

Gliale Hirntumoren im Erwachsenenalter

Bildgebende Diagnostik und Therapiekontrolle

P. Freitag^a, T. Schumacher^b

Einleitung

Häufig ist die zerebrale Computertomographie (CCT) ohne und mit Kontrastmittel (KM) das primäre bildgebende diagnostische Verfahren zur Abklärung von unklaren neurologischen Krankheitsbildern. Neben der Detektion einer zerebralen Läsion ist die CCT insbesondere hilfreich in der Beurteilung von Kalkablagerungen und in der Zuordnung frischerer Einblutungen. Die Magnetresonanztomographie (MRT) mit T₂-gewichteten Sequenzen (T₂) sowie T₁-gewichteten (T₁) vor und nach Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wird aufgrund des höheren Weichteilkontrastes und der höheren Sensitivität im Nachweis von KM-Anreicherungen zumeist als weiteres Schnittbildverfahren in der Abklärung einer unklaren intrakraniellen Raumforderung angeschlossen [1]. Die klassische Angiographie wird heute in der Tumordiagnostik glialer Hirntumoren nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt. Zunehmend an Bedeutung gewinnen nuklearmedizinische Verfahren, insbesondere die Positronenemissionstomographie (PET) zur differentialdiagnostischen Zuordnung von suspekten Hirnbefunden.

Astrozytome

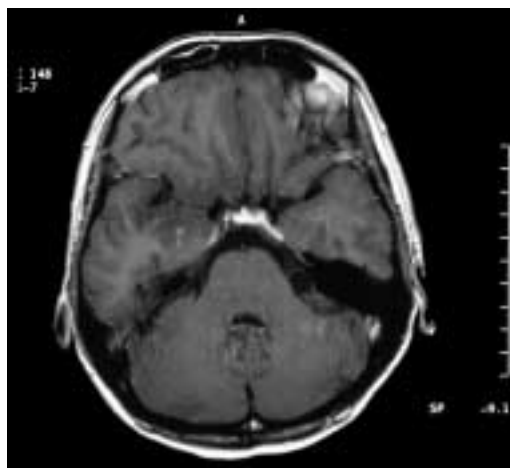
Die zumeist fibrillären niedrig gradigen Astrozytome (WHO-Grad II) entstehen typischerweise in der weissen Substanz, stellen sich in der CCT hypodens dar und zeigen in 20% der Fälle Verkalkungen. In der MRT sind sie meist relativ scharf begrenzt, iso- bis hypointens in T₁ und signalreich in T₂. Der Tumor zeigt zunächst einen geringen raumfordernden Aspekt. Das Umgebungsödem ist gering (Abb. 1). Die exakte Tumorgrosse lässt sich in T₁ nur schlecht abschätzen, da KM-Anreicherungen nur selten sind. Diese Anreicherungen sind dann gering und homogen. Andere Anreicherungsmuster (stark, irregulär) lassen auf einen höhergradigen oder einen gemischtgradigen Tumor schliessen. Ausnahmen sind die auch histologisch unterschiedlichen benignen pilozytischen Astrozytome und das pleomorphe Xantoastrozytom des überwiegend jüngeren Patienten. Das pilozytische Astrozytom ist, wenn im Bereich des Chiasma opticum/Hypothalamus gelegen, homogen stark KM-aufnehmend und zeigt hingegen im Hirnstamm oder zerebellär zumeist eine zystische Komponente. Das vorwiegend temporal oder parietal liegende pleomorphe Xantoastrozytom hat ebenfalls in bis zu 43% neben starker homogener KM-Anreicherung zystische Areale [2].

^a Neuroradiologie;
^b Institut für Nuklearmedizin;
Universitätsspital Basel

Korrespondenz:
Dr. med. P. Freitag
Neuroradiologie
Universitätsspital Basel

Abbildung 1.

Low-grade-Astrozytom (WHO-Grad II) eines 39jährigen Patienten. Der Tumor rechts temporal ist im MRT in T₁ signalarm und zeigt nach Gadoliniumgabe nur ein diskretes umschriebenes Anreicherungsmuster (a). In T₂ ist die Läsion signalreich (b).



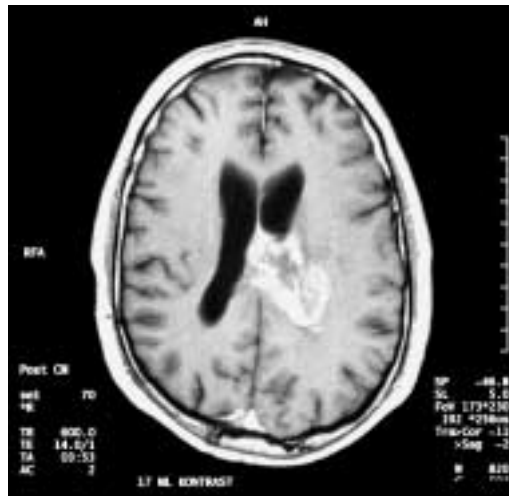
a



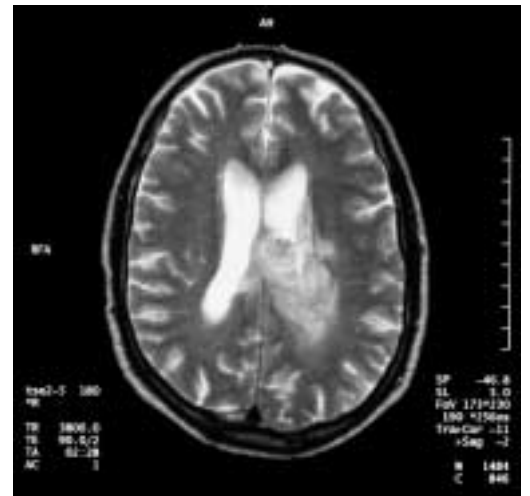
b

Abbildung 2.

Anaplastisches Astrozytom, (WHO-Grad III) links parietal mit Übergreifen auf den Balken bei einem 59jährigen Patienten, in T₁w nach KM-Gabe zeigt der Tumor eine irreguläre KM-Anreicherung (a) und nur ein geringes Umgebungsödem in T₂ (b).



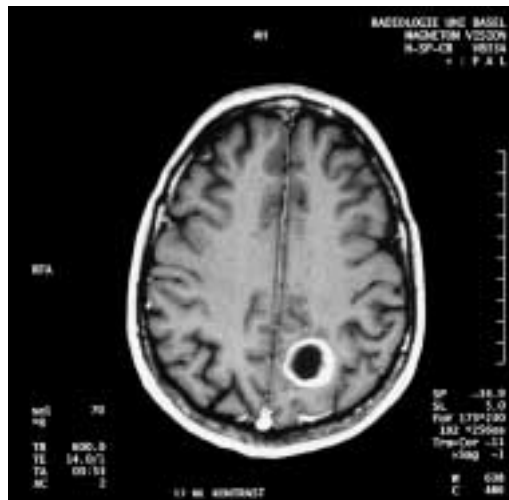
a



b

Abbildung 3.

Glioblastoma multiforme bei einer 61jährigen Patientin. In T₁ (a) ringförmig KM-aufnehmende Läsion links hochparietal mit grosser zentraler Nekrosehöhle. Eher ungewöhnlich ist das geringe Umgebungsödem in T₂ (b).



a



b

Anaplastische Astrozytome (WHO-Grad III) sind in T₁ und T₂ inhomogen und zeigen eine stärkere KM-Anreicherung als niedrig gradige Astrozytome (Abb. 2). Die Tumorgrenzen sind schlechter abgrenzbar, zeigen ein deutliches perifokales (vasogenes) Umgebungsödem (hypodens in der CCT, hyperintens in der MRT in T₂) und einen deutlicheren Masseneffekt mit entsprechender Verlagerung der angrenzenden Hirnstrukturen. Verkalkungen und Einblutungen sind selten. Mittels KM-Gabe lässt sich eine Blut-Hirn-Schrankenstörung nachweisen. Die mikroskopische Tumorausbreitung erstreckt sich jedoch über die Grenzen der KM-Anreicherung hinaus.

Glioblastoma multiforme

Das Glioblastoma multiforme (GBM, WHO-Grad IV) zeigt typischerweise eine starke inhomogene KM-Anreicherung in der Peripherie

des GBM mit zentral nekrotischen Arealen in der CCT und MRT (Abb. 3). Einblutungen in den Tumor sind häufig, Verkalkungen hingegen selten. Das Umgebungsödem ist meist ausgeprägt und der raumfordernde Charakter des Prozesses gross. Bis zu 5% der GBMs sind multizentrisch oder zeigen subarachnoidale Absiedlungen.

Oligodendrogliome

Oligodendrogliome sind die am häufigsten verkalkten Hirntumoren (90% der Fälle). Die Verkalkungsform (fein bis grobschollig) ist variabel (Abb. 4). Zystische Areale finden sich häufig, Einblutungen oder Nekrosen hingegen seltener und zeigen entsprechende Veränderungen in der Bildgebung. Die typischerweise oberflächliche Lage unterscheidet die Oligodendrogliome ebenfalls von den Astrozytomen. 17% der Tumoren infiltrieren die Schädelkalotte. Die nicht

Abbildung 4.

Oligodendrogliom (WHO-Grad II) bifrontal bei einer 50jährigen Patientin. Die CCT ohne (a) und mit (b) Kontrastmittel zeigt einen grossen inhomogenen Tumor mit scholligen Verkalkungen ohne sichere KM-Anreicherung des Tumors. Durch den Tumor bedingter Hydrozephalus occlusivus mit Abflussbehinderung des Liquors aus den Seitenventrikeln.



a



b

verkalkten Areale sind iso- bis hypodens in der CCT, das MRT-Signal ist uncharakteristisch. Das Umgebungsoedem ist gering bis mässig ausgeprägt. Das Ausmass der KM-Anreicherung korreliert mit dem Malignitätsgrad des Oligodendroglioms.

Ependymome

Ependymome entstehen aus dem Ependym und zeigen deshalb zerebral typischerweise eine intraventrikuläre Lage. Sie imponieren als «weiche» Tumoren, die sich der Form der Ventrikel anpassen. Relativ charakteristisch ist z.B. die transforaminale Ausdehnung eines Ependymomes des vierten Ventrikels über die Foramina Magendii oder Foramina Luschkae in den Subarachnoidalraum. Verkalkungen liegen in 50% der Tumoren vor, Einblutungen können ebenfalls beobachtet werden. Die häufiger beim Erwachsenen vorkommenden supratentoriellen Ependymome haben in bis zu 80% zystische Areale, infratentorielle Ependymome sind selten zystisch. Inhomogene KM-Anreicherung ist häufig, nur sehr selten zeigen Ependymome überhaupt keine KM-Anreicherungen.

Postoperative Veränderungen

Die CCT wird zur Abklärung perioperativer Komplikationen (z.B. Nachblutung) bevorzugt. Zum postoperativen Nachweis von Tumorrest ist eine frühe postoperative MRT-Kontrolle innerhalb 48 h notwendig, um KM-anreichernde Resttumoranteile von reparativen Prozessen zu differenzieren. Denn bereits innerhalb von drei Tagen ist in der MRT KM-anreicherndes Granulationsgewebe am Resektionsrand nachweisbar und bleibt bis zu 6 Monate postoperativ erkennbar.

Postradiogene Veränderungen

Radiogene Therapiefolgen lassen sich in Früh- (Wochen bis 3 Monate) und Spätfolgen (ab dem 6. Monat) unterteilen. Initial zeigt sich ein Marklagerödem als Signalanhebung in der T₂ MRT oder als Hypodensität in der CCT. Spätfolgen im Sinne einer Strahlenezephalopathie sind Atrophie des Gehirns und persistierende diffuse gliotische Marklagerveränderungen (toxische Leukoencephalopathie), erkennbar als Signalanhebung in T₂ und Erweiterung der Liquorräume. Daneben können lokale Bestrahlungsfolgen entstehen. Strahlennekrosen stellen sich als zystische Läsionen mit Randenhancement und Umgebungsoedem oder als fokale KM-Anreicherungen dar (Abb. 5). Ohne Verlaufskontrollen sind diese weder in der CCT noch in der konventionellen MRT sicher von einem Tumorrezidiv zu differenzieren. Auch wenn einzelne Zentren Methoden zur exakten Quantifizierung der Läsionsvolumina mit MRT, z.B. mit Coregistrierung der Untersuchungen entwickelt haben, werden zumeist visuelle Vergleiche der Verlaufsuntersuchungen oder lineare Messungen benutzt, um Volumenänderungen zu erfassen [3]. Grössenzunahmen sind jedoch sowohl als initiale Strahlentherapiefolge als auch beim Tumorrezidiv möglich und lassen sich erst im weiteren Verlauf differenzieren.

Neuere MRT-Verfahren

Zur Verbesserung der Differenzierung von Therapiefolge und Rezidivtumor sind heute neuere MRT-Verfahren Gegenstand der Forschung. Ohne auf deren technische Details einzugehen, wird deren Bedeutung bei den Hirntumoren im folgenden kurz vorgestellt.

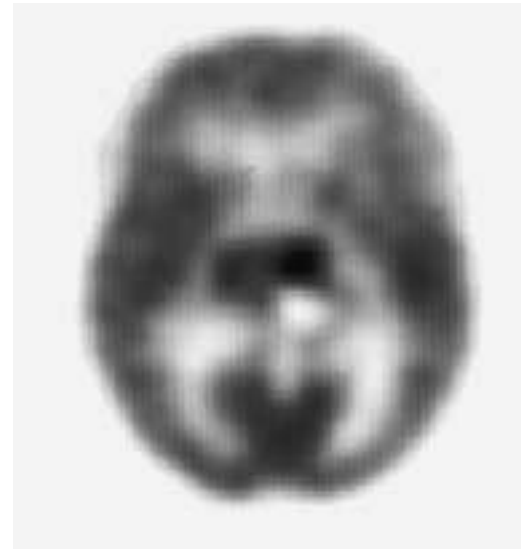
Die MR-Diffusionsbildgebung erleichtert die

Abbildung 5.

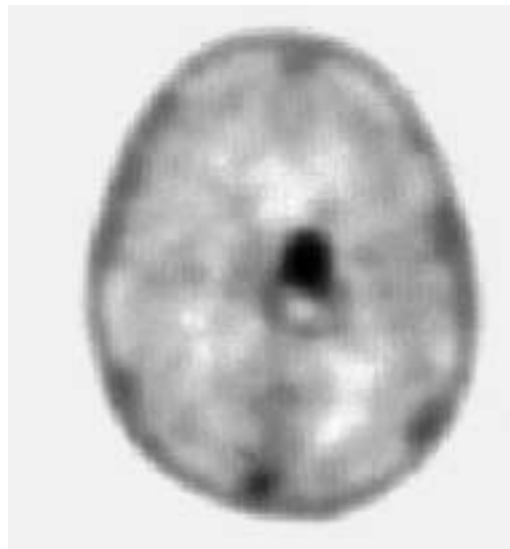
Glioblastoma multiforme des Thalamus linksseitig bei einer 44jährigen Patientin. Die axialen T₁-Aufnahmen (a) zeigen 1 Monat nach Beginn der Brachytherapie (⁹⁰Y-Substanz P intraläsional) einen ventralen homogen KM-anreichernden Anteil sowie einen dorsalen inhomogen anreichernden partiell zystischen Anteil. Mit der FDG-PET (b) sieht man einen deutlichen Glukosestoffwechsel sowohl des ventralen Anteils der Läsion als auch der gesamten grauen Substanz. Durch Darstellung vermehrter Proliferation gelingt mit der FLT-PET (c) der isolierte Nachweis aktiven Tumorgewebes. In Übereinstimmung von FDG und FLT entspricht der in der MRT homogen KM-anreichernde ventrale Läsionsanteil aktivem Tumorest, der dorsale Anteil Tumornekrose.



a



b



c

Unterscheidung von Tumor, Umgebungsödem und zystischen Veränderungen. In Studien korrelierten die Diffusions-Werte invers mit der Zelldichte von Hirntumoren und konnten so das präoperative Tumorgrading verbessern [3]. Bei der MR-Perfusion kann indirekt die Gewebvaskularisation bestimmt werden, die bei höher gradigen Astrozytomen erhöht ist. Dies kann ebenfalls zum präoperativen Tumorgrading eingesetzt werden. Bei Läsionen, die anhand T₁ und T₂ als niedrig gradige Tumoren eingeschätzt werden, ist ein inhomogenes Perfusionsmuster suspekt auf eine umschriebene anaplastische Komponente. Die in der konventionellen MRT nicht zuzuordnenden KM-Anreicherungen nach Strahlentherapie zeigen in der Perfusion verschiedene Muster. Normalerweise ist die Durchblutung im Gewebe nach Radiatio reduziert, beim Tumorrezidiv erhöht [4]. Auch mit der zeitaufwendigeren MR-Spektro-

skopie (MRS) konnte durch Nachweis unterschiedlicher Metabolitenkonzentrationen das präoperative Tumorgrading verbessert werden [5, 6]. In MRS-Untersuchungen nach Radiatio können Zellbauprodukte als Zeichen des Zelluntergangs bzw. der Strahlennekrose von einem Tumorrezidiv besser unterschieden werden.

Positronenemissionstomographie (PET)

Die funktionelle PET-Untersuchung erlaubt in Ergänzung zur konventionellen radiologischen Diagnostik die Darstellung von Stoffwechsellvorgängen sowie deren quantitative Messung. Positronenemittierende Teilchen werden an Trägermoleküle gekoppelt, die in physiologische oder in Tumoren erhöhte Stoffwechselprozesse eingeschleust werden und diese dreidimensional sichtbar machen [7]. Darstellen lassen sich in erster Linie der Glukosestoffwechsel mit ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose (FDG), der Aminosäurenmetabolismus bzw. die Proteinsyntheserate (¹¹C-Methionin, ¹⁸F-Thymidin, ¹⁸F-Tyrosin) sowie die Perfusion (H₂¹⁵O) [7, 9, 10].

Der am weitesten verbreitete Tracer ist das ¹⁸F-FDG, das sich besonders für hochproliferative, zellreiche Tumoren mit einem geringen Differenzierungsgrad eignet. Da die graue Substanz selbst einen sehr hohen Glukosestoffwechsel aufweist, ist das Auffinden kleiner Herde (<5 mm) oder von Tumoren, die einen hohen Differenzierungsgrad, eine niedrige Proliferationstendenz und damit einen nur gering erhöhten Energiebedarf aufweisen, oft schwierig. ¹¹C-Methionin, ¹⁸F-Thymidin und ¹⁸F-Tyrosin zeigen Aminosäuretransport und -metabo-

lismus an, spiegeln die Proteinsynthese und damit die Proliferationstendenz eines Tumors wider [8, 9]. Die Perfusionsmessung mit $H_2^{15}O$ ist – wegen der extrem kurzen Halbwertszeit des Tracers – in erster Linie wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Indikationen

Neben der Dignitätsbeurteilung eines Tumors (anaplastisch vs niedrig gradig) ist die Hauptindikation für eine PET-Untersuchung die Beantwortung der klinisch relevanten Frage, ob in einem therapierten Tumorgebiet noch vitales Tumorgewebe vorhanden ist. Radionekrosen sind mit den radiologischen Schnittbildverfahren in der Regel nicht sicher von vitalem (Rest-) Tumorgewebe zu unterscheiden. Die Kontrastmittelaufnahme in der CCT und MRT führt oft zu mehrdeutigen Resultaten (DD Nekrose / Gliose / Resttumor / Rezidiv). Eine Grössenänderung des Tumors tritt posttherapeutisch erst mit einer grossen zeitlichen Verzögerung ein und ist auch dann nicht immer eindeutig interpretierbar: Die PET-Untersuchung kann in dieser Situation über die funktionelle Darstellung von Energieverbrauch (FDG) und Proliferationstendenz (Aminosäuren) eine wichtige Information über die Dignität des Schnittbildbefundes geben (Abb. 5).

Darstellbarkeit einzelner Tumorentitäten mit PET

Gliale Tumoren werden gemäss der WHO hinsichtlich ihres Malignitätsgrades in die Stadien I-IV eingeteilt und nach ihrem Herkunftsge- webe benannt. Das Grading dieser Tumoren gelingt mit PET gut, die histologische Zuordnung nicht. Die seltenen Grad-I-Tumoren (pilozytisches Astrozytom) können in der Regel mit keinem PET-Tracer zuverlässig dargestellt werden. Grad-II-Tumoren (diffus wachsendes Astrozytom, Oligoastrozytom, Oligodendrogliom, Ependymom) entgehen wegen des sich vom übrigen Hirngewebe kaum unterscheid-

baren Glukosestoffwechsels meistens dem Nachweis mit ^{18}F -FDG, können aber mit geeigneten Aminosäuren (^{11}C -Methionin, ^{18}F -Thymidin, ^{18}F -Tyrosin) nachgewiesen werden [8, 9]. Eine Untergruppe (gemistozytische Astrozytome) weisen eine erhöhte Tendenz zu einer Umwandlung in höhergradige (in der Regel Grad IV) Tumoren auf. Diese Form der Entdifferenzierung und ihre Lokalisation innerhalb eines Tumorknotens kann mit der ^{18}F -FDG-PET zuverlässig erfasst werden. Grad-III-Tumoren (anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom, anaplastisches Ependymom) weisen in der Regel eine deutlich erhöhte Glykolyse auf und sind daher mit ^{18}F -FDG beurteilbar, stellen sich aber auch – wegen ihrer gesteigerten Proliferationsaktivität – mit den o.g. Aminosäurekonjugaten dar.

Die Grad-IV-Tumoren (Glioblastoma multiforme) zeigen einen deutlich erhöhten Glukosestoffwechsel und eine starke Proliferationstendenz; sie lassen sich daher sowohl mit ^{18}F -FDG als auch mit den markierten Aminosäuren sehr gut beurteilen [9, 10]. Für die Darstellbarkeit eines Tumors ist nicht allein seine Grösse, sondern vor allem seine Stoffwechselaktivität bzw. Proliferationstendenz von Bedeutung: kleine anaplastische Tumoren lassen sich vom umgebenden Hirnparenchym wesentlich besser differenzieren als niedrig gradige Tumoren. Es kann daher keine allgemeingültige Aussage getroffen werden, ab welcher Grösse ein Tumor mit der PET dargestellt werden kann.

Differentialdiagnose

Die bildgebenden Charakteristika der verschiedenen Gliome sind in der MRT und CCT überlappend. Es können somit nur Differentialdiagnosen angegeben werden und bei typischen Befunden (z.B. Schmetterlingsgliom) die histologische Diagnose vermutet werden. Das Tumorgrading korreliert gut mit dem Ausmass der Kontrastmittelaufnahme. Ausnahmen hiervon sind die seltenen pilozytischen Astrozytome und das pleomorphe Xantoastrozytom – benigne Läsionen mit starker KM-Anreicherung in der CCT und MRT und oft deutlich erhöhtem Glukosemetabolismus in der FDG-PET. Weiterhin können histologisch gemischte Tumoren mit niedrig und höher gradigen Anteilen oder verschiedenen Ursprungszellen (z.B. Oligoastrozytome) die präoperative Zuordnung erschweren.

Darüber hinaus gibt es viele Erkrankungen des Gehirns, die tumoröse Veränderungen zeigen, z.B. Blutungen, Infarkte, Abszesse, infektiöse und demyelinisierende Enzephalitiden mit z.T. identischer Darstellung in der

Abbildung 6.

Listerienabszess bei einem 51-jährigen Patienten. Die koronare MRT T_1 nach KM-Gabe zeigt einen grossen randständig irregulär anreichernden Prozess links frontal mit deutlich raumforderndem Charakter und Umgebungödem.

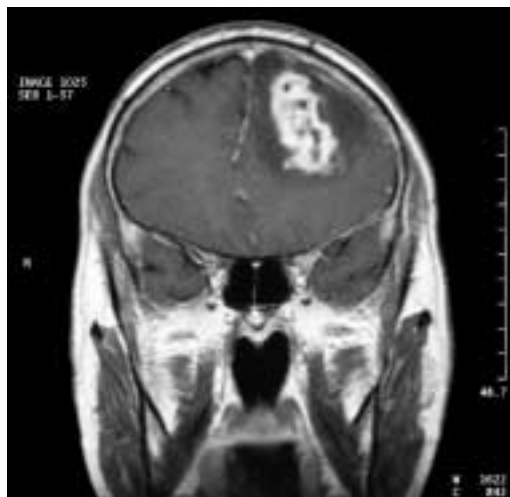
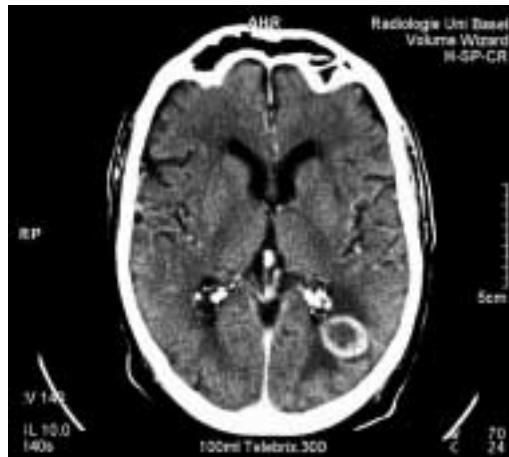


Abbildung 7.

Metastase eines Bronchuskarzinoms bei einem 70jährigen Patienten. Die CCT nach KM zeigt eine ringförmig KM-aufnehmende Läsion links parieto-okzipital mit Umgebungsödem.

**Quintessenz**

- Die kontrastmittelunterstützte MR-Tomographie ist das Verfahren der Wahl für die initiale Ausbreitungsdiagnostik mit der besten räumlichen Darstellung, der Identifikation infiltrierter Hirnstrukturen und bereits eingetretener tumorassoziierter Komplikationen (Blutung, Hydrozephalus, Massenverlagerungen) sowie für die Planung des operativen Vorgehens und der Strahlentherapie. Obwohl die Bildgebung oft keine genaue präoperative histologische Zuordnung eines Hirntumors erlaubt, gelingt es, die Differentialdiagnose einzuengen.
- Für den direkten postoperativen Nachweis von Resttumorgewebe sind MRT-Kontrollen innerhalb von 48 Stunden erforderlich.
- Die PET-Untersuchung gibt Hinweise auf das Grading von Hirntumoren. Ihr wichtigstes Einsatzgebiet ist jedoch die posttherapeutische Unterscheidung zwischen reparativen Prozessen und Resttumor bzw. Rezidiv.
- In Zukunft lassen die neueren MR-Techniken wie Diffusion, Perfusion und MR-Spektroskopie ein besseres präoperatives Grading sowie eine postoperative Differenzierung von Strahlennekrose und Rezidivtumor erwarten.
- Mittels Bildfusion von PET und MRT können die jeweiligen Vorteile, hohe strukturelle Auflösung in der MRT und Metabolismus in der PET, miteinander verknüpft werden.

CCT oder MRT (Abb. 6). Hier kann die ergänzende PET-Untersuchung hilfreich sein, obgleich infektiöse Prozesse, insbesondere Abszesse, zumindest in der FDG-PET nicht von Tumoren unterschieden werden können. Beim älteren Menschen sind Metastasen die häufigste Ursache tumoröser Hirnläsionen, welche sich in der Bildgebung wie höher gradige Gliome präsentieren können (Abb. 7). Andere Tumoren, wie z.B. das primär zerebrale Lymphom, müssen bei KM-anreichernden Läsionen ebenfalls differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Ein «apoplektisches» Gliom kann einen ebenso akuten Krankheitsbeginn aufweisen wie ein Schlaganfall. Hierbei können dann ggf. die spezifischeren MRT-Verfahren oder PET-Untersuchungen weiterhelfen: In der Diffusions-MRT lassen sich vasogenes Ödem (den Tumor umgebend) und zytotoxisches Ödem (beim Hirninfarkt) unterscheiden. Sind Ischämie, Blutung oder Entzündung ausgeschlossen, bleibt eine histologische Sicherung durch Biopsie zumeist unumgänglich.

Literatur

- 1 Ricci PE. Imaging of adult brain tumors. *Neuroimaging Clin North Am* 1999;9:651-70
- 2 Ricci PE, Dungan DH. Imaging of low- and intermediate-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2001;11:103-12
- 3 Nelson SJ. Imaging of brain tumors after therapy. *Neuroimaging Clin North Am* 1999;9:801-20
- 4 Lev MH, Rosen BR. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin North Am* 1999;9:309-31
- 5 Castillo M, Kwok L. Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clin North Am* 1998;8:733-52
- 6 Nelson SJ, Vigneron DB, Dillon WP. Serial evaluation of patients with brain tumors using volume MRI and 3D 1H MRSI. *NMR Biomed* 1999;12:123-38
- 7 Di Chiro G. Which PET radiopharmaceutical for brain tumors? *J Nucl Med* 1991 Jul;32(7):1346-48
- 8 Roelcke U, von Ammon K, Hausmann O, Kaech DL, Vanloffeld W, Landolt H et al. Operated low-grade astrocytomas: a long-term PET study on the effect of radiotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 May;66(5):644-47
- 9 Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000 May;27(5):542-49
- 10 Roelcke U, Leenders KL. PET in neuro-oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001 Jan;127(1):2-8