlusskriterien

- MR-tomographischer Nachweis einer Gliomatosis cerebri (mehr als zwei Hirnlappen im T2-gewichteten MRT per continuitatem betroffen)
- Histologischer Nachweis eines astrozytären oder oligodendroglialen Tumors WHO-Grad II oder III
- Karnofsky-Index > 50
- Alter ≥ 18 Jahre
- Lebenserwartung mindestens 2 Monate
- Keine schweren anderweitigen Erkrankungen, insbesondere keine Lebererkrankungen

Ausschlusskriterien

- Vorbehandlung der Gliomatosis cerebri mit Chemo- oder Strahlentherapie
- Allergie auf Procarbazin oder CCNU
- Andere Malignome (außer Basaliome)
- Schwangerschaft, Stillzeit

Ansprechpartner

Dr. T. Birnbaum, Neurologische Klinik der LMU München

PD Dr. R. Goldbrunner, Neurochirurgische Klinik der LMU München

Indikation: Hirnmetastasen

- Operation vs. Operation plus Ganzhirnbestrahlung bei solitären/singulären Hirnmetastasen (NOA-6)

Fragestellung

Profitieren Patienten nach vollständiger operativer Entfernung einer einzelnen Hirnmetastase von einer zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung?

Design

Randomisierte, multizentrische Studie

Behandlungsplan

- A: Keine postoperative Bestrahlung
- B: Postoperative Bestrahlung. Die Bestrahlung muss innerhalb der ersten vier Wochen nach der Tumorexstirpation begonnen werden.

Einschlusskriterien

- Vorliegen nur einer histologisch gesicherten Hirnmetastase eines soliden Tumors, welche durch Operation vollständig reseziert ist
- Präoperative MRT nicht älter als 14 Tage
- MRT-Kontrolle mit Gadolinium innerhalb der ersten 48 Stunden nach OP ohne Resttumornachweis
- Alter 18–75 Jahre
- Karnofsky-Index ≥ 60 (nach Operation)

Ausschlusskriterien

- Multiple intrakranielle Metastasen
- Nicht-resektable Metastasen, z. B. Stammganglien, Hirnstamm

- Vorbehandelte Hirnmetastasen
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Mehrfachtumoren, d. h. Zweitmalignome
- Multimorbidität
- Metallische Fremdkörper, welche eine MRT-Untersuchung nicht gestatten

Ansprechpartner

Prof. Dr. Ch. Lumenta, Klinik für Neurochirurgie, Klinikum Bogenhausen

Dr. F. Ringel, Klinik für Neurochirurgie, TU München

Literatur

- 1 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, ALA-Glioma Study Group (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7: 392–401

Anhang

Autorenverzeichnis

Frau

Dr. med. S. Astner
Radiologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München

Herr

PD Dr. med. C. Auernhammer
Medizinische Klinik II
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Frau

Dr. med. C. Bausewein
Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Dr. med. T. Birnbaum
Neurologische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

PD Dr. med. G. D. Borasio
Interdisziplinärer palliativmedizinischer
Konsiliardienst
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Frau

Dr. med. M. Deckert-Schmitz
Abtl. für Neurologie und Neurophysiologie
Städtisches Krankenhaus München-Harlaching
Sanatoriumsplatz 2
81545 München

Frau

Dr. med. F. Dorn
Abtl. für Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München

Frau

Dr. med. C. Dudel
Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität Regensburg im Bezirksklinikum
Universitätsstraße 84
93053 Regensburg

Herr

Dr. med. B. Feddersen
Neurologische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Dr. med. G. Fesl
Institut für radiolog. Diagnostik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

- Herr
PD Dr. med. R. Goldbrunner
Neurochirurgische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
- Herr
Dr. med. S. Grau
Neurochirurgische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
- Frau
Prof. Dr. med. A. L. Grosu
Klinik für Strahlenheilkunde
Universitätsklinikum Freiburg
Robert-Koch-Straße 3
79106 Freiburg
- Herr
Dr. med. H. Gumprecht
Abtl. für Neurochirurgie
Städtisches Krankenhaus Bogenhausen
Engschalkinger Straße 77
81925 München
- Herr
Prof. Dr. med. J. Herms
Institut für Neuropathologie
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
- Herr
Dr. med. J. Herzog
Klinik u. Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Ziemssenstraße 1
80336 München
- Herr
Dr. med. M. Holtmannspötter
Abtl. für Neuroradiologie,
Radiologische Diagnostik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
- Herr
Prof. Dr. P. Kneschaurek
Abtl. für Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München
- Herr
Prof. Dr. med. E. König
Neurologische Klinik
Kolbermoorerstraße 72
83043 Bad Aibling
- Herr
PD Dr. med. F. W. Kreth
Neurochirurgische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
- Frau
Dr. Dr. med. S. Kreth
Klinik für Anästhesiologie, Kinderchirurgie
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
- Herr
Dipl.-Phys. K. Krimmel
Klinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
- Herr
Dr. med. J. Lemberg
Neurochirurgische Klinik u. Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München
- Frau
Dr. med. J. Linn
Neuroradiologie
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

PD Dr. med. S. Lorenzl
Neurologische Poliklinik, Palliativmedizin
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Prof. Dr. med. Ch. B. Lumenta
Neurochirurgische Klinik
Städtisches Krankenhaus Bogenhausen
Engschalkinger Straße 77
81925 München

Herr

Dr. med. T. E. Mayer
Abteilung für Neuroradiologie
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Prof. Dr. med. B. Meyer
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München

Herr

PD Dr. med. A. Muacevic
Europäisches Cyberknife Zentrum
München-Großhadern
Max-Lebsche-Platz 31
81377 München

Herr

Dr. med. C. Nieder
Department of Internal Medicine – Oncology
Radiation Oncology Unit
Nordlandssykehuset HF
Bodø / Norway

Herr

PD Dr. med. S. Noachtar
Neurologische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Dr. med. M. Paulig
Neurologisches Krankenhaus
Tristanstraße 20
80804 München

Frau

PD Dr. med. A. Peraud
Neurochirurgische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Dr. med. B. Poellinger
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Frau

Dr. med. G. Pöpperl
Klinik für Nuklearmedizin
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Dr. med. M. Prosiegel
Neurologisches Krankenhaus
Tristanstraße 20
80804 München

Herr

Dr. med. W. Rachinger
Neurochirurgische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Dr. med. F. W. Ringel
Neurochirurgische Klinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München

Herr

PD Dr. med. R. Rothörl
Neurochirurgische Klinik
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Straße 22
81675 München

Herr

Dr. med. M. Ruge
Klinik für Stereotaxie und
Funktionelle Neurochirurgie der Univ. Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln

Herr

Prof. Dr. med. L. Schaaf
Arbeitsgruppe Endokrinologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
80804 München

Herr

Dr. med. C. Schankin
Neurologische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Prof. Dr. med. J. Schlegel
Institut für allgemeine Pathologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München

Frau

Dr. med. I. Schmid
von Haunersches Kinderspital
Abteilung pädiatrische Onkologie und
Hämatologie
Lindwurmstraße 4
80377 München

Herr

Dr. med. O. Schnell
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

PD Dr. med. J. Schopohl
Medizinische Klinik
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Ziemssenstraße 1
80336 München

Herr

Dr. med. J. Schröter
Krankenhaus München-Bogenhausen
Abt. für Physikalische Medizin
Engschalkinger Straße 77
81925 München

Herr

Dr. med. K. Seelos
Abtl. für Neuroradiologie
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Dr. med. A. Siefert
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Prof. Dr. med. G. K. Stalla
Arbeitsgruppe Endokrinologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
80804 München

Herr

PD Dr. med. M. Stoffel
Neurochirurgische Klinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München

Herr

Prof. Dr. med. A. Straube
Neurologische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Prof. Dr. med. J. C. Tonn
Neurochirurgische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Univ.-Prof. Dr. med. E. Uhl
Neurochirurgische Abteilung
Landeskrankenhaus Klagenfurt
St. Veither Straße 47
9020 Klagenfurt
Österreich

Frau

Dr. med. M. Wasner
Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Prof. Dr. med. A. Weindl
Abtlg. für Neurologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Möhlstraße 8
81675 München

Herr

PD Dr. med. P. A. Winkler
Neurochirurgische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Dr. med. F. Winkler
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Neurologie
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München

Herr

PD Dr. med. B. Wowra
Europäisches CyberKnife Zentrum
München-Großhadern
Max-Lebsche-Platz 31
81377 München

Frau

Dott. (U.C.S.C.-Rom) A. Wuttge-Hannig
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie
Karlsplatz 3–5
80335 München

Herr

PD Dr. med. S. Zausinger
Neurochirurgische Klinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Herr

Prof. Dr. med. C. Zimmer
Abtl. für Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München

Mitglieder der Projektgruppe Hirntumoren

Herr Prof. Dr. med. H. Angstwurm

Herr Dr. med. C. Auernhammer

Herr Dr. med. I. Bauerfeind

Herr Dr. med. C. Bausewein

Herr Dr. med. A. Beyer

Herr Dr. med. K. Bise

Herr PD Dr. med. G. D. Borasio

Herr Prof. Dr. med. Th. Brandt

Herr Prof. Dr. med. H. Brückmann

Herr Prof. Dr. med. B. Conrad

Frau Dr. med. M. Deckert-Schmitz

Frau Dr. med. C. Dudel

Herr Prof. Dr. med. E. Dühmke

Herr Dr. med. W. Flögel

Herr PD Dr. med. A. M. Frank

Herr Prof. Dr. med. W. Fries

Herr Prof. Dr. med. B. Gänsebacher

Herr Prof. Dr. med. B. Göke

Herr Dr. med. R. Goldbrunner

Herr Prof. Dr. med. G. Goldenberg

Herr Dr. med. S. Grau

Frau PD Dr. med. A. L. Grosu

Herr Dr. med. H. Gumprecht

Herr PD Dr. med. V. Heidecke

Herr Dr. med. B. Heinrich

Herr Dr. med. A. Henkel

Herr Prof. Dr. med. J. Herms

Herr Prof. Dr. med. W. Hiddemann

Herr Prof. Dr. med. D. Hölzel

Herr Dr. med. H. Jaksche

Herr Prof. Dr. med. P. Kneschaurek

Herr Prof. Dr. med. E. Koenig

Herr PD Dr. med. F. W. Kreth

Frau Dr. med. S. Kreth

Herr Dipl. Phys. Dr. K. Krimmel

Herr Dipl. Psych. M. Kühne

Herr Prof. Dr. med. R. Landgraf

Herr Dr. med. J. Lehmborg

Herr Prof. Dr. med. C. B. Lumenta

Herr Dr. med. T. E. Mayer

Herr Dr. med. J. Mehrkens

Herr Prof. Dr. med. B. Meyer

Herr Prof. Dr. med. M. Molls

Herr Dr. med. A. Muacevic

Herr Dr. med. A. Müller

Herr PD Dr. med. S. Noachtar

Herr PD Dr. med. V. Nüssler

Herr Dr. med. M. Paulig

Frau PD Dr. med. A. Peraud

Herr Dr. med. Th. Pfluger

Herr Dr. med. B. Poelliger

Herr Dr. med. M. Prosiegl

Herr Dipl.-Biol. U. Renner

Herr Prof. Dr. med. H.-J. Reulen

Herr Dr. med. F. Ringel

Herr Dr. med. R. Rothörl

Herr Dr. med. M. Ruge

Herr Prof. Dr. med. L. Schaaf

Herr Dr. med. M. Schaffer

Herr Prof. Dr. med. J. Schlegel

Herr Dr. med. B. Schönberger

Herr PD Dr. med. J. Schopohl

Herr Dr. med. J. Schröter

Herr Prof. Dr. med. H.-P. Schwarz

Herr Dr. med. K. Seelos

Herr Dr. med. S. Sehlen

Herr Dr. med. A. Siefert

Herr Prof. Dr. med. G. K. Stalla

Herr PD Dr. med. M. Stoffel

Herr Dr. med. A. Stölzle

Herr Prof. Dr. med. A. Straube

Herr Prof. Dr. med. M. L. Strupp

Herr Prof. Dr. med. J. C. Tonn

Frau Prof. Dr. med. A. E. Trappe

Herr PD Dr. med. E. Uhl

Herr Dr. med. P. Wehle

Herr Prof. Dr. med. A. Weindl

Herr Dr. med. F. X. Weinzierl

Herr PD Dr. med. P. A. Winkler

Herr PD Dr. med. B. Wowra

Frau Dott. A. Wuttge-Hannig (U.C.S.C.-Rom)

Herr Dr. med. W. Ziegler

Stichwortverzeichnis

A			
Ästhesioneuroblastom	9	–, Ifosfamid	58
Akustisch evozierte Potenziale	138	–, Imatinib	58
Alpha-Fetoprotein (AFP)	127	–, intrathekale	152
Ambulante Pflege	190	–, lokale	63
5-Aminolävulinsäure (5-ALA)	42, 62, 94	–, Methotrexat	58
Anschlussheilbehandlung	184	–, Nitrosoharnstoffe	58
Antiepileptika	75	–, Platinderivate	58
Aphasie	194	–, Procarbazin	58
Astrozytom	2, 86, 87, 102, 103, 164	–, Temozolomid	5, 59
–, anaplastisches	2, 4, 96, 102	–, Thiotepa	59
–, anaplastisches pilozytisches	6	–, Topotecan	59
–, diffuses	2, 4, 90	Chondrosarkom	169
–, fibrilläres	4	Chorionkarzinom	125
–, gemistozytisches	4	Chordom	169
–, pilozytisches	2, 5, 87, 102, 103	Chromosomenverluste, -1p/-19q	7, 57, 97
–, protoplasmatisches	4	Computertomographie (CT)	42
–, Riesenzell-, subependymales	2, 6	–, intraoperative	42
Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor	11	Convection enhanced delivery (CED)	60, 97
		CyberKnife	51, 52, 53, 142, 170
B		D	
Barthel-Index	176	Dekubitus	195
–, erweiterter	176	–, -prophylaxe	195
BCNU-Polymer-wafer	60	Dermoide	115
Berufsunfähigkeitsrente	189	Diffusion weighted imaging	18
Beta-HCG	127	Digitally reconstructed radiograph (DRR)	53
Blut-Hirn-Schranke	57	Dopaminagonisten	117
BOLD-Effekt	20	DTI fibertracking	95
Brachytherapie	51, 89	Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNET)	9, 104
–, interstitielle	89		
C		E	
Chemical-Shift-Imaging (CSI)	23	EEG-Diagnostik	43
Chemotherapie	63, 96, 106, 152	–, invasive	43
–, Cytosinarabinosid	58	EGFR-Amplifikation	5
–, Doxorubicin	58	Embolisation	134
–, Etoposid	58	Embryonalkarzinom	125

Endodermalsinus-Tumor	125	Hyperventilation	68
EORTC QLQ	79	Hypofraktionierung	96
Ependymom	7, 46, 87, 103, 163	Hypophysenadenom	15, 114, 115
–, anaplastisches	8	–, ACHT-produzierendes	119
Epidermoid	115, 140	Hypophysenkarzinom	114
Epilepsitherapie	69	I	
–, akute Behandlung	69	Initial-Aufklärung	186
–, Antiepileptika, Absetzen	75	Intracranial pressure (ICP)	65
–, Antiepileptika, perioperative	75	¹²⁵ Iod	54
–, chronische Behandlung	69	¹³¹ Iod	54
Erwerbsunfähigkeitsrente	189	K	
F		Karnofsky-Index	55, 79, 96, 176
FDG-PET	30	Keimzelltumoren	15, 102, 128
FET-PET	31	–, sezernierende	128
Fluoreszenzgestützte Resektion	42	Kombinationstherapie Operation und Radiochirurgie	143
Freiburger ZNS-NHL-Studie	157	Konventionelle Angiographie (DSA)	44
Frührehabilitation	183	Kopfschmerzen	191
G		Kraniopharyngeom	15, 105, 115, 122
G-PCNSL-SG1	156	Krankengeld	189
GammaKniife	52, 53, 142	⁶⁴ Kupfer	54
Gangliogliom	8, 104	L	
Gangliozytom	8	Lebensqualität	77
–, dysplastisches zerebelläres	104	Leukenzephalopathie	46
Ganzhirnbestrahlung	147	Linearbeschleuniger	52
Germinom	46, 104, 125, 126	LOH 1p/19q	88
Glasgow-Coma-Scale	67	Lokale Chemotherapie	63
Glasgow-Outcome-Scale	176	Lymphom	155
Glioblastom	2, 4, 93	M	
–, Riesenzell-	4	Magnetenzephalographie (MEG)	20
Glioblastoma multiforme	102	Magnetresonanztomographie (MRT)	42, 95
Gliom	30, 86, 92	–, CISS-3D-MRT	43
–, anaplastisches	86, 93	–, funktionelle (fMRT, fMRI)	19, 20, 43, 95
–, höhergradiges	92	–, intraoperative	42, 95
–, niedergradiges	30	–, MR-Diffusionsmessung	18
–, niedermalignes	86	–, MR-Spektroskopie	23
Gliomatosis cerebri	92, 99	Maligner peripherer Nervenscheiden-Tumor	12
Gliosarkom	4	Medulloblastom	10, 46, 102, 104
Glomustumor	140	–, desmoplastisches	10
Granularzell-Tumor der Neurohypophyse	15	Meningeale Tumoren	13
H		Meningeom	130, 139, 163
Hämangioblastom	14, 164	–, anaplastisches	13
Hämangioperizytom	14, 133	–, zytostatische Therapie	135
Hirndruck	65, 191	Meningeomatose	135
Hirnmetastasen	146	Meningeosis carcinomatosa	151
Hirnödem	66	MET-HIT 2000 AB 4	109
–, vasogenes	66	Metastasen	15
HIT-2000	107		
HIT-SKK-92-Studie	109		

Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)	5	Pineoblastom	125, 129
–, -Promotor	3	Pineozytom	10, 125, 129
–, Methylierungsstatus	96	Plexuspapillom	8, 104
Mikrochirurgie	105, 149	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	20, 29, 44, 46
Multileafkollimator	53	–, -gestützte stereotaktische Biopsie	39
Missbildungstumoren	164	–, FDG-PET	30
Mixed-cell-Tumoren	125	–, FET-PET	31
Molekularbiologische Marker	37	–, FET-PET-Untersuchungen, dynamische	31
Monitoring	41, 166	–, MET-PET	32
–, intraoperatives	41, 166	–, mit Aminosäure-Tracern	30
MR-Diffusionsmessung	18	Primitiv neuroektodermaler Tumor	10
MR-Spektroskopie	23	Prolaktinom	114, 116
–, Chemical-Shift-Imaging (CSI)	23	Protoporphyrin IX	62
–, Single-Voxel-Spektroskopie (SVS)	23	Psychosyndrom	192
N			
Neurinom	12, 137, 163	R	
Neuroblastom	10	Radiochemotherapie	3, 95
Neuroendoskopie	41	Radiochirurgie	50, 51, 134, 142, 148, 170
Neurofibrom	12	–, Einzelfraktion	51
Neurofibromatose Typ 1	5	–, interstitielle	51, 53, 105
Neuronale Plastizität	176	–, spinale	170
Neuronale Tumoren	104	Radioimmuntherapie	54, 61
Neuronavigation	40	–, ^{186/188} Rhenium	54
O			
O6-methylguanine-DNA-Methyltransferase (MGMT)	57	–, Tenascin C	54, 61
Olfaktoriusneuroblastom	9	Radionekrosen	33, 46
Olfaktoriusneuroepitheliom	9	Radiotherapie	49, 89, 106, 134, 143, 168
Oligoastrozytom	7, 96	–, konventionell fraktioniert	168
–, anaplastisches	7	–, stereotaktische	52
Oligodendrogliom	86, 87, 103	Rebound-Phänomen	68
–, anaplastisches	6, 93, 96	Rehabilitation	174, 179, 189
–, WHO-Grad II	6	–, Frührehabilitation	183
Ommaya-Reservoir	54	–, motorische	179
–, Rickham-Katheter	152	Riesenzell-Glioblastom	4
Operationsmikroskop	40	Riesenzellastrozytom, subependymales	2, 6
Osmotherapeutika	67	S	
P			
Paragangliom	163	Schluckstörungen	182
Parinaud-Syndrom	126	Schwannom	12
Patientenverfügung	187	–, Faszialis-	139
Perfusionsmessung	21	–, melanotisches	12
–, regionaler zerebraler Blutfluss (rCBF)	22	–, plexiformes	12
Perineuriom	12	–, zelluläres	12
Pflege	190	Schwerbehindertenausweis	189
Pflegeversicherung	190	Single-Photonen-Emissions-Computer-tomographie (SPECT)	20, 29, 46
Photodynamische Therapie (PDT)	62, 97	Single-Voxel-Spektroskopie (SVS)	23
–, interstitielle	61, 62	SIOP CNS GCT 96	110
		SIOP-Low Grade Glioma Study 2004	107
		Spinale Tumoren	160
		Sprachdiskriminationstest	138

Sprachmonitoring	41	U	
Sprechapraxie	194	Ultraschall	95
Stereotaktische Biopsie	105, 127	–, -aspirator	40
Stereotaktische Radiotherapie	52	–, intraoperativer	95
Stereotaktische Serienbiopsie	36, 39, 156	V	
Stereotaktische Strahlentherapie	143	Ventrikeldrainage, externe	67
Stereotaxie	52	Vincristin	59
Stereotaxieplanung	32	Von-Hippel-Lindau-Erkrankung	14
Steroidnebenwirkungen	192	W	
Subependymom	8	Wachstumshormon-produzierendes Adenom	118
Subkortikale Demenz	47	WADA-Test	21
Supratentorielle PNET	104	WHO-Klassifikation	2
T		X	
TD _{5/5}	47, 48	Xanthoastrozytom, pleomorphes	2, 6, 87
Tenascin C	54, 61	Y	
Teratin	126	⁹⁰ Yttrium	54
Teratom	104, 125	Z	
–, reifes	125	Zentrales Neurozytom	104
–, unreifes	125	ZNS-Lymphom, primäres	14, 155
Tinnitus	137	–, B-Zell-Lymphom	14
Tonaudiogramm	138	–, T-Zell-Lymphom	14
TP53-Mutationen	6	Zytotoxisches Hirnödem	66
Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	20		
Tumor-assoziiertes Kopfschmerz	64		