

Neurochirurgische Konzepte bei primären Hirntumoren

Behandlungsgrundsätze bei Gliomen

Der einzige primäre Hirntumor, der mit einer Operation geheilt werden kann, ist das pilozytische Astrozytom WHO-Grad I. Die Behandlung der übrigen malignen Gliome WHO-Grad II bis IV ist rein palliativ. Die Chirurgie kann die noduläre Tumorkomponente, die durch die ungebremste Tumorzellproliferation entsteht, in den frühen Krankheitsstadien kontrollieren. Damit wird es möglich, die Sekundärfolgen, die infolge des erhöhten Hirndrucks eintreten, vorübergehend zurückzudrängen.

ADRIAN MERLO

Gliome WHO-Grad II bis IV gehören mit einer jährlichen Inzidenz von ein paar Fällen pro 100 000 Einwohnern zu den «Orphan-Disease-Tumoren». Aufgrund der infiltrativen und therapieresistenten Eigenschaften der Tumorzellen sind sie nicht heilbar. Das Behandlungsziel ist deshalb die Erhaltung der neurologischen Funktionen bei möglichst guter Lebensqualität. Diese malignen Gliome – im Wesentlichen *Astrozytome*, *Oligodendrogliome*, *Mischgliome* und *Ependymome* – weisen eine unterschiedliche Wachstumsrate auf, was für den klinischen Verlauf bestimmend ist. Oligodendrogliome (ausser einem Subtyp ohne 1p19q-Kodeletionen) haben eine viel bessere Prognose als Astrozytome und Ependymome. Chirurgische Massnahmen in frühen Krankheitsstadien ermöglichen durch Massenreduktion (*debulking surgery*), nicht nur das Überleben nachweislich zu verlängern, sondern auch die Lebensqualität in der primären Krankheitsphase wesentlich zu verbessern. Die Tumorzellinfiltration von normalem Hirngewebe bestimmt im weiteren Krankheitsverlauf immer mehr die klinische Symptomatik und damit letztlich auch die Prognose. Als Ergänzung zur chirurgischen Kontrolle der Tumormasse besteht ein dringender Bedarf für neuartige proapoptotische respektive antiinfiltrative Medikamente, die systemisch verabreicht werden können und auch die Blut-Hirn-Schranke penetrieren.

Klinische Symptomatik

Die klinische Präsentation von primären Hirntumoren hängt im Wesentlichen von zwei biologischen Faktoren ab:

- der Proliferations- respektive Wachstumsrate der Tumorzellen und
- dem Infiltrationsgrad in angrenzende Hirnareale (1, 2).

Sind die Tumorzellen genetisch auf eine rasante Wachstumsdynamik programmiert, so stehen klinisch meistens Hirndrucksymptome im Vordergrund. Zunächst kommt es zu einem uncharakteristischen Unwohlsein, dem allmählich zunehmende, zumeist diffus lokalisierte Kopfschmerzen folgen. Später tritt Übelkeit hinzu bis zu unvermitteltem Erbrechen, gefolgt von einem Verwirrheitszustand, der allmählich in eine Bewusstseinsbeeinträchtigung übergeht. Im weiteren Verlauf kommt es zu Bewusstlosigkeit infolge einer terminalen Hirnherniation (bzw. Einklemmungreaktion). Die akute und dramatische Manifestation der Hirndrucktrias ist im klinischen Alltag selten und dann zumeist durch eine zusätzliche intratumorale Einblutung verursacht. Häufig gehen der Hirndrucksymptomatik hirnlokale Symptome wie Konzentrationsstörungen, Verlangsamung, schleichende Persönlichkeitsveränderungen oder eine länger dauernde depressive Gemütsstörung voraus. Diese Veränderungen werden von der Familie und vom beruflichen Umfeld aufgrund der langsam schleichenden Entwicklung über Wochen und Monate lange Zeit nicht als krankhaft wahrgenommen. Veränderungen des Antriebs und der Gemütslage stehen aufgrund des häufig betroffenen Frontallappens ganz im Vordergrund.

Merke: Therapierefraktäre Depressionen können Leitsymptom eines Hirntumors sein und erfordern eine psychiatrische Beurteilung und bildgebende Diagnostik mittels MRI.

Andere hirnlokale Symptome – wie beispielsweise eine Hemianopsie bei Befall des Temporookzipitalhirns, eine motorische, sensorische oder gemischte Aphasie bei frontaler oder temporoparietaler Lage in der dominanten Hirnhälfte respektive eine sensomotorische Halbseitensymptomatik bei Tumorwachstum in der Nähe der Zentralregion – sind weniger häufig. Sie werden vom Patienten und dessen Umfeld umgehend als krankhaft erkannt. Entsprechend werden Betroffene mit einer solchen Symptomatik rasch einer diagnostischen fachneurologischen Abklärung mit ergänzender neuroradiologischer Diagnostik zugeführt.

Cave: Bei apoplektiformer Symptommanifestation, sei es durch einen epileptischen Anfall oder eine leichte Tumoreinblutung, wird nicht selten an ein Gefässleiden gedacht. Irrtümlicherweise wird dann oft eine medikamentöse Therapie mit Plättchenaggregationshemmern eingeleitet.

Im angelsächsischen Raum spricht man auch von Transient Tumor Attack (TTA) in Abgrenzung zur klassisch vaskulären Symptomatik der Transient Ischemic Attack (TIA). Epileptische Anfälle treten bei hoch malignen (*high-grade*) Gliomen, die im subkortikalen Marklager, paraventriculär (resp. im Thalamus oder in den Basalganglien) wachsen, seltener auf als bei niedrig malignen (*low-grade*) Gliomen. Die *low-grade*-Gliome gehen häufig mit einem infiltrativen Befall des Cortex einher und führen meist zu einem schwierig zu behandelnden sekundären Anfallsleiden. Hoch maligne Gliome entwickeln aufgrund der hohen Proliferationsrate innerhalb weniger Wochen klinische Symptome – häufig Hirndrucksymptome bei erheblichem Perifokalödem –, während niedrig maligne Gliome über Jahre hinweg unentdeckt bleiben und langsam zu einem grossen Gebilde heranwachsen können. Ungefähr die Hälfte der *low-grade*-Gliome wandelt sich aufgrund stochastischer Mutationen, die das klonale Wachstum begünstigen, in ein höhergradiges Tumorstadium um mit einer Beschleunigung der proliferativen und infiltrativen Tumoreigenschaften (sog. *upgrading*).

Differenzialdiagnose

Low-grade- und *high-grade*-Gliome weisen typische klinische und bildgebende Merkmale in der kranialen Computertomografie (CT) respektive im Magnet Resonance Imaging (MRI) auf. Die Abgrenzung gegenüber einem Hirnabszess kann schwierig sein, weil auch Glioblastome ein massives Perifokalödem haben und zunächst gut auf Kortikosteroide ansprechen. Beim Hirnabszess führt eine Behandlungsverzögerung jedoch zu einer raschen klinischen Verschlechterung. Dies ist bei kürzlich entdeckten Glioblastomen unter Dexamethason-Therapie eher ungewöhnlich, es sei denn, es komme zu zusätzlichen Einblutungen in das Tumorstroma. Hirnmetastasen, die oft multipel auftreten, liegen im Bereich der Rinden-Mark-Grenze, wo sich die hämatogen eingeschwemmten Zellen einer systemischen Tumorkrankheit am häufigsten verfangen. Diese treten oft multipel auf, können aber bei unifokaler Lage im Frühstadium eines Krebsleidens zu diagnostischen Schwierigkeiten führen. Im Gegensatz zu Metastasen und malignen Gliomen weisen gutartige Tumoren in den verschiedenen Bildgebungsverfahren in der Regel ein homogenes Signalverhalten auf. Diese Tumoren können aufgrund der jahrelangen Adaptation über die Reservekapazität der Gefäss- und Liquorräume zu eindrücklicher Grösse heranwachsen, ohne den klinischen Zustand des Patienten gross zu beeinträchtigen.

Genetische Faktoren als Prognosekriterien

Die Prognose der malignen Gliome ist von genetischen Faktoren bestimmt (3). Während beim Glioblastom zwar viele Progressionsmarker bekannt sind, die aber noch kaum praktische Bedeutung erlangt haben – mit Ausnahme der MGMT-Methylierung (4) –, sind beim Oligodendrogliom vor allem zwei genetische Marker von zunehmender praktischer Relevanz. Die prognostisch günstige Gruppe der Oligodendrogliome, die sich durch ein mittleres Überleben von etwa zehn Jahren auszeichnet, weist eine Ko-deletion der Chromosomenabschnitte 1p und 19q auf (5). Fehlt bei einem Oligodendrogliom dieses genetische Merkmal, ist die Prognose wesentlich un-

günstiger und nähert sich der des Glioblastoms (6). Somit ist beim relativ benignen Oligodendrogliom mit diesem chromosomalen Deletionsmuster bei kritischer, chirurgisch schlecht zugänglicher Lage zunächst einmal die Erhärtung der pathologisch-anatomischen und genetischen Diagnose mittels einer stereotaktischen Biopsie wichtig. Bei den *Low-Grade*-Astrozytomen ist wegen des viel kürzeren mittleren Überlebens eher eine aggressive Behandlung indiziert, insbesondere auch, weil mindestens die Hälfte der *Low-Grade*-Astrozytome über die Jahre eine Transformation in ein anaplastisches Tumorstadium durchlaufen.

Chancen und Grenzen der chirurgischen Behandlungsoptionen

In der Behandlung gutartiger Hirntumoren und operabler Hirnmetastasen wird zur Heilung (bzw. Tumorfreiheit) die Radikalresektion angestrebt. Bei der Chirurgie primärer Hirntumoren handelt es sich hierbei, wie eingangs dargelegt, um eine rein palliative Form der Therapie, weil aufgrund der infiltrativen Tumoranteile eine chirurgische Radikalresektion illusorisch ist. Unter «radikaler Entfernung eines Glioblastoms» versteht man das Abtragen der nodulären, oft zentral nekrotischen Tumorbezirke inklusive der kontrastmittelaufnehmenden Tumorrandozone. Erfahrungen mit Fluoreszenz-markierten Tumorzellen haben gezeigt (7), dass jenseits der kontrastmittelaufnehmenden Randzone Nester von fluoreszierenden Tumorzellen identifiziert werden. Diese Tumorzellen wachsen entlang der kommissuralen Fasersysteme oder dringen in die Gefässspalten ein – ein typisches Verhalten, welches bekannt ist aus früheren neuropathologischen Studien mit Ganzhirnschnitten bei Patienten, die an einem Glioblastom verstorben sind (8, 9). Der Unterschied zwischen der chirurgischen Radikalresektion bei einem gutartigen Tumor und der Massenreduktion beim Malignom lässt sich auch anhand einer Berechnung modellhaft darstellen (3): Ein Mensch besteht aus etwa 10^{14} Zellen. Bei einer 70 kg schweren Person enthält ein 70 g schwerer infiltrativer Hirntumor beispielsweise zirka 10^{11} Tumorzellen. Erzielt man nun eine erfolgreiche «Radikalresektion» (d.h. bei Entfer-

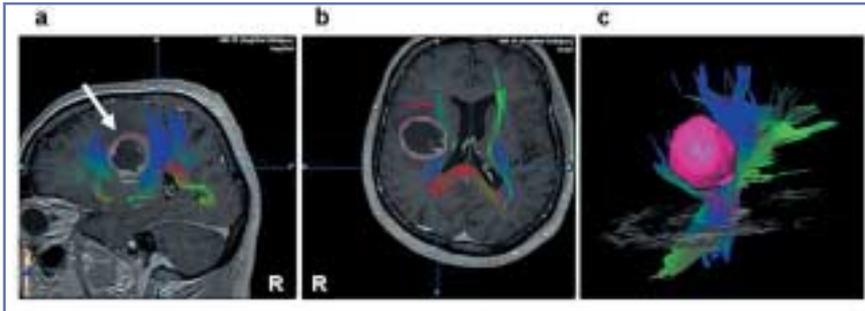


Abbildung 1: Darstellung der Pyramidenbahn (blau), die medial an den zystisch-soliden Tumor grenzt im a) sagittalen und b) axialen Schnitt sowie c) als 3D-Rekonstruktion. Das Capsula-interna-Fasersignal kommt vor und hinter dem Prozess gut und unmittelbar medial nur teilweise zur Darstellung (Verdacht auf Tumorf infiltration).

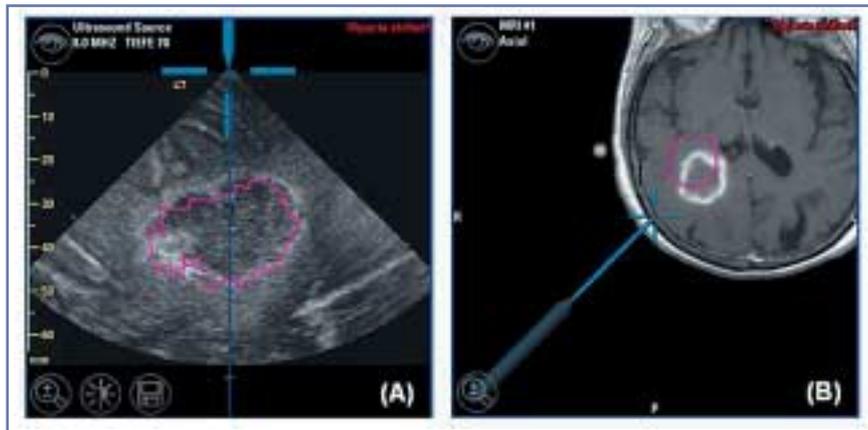


Abbildung 2: Korrektur der Tumurlage mit intraoperativer Ultraschall-(US-)Bildgebung. (A) Die Tumorkontur (pink) wird auf das US-Bild überlagert und mit der im US-Bild erkennbaren Kontur in Übereinstimmung gebracht. (B) Die aktualisierte Lage des Tumors wird durch eine Verschiebung der Tumorkontur (pink) in Bezug zum präoperativen MR-Bild dargestellt.

nung von 99,9% aller Tumorzellen z.B. durch eine aggressive Lobektomie), so bleiben modellhaft immer noch 0,1% Tumorzellen übrig, was eine Zahl von zirka 100 Millionen Tumorzellen ergibt, die nur ungenügend mit unspezifischen zytotoxischen Therapien kontrolliert werden können. Dieses rechnerische Beispiel soll die Anforderungen an neue wirksamere Medikamente aufzeigen, welche nicht nur die Proliferation bremsen sollen (zytostatischer Effekt), sondern auch die Tumorzellapoptose induzieren müssen.

Funktionserhaltung als therapeutische Leitlinie der Gliomchirurgie

Aus erwähnten Gründen steht das Prinzip der Funktionserhaltung ganz im Vordergrund der chirurgischen Philosophie (10). Klinische Studien am offenen MRI (oMRI) mit bildgebender Optimierung des Resektionsgrades haben initial eine etwas höhere Rate von neurologischen Ausfällen gezeigt, was in der Folge durch verfeinerte Techniken kompensiert wur-

de. Die Rate der aufgrund bildgebender Kriterien «vollständig» resezierten Tumoren konnte in einer Studie von 40% auf 83% verdoppelt werden (11). In einer randomisierten Studie konnte allerdings kein Überlebensvorteil zwischen konventionell und mit oMRI operierten Glioblastomen festgestellt werden (12). Der klinische Zustand des Patienten bestimmt die Dringlichkeit des chirurgischen Handelns. Bei manifestem Hirndruck, insbesondere bei grösseren Tumoreinblutungen, ist eine notfallmässige Kraniotomie mit Entfernung des Hämatoms und der Hauptmasse des Malignoms indiziert (debulking surgery resp. Massenreduktion). Gelegentlich findet sich bei akuten Intrazerebralhämatomen erst in den Randbiopsien der Blutungshöhle tumoröses Gewebe. Es empfiehlt sich, bei atypischen Intrazerebralhämatomen und unergiebigem histologischer Aufarbeitung das Hirn-MRI nach zwei bis drei Monaten zu wiederholen mit der Frage nach zwischenzeitlich aufgetretenen nodulären Tumoranteilen.

Merke: Bei der Mehrzahl der Glioblastome lässt sich die initial manifeste akute Hirndrucksymptomatik mit hoch dosierten Kortikosteroiden (Dexamethason) gut kontrollieren, sodass die Kraniotomie geplant werden kann und somit Zeit für eine präoperative Planung besteht. Dazu gehört insbesondere die Klärung der Beziehung des Tumors zu funktionell wichtigen Arealen wie den Sprachzentren, der primären motorischen Hirnrinde und der motorischen Supplementärarea (SMA) mittels funktioneller MRI-(fMRI-)Diagnostik. Neuerdings werden auch die axonalen Faserbündel dargestellt (als «fiber tracking» oder «diffusion tensor imaging» [DTI] bezeichnet).

Diese MR-gestützte Methode nützt die verstärkte Diffusion der Wassermoleküle entlang der Faserverbindungen innerhalb der weissen Hirnsubstanz aus (13). Das fiber tracking stellt eine wertvolle Ergänzung der Funktionsanalyse dar, die mittels funktionellem MRI (fMRI) generiert wird (14). Somit können neben den kortikalen Funktionsarealen mittels fMRI – welche vor allem die primäre motorische Rinde, die motorische Supplementärarea (SMA) und das motorische beziehungsweise sensorische Sprachzentrum umfassen – auch die subkortikalen axonalen Faserbündel in ihrer genauen Beziehung zum pathologischen Prozess abgebildet werden (Abbildung 1; siehe auch Kasten Fallbeispiel). Während das fMRI eher für die Bestimmung des Zugangsweges hilfreich ist, ist die DTI-Bildgebung auch bei der eigentlichen Resektion von grosser Hilfe, weil das häufigste Gliom – das Glioblastom – zu meist subkortikal lokalisiert ist. Zudem erscheint die Anatomie durch sekundäre Verschiebungen oft verzerrt, sodass eine genaue Orientierung ohne diese Navigationshilfen unmöglich ist. Für die Planung und Durchführung von Operationen ist die Neuronavigation oft von grosser Bedeutung, einerseits zur genauen Bestimmung des Ortes der Kraniotomie, des Zugangswinkels zu tiefer gelegenen Prozessen sowie zur Abschätzung der ungefähren Tumorgrosse. Nach Eröffnung der Dura und Teilresektion des Prozesses kommt es in der Regel zu einer Verschiebung zwischen dem navigierten virtuellen Planungsbild und der intraope-

rativen realen Tumorage, was sich unter Zuhilfenahme eines ultraschallgesteuerten Korrekturalgorithmus ausgleichen lässt (vgl. *Abbildung 2*). Der Vorteil des oMRI oder CT liegt darin, dass in dieser Phase der Operation ein neues Bild mit Anpassung der Navigationsdaten angefertigt werden kann (sog. *update* mit erneuter Überlappung des virtuellen mit dem realen Bild für die Fortsetzung der Resektion). Im Fall der noch experimentellen Vorbehandlung eines Tumors mit Radiopeptiden erweisen sich die *in situ* liegenden Therapiekatheter als wertvolle Orientierungshilfen für die Resektion (15). Die Funktionserhaltung hat oberste Priorität, ist aber bei kritisch und tief liegenden Prozessen nur mit einem entsprechenden technischen Aufwand bis hin zum Online-Monitoring im Rahmen einer Wachkraniotomie zu erreichen.

Merke: Operationen im Wachzustand sind bei gut führbaren Patienten ohne Weiteres bei Eingriffen im Bereich der Sprachzentren (resp. der primären motorischen Rinde) regelmässig möglich. Sie stellen die sicherste Methode dar zur Verhinderung von schweren postoperativen Defiziten. Wachkraniotomien im Bereich der Konvexität sind erstaunlich schmerzarm, im Gegensatz zu den weniger gut tolerierten Eingriffen im Bereich der Schädelbasis.

Chirurgie von low-grade-Gliomen

Für die Planung und Durchführung der Chirurgie der low-grade-Gliome gelten im Prinzip die gleichen chirurgischen Massstäbe wie bei der Glioblastom-(GBM-)Chirurgie. Die Behandlung von low-grade-Gliomen unterscheidet sich aber von der GBM-Chirurgie dadurch, dass zumeist kein akuter Handlungsbedarf besteht. In der Mehrzahl der Fälle ist ein epileptischer Anfall das klinische Leitsymptom, das zur Entdeckung der hypodensen pathologischen Läsion im Hirn führt. Selbst bei grossen low-grade-Gliomen hat sich das Gehirn wegen des langsamen Wachstums an die sich langsam aufbauende Drucksymptomatik adaptiert. In einer randomisierten EORTC-Studie wurde gezeigt, dass die primäre externe Strahlentherapie allenfalls einen geringen Einfluss auf das Gesamtüberle-

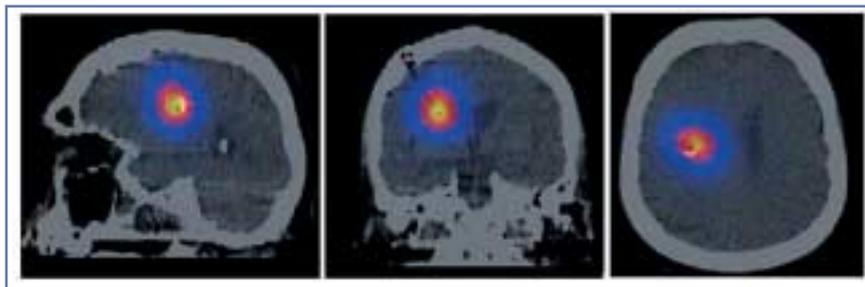


Abbildung 3: Das CT-SPECT zeigt vier Stunden nach Injektion von Yttrium-90-Substanz P in die Resektionshöhle die lokale Biodistribution des Radiopharmazeutikums (siehe Fallbeispiel *Abbildung 1* und *3*). Die verschiedenen farbigen Linien repräsentieren Isodosenkurven, die durch das diffusible Radiopeptid erzielt werden. Die geschätzten Tumordosen bewegen sich im Bereich von mehreren 100 Gray.

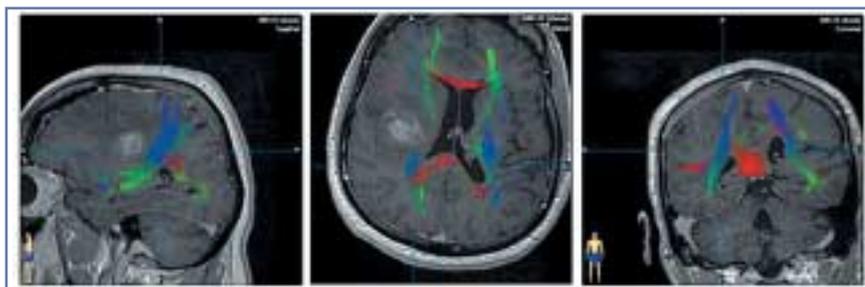


Abbildung 4: Postoperative Kontrolle des in *Abbildung 1* dargestellten Falls nach Tumor-Subtotalresektion mittels Wachkraniotomie. Bei intraoperativen Ausfällen während der Resektion der *Capsula-interna*-infiltrierenden Tumoranteile wurde der Eingriff begrenzt. Die hyperdensen Anteile entsprechen einer diskreten Blutansammlung in der Resektionshöhle.

ben hat, in Einzelfällen aber sehr wohl den Tumorprogress bremsen kann (16).

Merke: Weil WHO-Grad-II-Gliome definitionsgemäss infiltrativ wachsen, führt eine frühe Resektion nicht zu einer Heilung. Sie vermindert lediglich das statistische Risiko der Transformation in ein höhergradiges Tumorstadium.

Der Transformationsvorgang ist ein stochastischer Prozess. Zufällig auftretende Mutationen (ca. $1,4 \times 10^{10}$ pro Zellteilung) werden klonal selektioniert, sofern diese der Zelle zu einem Wachstumsvorteil gegenüber der Umgebung verhelfen. Wenn durch eine chirurgische Massenreduktion die Tumorzellmasse um zwei bis drei Log-Stufen gesenkt wird, so sollte auch das Transformationsrisiko entsprechend sinken. Dies wurde bislang noch nie gezeigt, stellt aber die argumentative Basis dar für eine frühe chirurgische Intervention. Alternativ kann ein Tumor auch mittels hoch dosierter lokaler Strahlentherapie behandelt werden, was die Demarkation während der Resektion, die nach variabler Zeit je nach Verlauf indiziert werden kann, verbessert (15). Das Argument für eine frühe Intervention ist wiederum, dass da-

durch das statistische Transformationsrisiko gesenkt werden könnte. Diese Vorstellung gilt es, noch durch Studien zu erhärten. Viele Ärzte und Patienten wählen eine abwartende Haltung; ein chirurgischer Eingriff kommt daher meist erst bei manifesten Hirndruckzeichen zum Tragen. Eine abwartende Haltung ist sinnvoll bei kritisch gelegenen low-grade-Gliomen, deren chirurgische Behandlung mit einem hohen Ausfallsrisiko assoziiert ist. Bei gut zugänglichen Prozessen sollte ein aktives chirurgisches Vorgehen gewählt werden, denn unabhängig von der individuell unterschiedlichen Wachstumsdynamik sind die Patienten in der Regel jung und werden deshalb innerhalb eines absehbaren Zeitfensters in die stärker symptomatische, präterminale Krankheitsphase gleiten. Durch das Entfernen einer erheblichen Raumforderung kann die Lebensqualität bei low-grade-Gliomen oft wesentlich verbessert werden, selbst wenn dies keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hätte.

Zusätzliche lokale Therapiestrategien

Es gibt eine breite Palette lokaler Therapiestrategien, die an anderer Stelle dis-

Fallbeispiel:

Subtotalresektion eines zystisch-nodulären GBM in unmittelbarer Nähe zur Capsula interna, Nachbehandlung mit lokal applizierten Radiopeptiden

Bei einem 64-jährigen Patienten wurde durch eine stereotaktische Biopsie ein primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET) diagnostiziert. Der Patient berichtete über zunehmende Sprachschwierigkeiten im Sinne der expressiven Aphasie. Im weiteren Verlauf kam es schleichend zu einer brachiofazial betonten Hemiparese links mit hängendem Mundwinkel und vorwiegender Feinmotorikstörung der linken Hand.

Die Bildgebung (MR) zeigte einen 3 x 3 cm messenden Tumor präzentral rechts mit Kompression des rechten Seitenventrikels. Da der Prozess einen direkten Bezug zur Capsula interna aufwies, wurde mittels DTI die Pyramidenbahn dargestellt (Abbildung 1 und 4). Die nachfolgende offene Resektion der Raumforderung in Wachkraniotomie wies dann ein malignes Gliom nach, das subtotal entfernt werden konnte. Unter kontinuierlichem Neuro-monitoring wurde ein kleiner Tumorrest, welcher die Capsula interna infiltrierte, wegen der stark zunehmenden Armparese belassen.

Postoperativ erholte sich der Patient rasch, die Hemiparese bildete sich innert weniger Tage vollständig zurück. Die Resektionshöhle wurde mit Radiopeptiden nachbehandelt (Abbildung 3).

kutiert werden (17). In den letzten Jahren wurde am Universitätsspital Basel eine neue Form der lokalen gezielten Bestrahlung von malignen Gliomen entwickelt (Abbildung 3). Dabei werden kleinste Eiweissmoleküle (modifizierte Substanz P) im Subnanopartikelbereich, die mit radioaktiven Isotopen (reiner Beta-Strahler Yttrium-90) markiert werden, in eine im Schädelknochen versenkte Kapsel eingespritzt, von welcher ein stereotaktisch eingeführter Katheter direkt ins Tumorzentrum führt. Die strahlenden Eiweisse docken an Rezeptoren der Tumorzelloberfläche (Neurokinin Typ 1) an, werden in die Zelle eingeschleust und bombardieren den Tumorzellkern mit Elektronen (15). Diese Therapieform verbessert die lokale Tumorkontrolle auf folgende Weise:

1. Die schlecht abgrenzbare Tumormasse wird in totes Tumorgewebe, eine sogenannte Radionekrose, umgewandelt
2. die Streuung von Tumorzellen durch die Operation wird verringert
3. funktionell wichtige Areale werden durch die bessere Demarkation geschont.

Es wurde ein Protokoll für eine präzise Dosimetrie auf der Gray/Voxel-Basis entwickelt. Erste Erfahrungen zeigen, dass durch diese Behandlung im Tumorzentrum Spitzendosen von über 1000 Gy erreicht werden, was in Analogie zur er-

folgreichen Therapie des Schilddrüsenkrebs mit Iod-131 erforderlich ist. Das viel grössere Volumen von Glioblastomen (GBM) erfordert naturgemäss viel höhere Energien. Mit diesem Verfahren gelingt es, die sichtbare Tumormasse vollständig zu zerstrahlen und die Demarkation entscheidend zu verbessern. Im Anschluss an die Resektion der Radionekrose werden die markierten Radiopeptide in die Operationshöhle gespritzt, zur gezielten Behandlung noch vitaler Tumorzellläufer im Bereich des Resektionsrandes. Der Einsatz dieser neuen Methode wird vorderhand nicht bei der Primärbehandlung, sondern zunächst einmal beim Glioblastomrezidiv mit einer kontrollierten Multizenterstudie weiter untersucht werden. ▲



Prof. Dr. med. Adrian Merlo
Leitender Arzt a.i.
Neurochirurgische Klinik
Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21
4031 Basel
E-Mail: amerlo@uhbs.ch

Quellen:

1. Gratzl, O. and Merlo, A.: Neurochirurgie. In: J. R. Siewert (ed.), Siewert Chirurgie, 8. edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006.
2. Merlo, A. and deTribolet, N.: Neoplasien des Nervensystems. In: K. Hess and A. J. Steck (eds.), Neurologie-Kompandium, 1st edition. Bern: Verlag Hans Huber, 2002.

3. Merlo, A.: Genes and pathways driving glioblastomas in humans and murine disease models. *Neurosurg Rev*, 26: 145–158, 2003.
4. Hegi, M.E., Diserens, A.C., et al.: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997–1003.
5. Reifenberger, J., Reifenberger, G., et al.: Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol*. 1994; 145: 1175–1190.
6. Boulay, J.L., Miserez, A.R., Zweifel, C., et al.: Loss of NOTCH2 positively predicts survival in subgroups of human glial brain tumors. *PLoS ONE*, 2007; 2: e576.
7. Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., et al.: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7: 392–401.
8. Giangaspero, F. and Burger, P.C.: Correlations between cytologic composition and biologic behavior in the glioblastoma multiforme. A postmortem study of 50 cases. *Cancer*, 1983; 52: 2320–2333.
9. McComb, R.D. and Burger, P.C.: Pathologic analysis of primary brain tumors. *Neurol Clin*. 1985; 3: 711–728.
10. Long, D.M.: Atlas of Operative Neurosurgical Technique, Vol. 1, Cranial Operations. Baltimore, Hong Kong, London, Sidney Williams & Wilkins, 1989.
11. Kremer, P., Tronnier, V., et al.: Intraoperative MRI for interventional neurosurgical procedures and tumor resection control in children. *Childs Nerv Syst*, 2006; 22: 674–678.
12. Hirschberg, H., Samset, E., et al.: Impact of intraoperative MRI on the surgical results for high-grade gliomas. *Minim Invasive Neurosurg*, 2005; 48: 77–84.
13. Ben-Shachar, M., Dougherty, R.F. Wandell, B.A.: White matter pathways in reading. *Curr Opin Neurobiol*, 2007; 17: 258–270.
14. Tharin, S. and Golby, A.: Functional brain mapping and its applications to neurosurgery. *Neurosurgery*, 2007; 60: 185–201; discussion 201–182.
15. Kneifel, S., Cordier, D., Good, S., Ionescu, M. C., Ghaffari, A., Hofer, S., et al.: Local targeting of malignant gliomas by the diffusible peptidic vector 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1-glutaric acid-4,7,10-triacetic acid-substance p. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 3843–3850.
16. Kortmann, R.D., Jeremic, B., et al.: Immediate postoperative radiotherapy or «watch and wait» in the management of adult low-grade glioma? *Strahlenther Onkol*, 2004; 180: 408–418.
17. Merlo, A., Mueller-Brand, J., Maecke, H.R.: Comparing monoclonal antibodies and small peptidic hormones for local targeting of malignant gliomas. *Acta Neurochir Suppl*, 2003; 88: 83–91.