

Neuroradiologie zerebraler Gliome bei Erwachsenen

Kriterien in Diagnostik und Verlaufskontrolle

Ein klinisch vermuteter Hirntumor kann nur neuroradiologisch ausgeschlossen oder bestätigt werden. Im folgenden Beitrag werden diagnostische Kriterien in der Differenzialdiagnostik und zur Dignitätseinschätzung von Gliomen mittels Magnetresonanztomographie (MRI) beschrieben. Ferner werden die wesentlichen Kriterien für Verlaufsbeurteilungen unter der Therapie dargestellt.

WERNER WICHMANN

Bei Verdacht auf eine organische Hirnerkrankung aufgrund der Anamnese und neurologischen Untersuchung wird ein CT-Scan oder MRI des Gehirns veranlasst. Am häufigsten wird nach einem Hirntumor gefragt, was verständlich ist, da kein Arzt eine solch schwerwiegende Diagnose verpassen will. Die Symptome bei zerebralen Tumoren sind sehr variabel. Ihre Ausprägung hängt davon ab, wo die Tumoren lokalisiert sind, ob sie von einem erheblichen Ödem begleitet sind und wie schnell sie an Grösse zunehmen respektive wie gross sie zum Zeitpunkt der Abklärung sind. Insgesamt gesehen werden bei CT- und MRI-Untersuchungen aber nur sehr selten tumorverdächtige Befunde erhoben.

Tumorähnliche neuroradiologische Befunde

Gelegentlich zeigt sich neuroradiologisch eine Läsion, die wie ein Tumor des Hirngewebes imponiert; dabei muss es sich aber nicht um eine Neoplasie handeln (1). Es gibt eine Reihe von Pathologien, die neuroradiologisch suggestiv Neoplasien vortäuschen können. Hierzu gehören unter anderem akute und subakute ischämische und auch venöse Infarkte, ungewöhnliche Formen einer multiplen Sklerose (vgl. *Abbildung 1*), eine akute disseminierte Enzephalomyelitis, bakterielle Abszesse (diese nicht immer mit klassischen Entzündungszeichen; vgl. *Abbildung 2*), Enzephalitiden, Parasitosen (z.B. Toxoplasmose) und die Sarkoidose. Auch klinisch können sich diese Läsionen, wie beispielsweise ein Infarkt, ausnahmsweise ähnlich wie eine Neoplasie mit langsam progredienten Symptomen präsentieren. Neuroradiologische Kriterien engen die Differenzialdiagnose ein, beispielsweise:

- ▲ *bei Infarkten*: Übereinstimmung der Läsion mit einem Gefässterritorium, in kurzfristigen Kontroll-

len Veränderung im DWI (= diffusion-weighted imaging) und beim Verhalten nach Kontrastmitteldarstellung sowie Abnahme der initialen Raumforderung (1)

- ▲ *bei Abszessen*: eingeschränkte Diffusion (vgl. *Abbildung 1*) (2)
- ▲ *bei grossem, akutem MS-Plaques*: eine partiell offene ringförmige Kontrastmittelanreicherung und eventuell weitere kleine Läsionen (vgl. *Abbildung 1*).

In der Auswertung des DWI muss berücksichtigt werden, dass zwar in den meisten Fällen (aber eben nicht immer) bei Tumornekrosen (vgl. *Abbildung 3*) keine Diffusionsrestriktion entsteht, wohl aber bei Abszessen (*Abbildung 2*). Durch Kombination mit der Spektroskopie lässt sich die Spezifität für Abszesse weiter erhöhen (2). Neben der Neuroradiologie können auch ein gezieltes klinisches Nachforschen und ergänzende Laboruntersuchungen entsprechend der vermuteten Diagnose (z.B. bei Toxoplasmose der HIV-Status) weiterhelfen. Eine Lumbalpunktion darf natürlich nur dann durchgeführt werden, wenn vorher mit der CT oder dem MRI eine grössere intrakranielle Raumforderung ausgeschlossen wurde.

Durch systematisches Vorgehen sollten vorschnelle Tumordiagnosen vermieden werden, die zu nicht indizierter Biopsie oder Operation führen können.

Neuroradiologische Befunde bei zerebralen Gliomen

Zerebrale Gliome umfassen neben entsprechenden intraaxialen (im Hirnparenchym gelegenen) Neoplasien auch intraventrikuläre Ependymome. Wird neuroradiologisch ein Befund entdeckt, von dem man annimmt, dass er einem Gliom entspricht, stellen sich für das weitere Vorgehen die folgenden Fragen:

- ▲ nach Lage und Ausdehnung der Läsion, besonders im Hinblick auf funktionelle Systeme (Capsula interna, Sehbahn, Sprachzentrum etc.), um zu erwartende neurologische Ausfälle abschätzen zu können.
- ▲ bei malignen imponierenden Läsionen: Ist bereits intraventrikulär oder subarchnoidal eine Tumoraussaat vorhanden?
- ▲ bei erwogener Operation: Sind besonders heikle Strukturen wie Hirnnerven und Gefäße unmittelbar benachbart? Ist der Tumor stark vaskularisiert?
- ▲ Welche Dignität hat der Tumor?

Wenn keine erhebliche Verlagerung und Deformierung des Hirngewebes besteht, ist die anatomische Beschreibung der Befunde wenig problematisch. Die funktionelle Zuordnung, beispielsweise zum Sprachzentrum, ist im konventionellen MRI aber nicht suffizient möglich, da das Sprachzentrum entgegen früherer Meinung von Patient zu Patient anatomisch erheblich variiert (3). Die Lokalisation funktioneller Zentren ist eine Domäne der fMR (= functional magnetic-resonance) (3). Auch die Unterscheidung am Rand zwischen Tumorinfiltration und Reaktion von gesundem Gewebe kann schwierig sein. Das DTI (= diffusion tensor imaging), eventuell kombiniert mit der fMR, kann zeigen, ob Fasersysteme nur verdrängt oder infiltriert werden (4). Zur Einschätzung der Dignität mit dem konventionellen MRI kann man als Eckpunkte der Malignitätsskala folgende Merkmale skizzieren (5):

Als Prototyp einer *benignen Läsion* gilt ein kompakter, wenig raumfordernder, gut begrenzter, homogener, sich bei T1-Gewichtung im MRI vom Hirngewebe nur moderat unterscheidender Tumor ohne Kontrastmittel-Enhancement und ohne begleitendes Ödem (vgl. *Abbildung 4*) (6). Auch grobschollige Verkalkungen beim Oligodendrogliom (am zuverlässigsten im CT-Scan sichtbar) gelten als Zeichen eines sich langsam entwickelnden, das heisst benignen Glioms. Ein typisch *malignes Gliom* respektive ein *Glioblastom* dagegen wäre unregelmässig geformt, inhomogen, hätte ein kräftiges girlandenförmiges Kontrastmittel-Enhancement mit ausgedehnten Nekrosen, ein erhebliches Kollateralödem

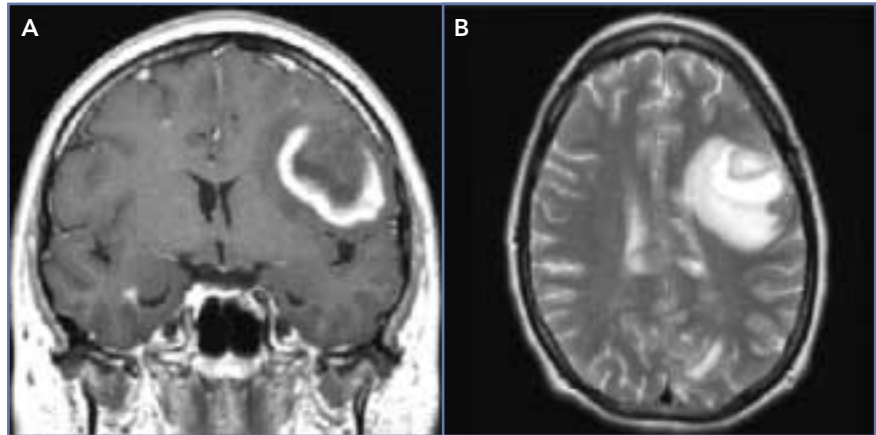


Abbildung 1: Grosser aktiver MS-Plaque (tumefactive multiple sclerosis) mit offenem randständigem Kontrastmittel-Enhancement und Ödem.
A) MRI koronar, T1-w mit Kontrastmittel
B) MRI axial, T2-w

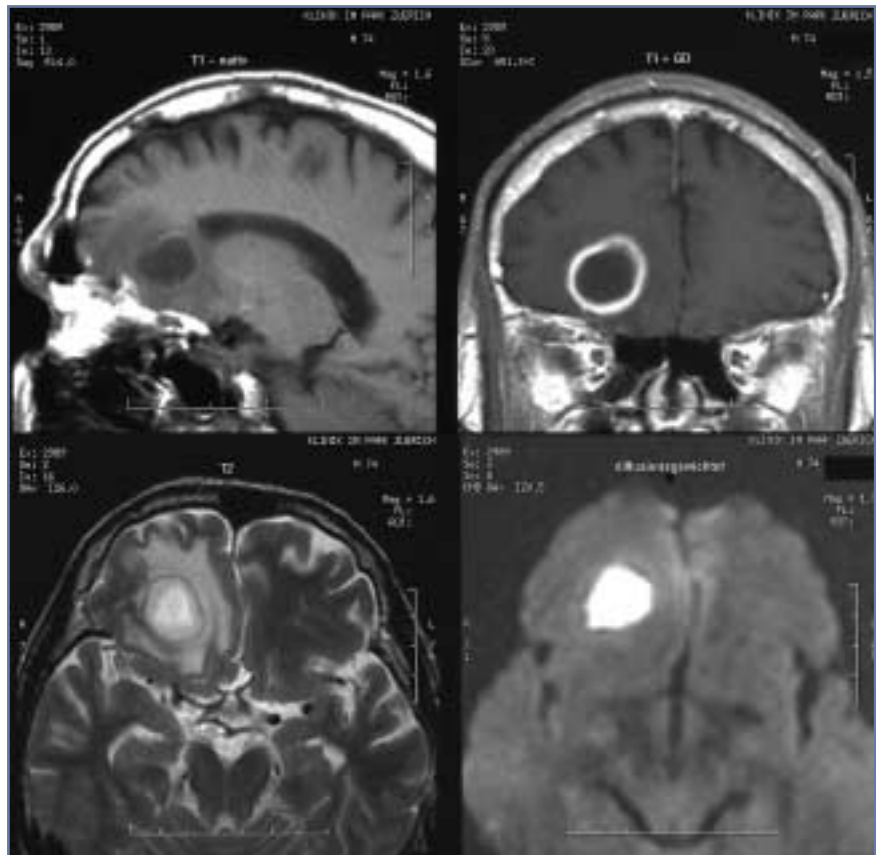


Abbildung 2: Hirnabszess mit erhöhtem DWI-Signal in der Nekrose.
MRI (Modalitäten im Bild jeweils angeschrieben)

und insgesamt eine ausgeprägt raumfordernde Wirkung (vgl. *Abbildung 5*). Dieses Schema ist aber keineswegs zuverlässig durchgängig anwendbar. Ein Beispiel für eine Ausnahme davon ist das bei Kindern und jungen Erwachsenen vorkommende pilozytische Astrozytom (WHO-Grad I). Dieses nimmt kräftig nodulär, gelegentlich auch randständig Kontrastmittel auf, hat meist eine

zystische Komponente und kann ausnahmsweise auch von einem Ödem begleitet sein (7). Die benigne Zyste erscheint wie eine Nekrose eines malignen Tumors. Das kräftige Kontrastmittel-Enhancement imponiert wie eine solide Komponente eines malignen Tumors (vgl. *Abbildung 6*). Die Erklärung für das kräftige Enhancement ist, dass die bei pilozytischen Astrozytomen reichlich vor-

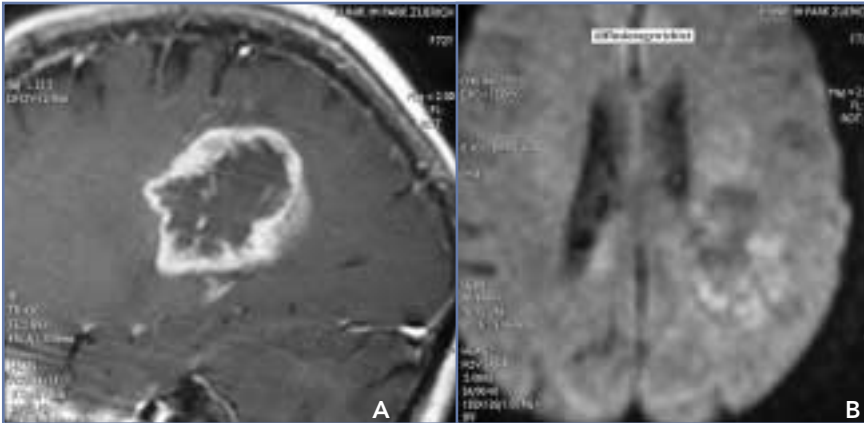


Abbildung 3: Glioblastom mit in der Nekrose nicht erhöhtem DWI-Signal.
A) MRI links parasagittal, T1-w mit Kontrastmittel
B) MRI axial, DWI

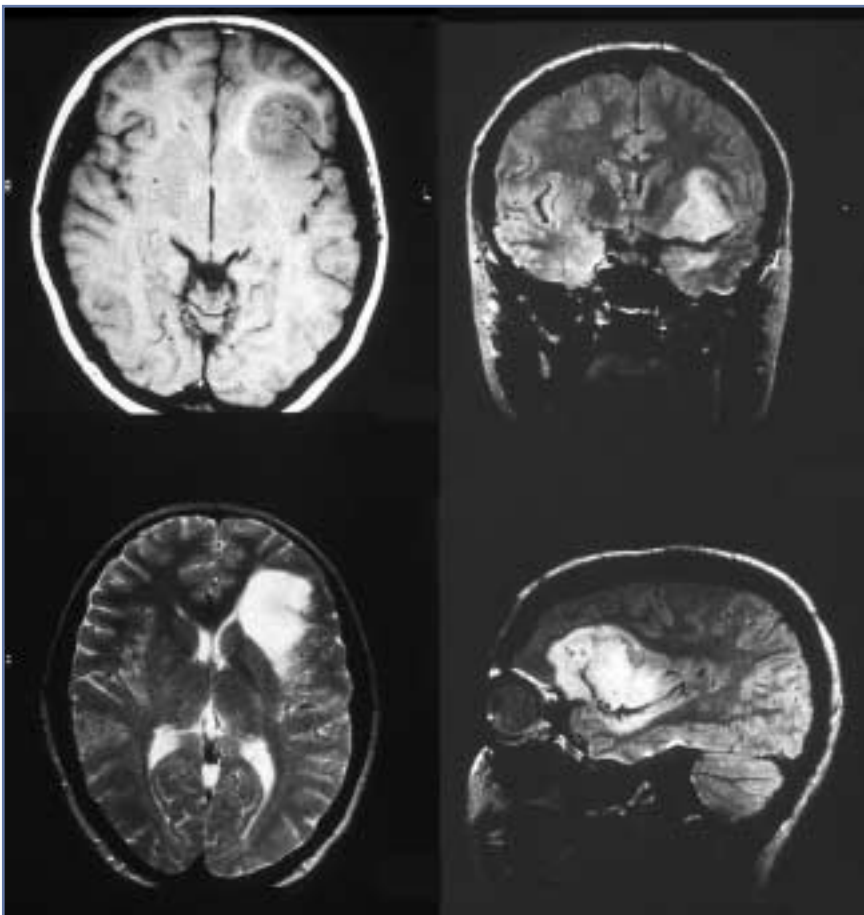


Abbildung 4: Fibrilläres Astrozytom, WHO II.
MRI, links oben axial T1-w, rechts oben koronar PD, links unten axial T2-w und rechts unten links parasagittal PD

handenen Kapillaren ein gefenstertes Endothel aufweisen, was das Kontrastmittel ins Interstitium austreten lässt (8). Trotz allem wird ein erfahrener Neuroradiologe pilozytische Astrozytome in der Regel nicht mit einem malignen Tumor verwechseln und als eigene Entität erkennen: Diese Astrozytome haben – im

Unterschied zu malignen Tumoren – meist eine relativ kugelige Form, sind scharf begrenzt, haben eine typische topografische Prädisposition und treten in einem anderen klinischen Kontext auf (junge Patienten, eventuell bei Neurofibromatose Typ I). Auch bei der oben skizzierten groben

Regel, dass maligne Gliome Kontrastmittel aufnehmen, oder beim umgekehrten Schluss, dass ein Gliom, das kein Kontrastmittel aufnimmt, nicht maligne ist, gibt es nicht selten Ausnahmen. So zeigen nicht alle anaplastischen Astrozytome eine Kontrastmittel-Anreicherung. Im Unterschied zu den benignen Astrozytomen (ausser erwähnten pilozytischen Astrozytomen) weisen die anaplastischen allerdings eine stärkere Mikrovaskularisation auf, was sich nicht im konventionellen MRI, aber in einem Perfusion-weighted MRI erkennen lässt (9). Dazu muss man wissen, dass das Kontrastmittel-Enhancement bei Gliomen nicht – wie viele meinen – in erster Linie Ausdruck einer starken Mikrovaskularisation ist. Es entsteht dadurch, dass bei defekter Blut-Hirn-Schranke Kontrastmittel nach extravasal austritt und im Interstitium gepolt wird. Das heisst, dass eine verstärkte Mikrovaskularisation nicht automatisch auch zu einem Kontrastmittel-Enhancement führt. Bei Glioblastomen ist allerdings meist beides vorhanden, eine starke Vaskularisation, teilweise sogar mit direkt sichtbar dilatierten Gefässen, und eine durchlässige Blut-Hirn-Schranke mit Kontrastmittel-Enhancement. Es sei hier auch angefügt, dass eine MRI-Angiografie kein feineres Tumorgefässbett darstellen kann. Insgesamt lässt sich festhalten: In der Literatur finden sich eine Reihe von neueren Arbeiten, laut denen man annehmen kann, dass zukünftig mit einer multimodalen MRI-Untersuchung (einschliesslich Perfusions- und Diffusionsstudie sowie Spektroskopie) die Dignität des Hirntumors besser einschätzbar ist als mittels konventioneller MRI (10).

Neuroradiologische Verlaufskontrollen

Die Neuroradiologie etabliert die initiale Diagnose. Bei einer stereotaktischen Biopsie und einer eventuell neuronavigationsgesteuerten Operation akquiriert sie die Daten. Danach wird die Neuroradiologie den Patienten weiter begleiten. Im Fall einer Operation wird sie eine frühe postoperative Kontrolle vornehmen. Diese Kontrolle sollte innerhalb von drei Tagen nach der Operation erfolgen, bevor sich an den Resektionsrändern leicht verzögert das übliche, harmlose

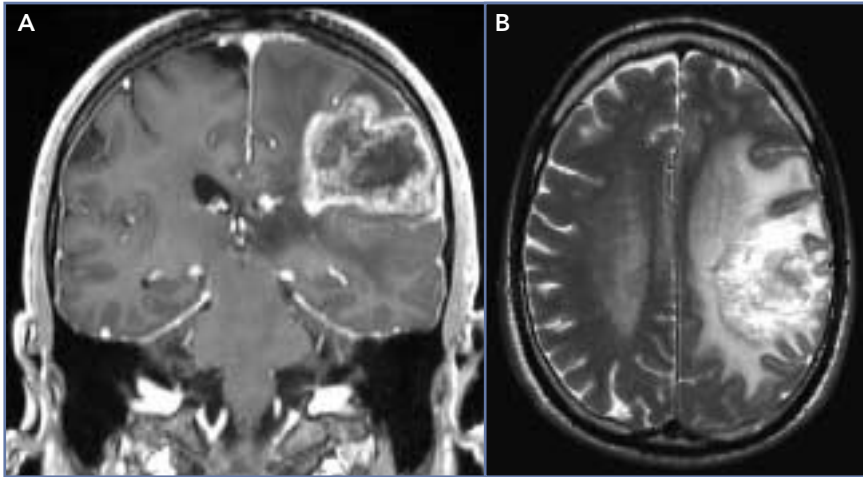


Abbildung 5: Glioblastom mit girkettenförmigem Kontrastmittel-Enhancement, zentraler Nekrose und Ödem.

A) MRI koronar, T1-w mit Kontrastmittel
B) MRI axial, T2-w

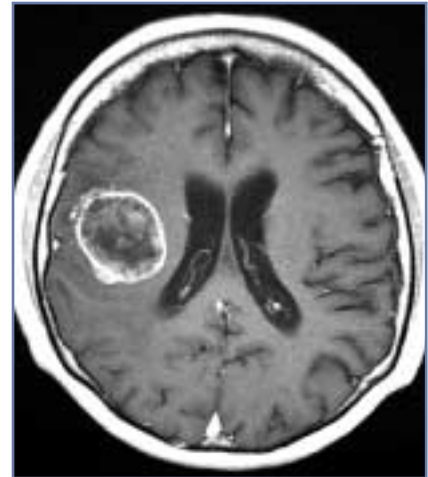


Abbildung 7: Nekrose nach kombinierter Radio- und Chemotherapie bei einem Glioblastom (Histologie siehe *Abbildung 3* im Artikel von S. Hofer und R. Strupp).

MRI axial, T1-w mit Kontrastmittel

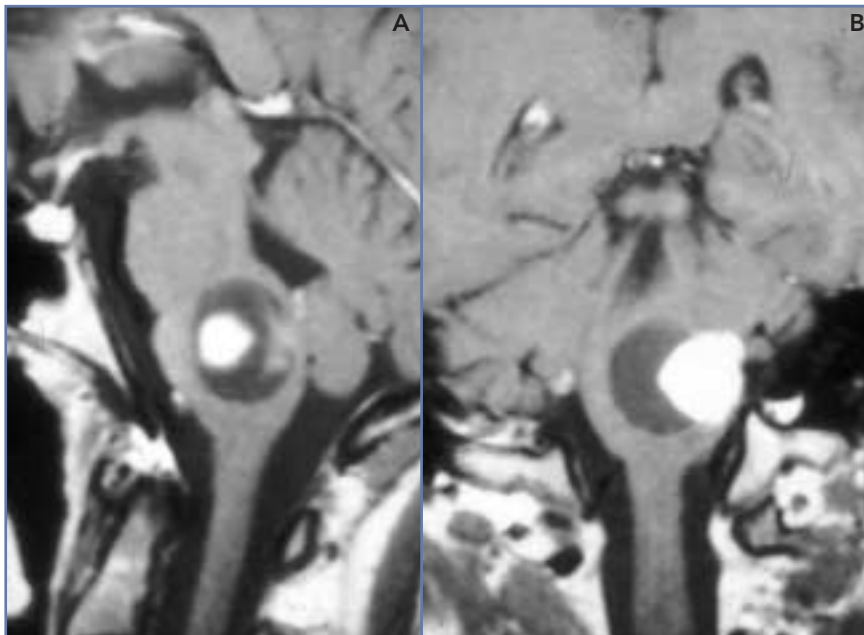


Abbildung 6: Pilozytisches Hirnstamm-Astrozytom, WHO I, mit Zyste und nodulärem Kontrastmittel-Enhancement.

A) MRI sagittal, T1-w mit Kontrastmittel
B) MRI koronar, T1-w mit Kontrastmittel

postoperative Kontrastmittel-Enhancement bildet, das bis 30 Tage postoperativ bestehen bleiben kann und von einem zurückgebliebenen Rest eines primär Kontrastmittel anreichernden Tumors schwierig oder nicht zu unterscheiden ist (11). Im Weiteren wird man, unabhängig von der Therapie und auch bei rein expektativem Vorgehen, regelmässig neuroradiologisch den zerebralen Befund kontrollieren. Die Kontrollen sollten, um leichter verglichen werden können, standardisiert sein. Sofern Bilder

ausgedruckt werden, ist es günstig, immer die gleichen Formate, Unterteilungen und Vergrößerungsfaktoren beizubehalten.

Wenn ein belassener benigner Tumor oder Tumorrest sich mittel- oder längerfristig neuroradiologisch auffällig anders verhält, ist zu bedenken, dass eine maligne Transformation entstanden sein kann (12). Bisherigen Ergebnissen nach scheint es bei de novo und durch maligne Transformation sekundär aus benignen Tumoren hervorgegangenen Glioblasto-

men neuroradiologische Unterschiede zu geben. Hierbei zeigt das sekundäre Glioblastom tendenziell ein homogeneres Kontrastmittel-Enhancement, das heisst weniger Nekrosen als das primäre Glioblastom (12). Neben eindeutigen Verläufen wie Rezidivfreiheit, Tumorregredienz, stabil bleibendem Tumorrest oder klarer Tumorprogredienz ergeben sich gelegentlich Situationen, die eine diagnostische Herausforderung darstellen. So ist ein Rezidiv schwierig von einer Nekrose nach Radiotherapie zu unterscheiden (vgl. *Abbildung 7*). Diese treten bei heutigen Bestrahlungen nur selten und dann meist bei Kombination mit nachfolgender Chemotherapie auf, weshalb «posttherapeutische Nekrose» treffender als der übliche Begriff «Radionekrose» wäre (13). Wir wollen aber beim eingeführten Begriff «Radionekrose» bleiben. Dabei können Nekrosen im Tumor, aber auch am Rand im gesunden Gewebe entstehen. Beides kann, besonders bei fokussiertem Verlauf mit erheblichem Ödem und raumfordernder Wirkung, ein Rezidiv vortäuschen. Eine Unterscheidung mit dem konventionellen MRI ist häufig nicht möglich. In wissenschaftlichen Arbeiten wird über signifikante Unterschiede zwischen Rezidiv und Radionekrose im Perfusion-weighted MR-Imaging berichtet (14). Das Rezidiv zeige, so die Autoren, im Gegensatz zur Radionekrose ein erhöhtes rCBV (= relative cerebral blood volume). Zukünftig dürfte

dies die entscheidende Zusatzinformation sein. Sofern klinisch ein Abwarten vertretbar ist, können auch einfach nur vorgezogene MRI-Kontrollen die Unterscheidung ermöglichen, da die Gewebereaktion einer Radionekrose im Unterschied zum Rezidiv meist mittelfristig regredient ist.

Zusammenfassung

Neuroradiologisch können eine Reihe nicht neoplastischer Läsionen Tumoren vortäuschen. Erst nach Ausschluss einer grösseren Raumforderung (mittels CT oder MRI) darf gegebenenfalls lumbal punktiert werden. Allgemeine Regeln beim konventionellen MRI zur Dignitätseinschätzung von Gliomen sind nur eingeschränkt anwendbar. Frühe postoperative Kontrollen sollten innerhalb von drei Tagen nach der Operation erfolgen. Die Verlaufsbeurteilungen sind zuverlässig – mit Ausnahme der im konventionellen MRI oft nicht unterscheidbaren Rezidive und Radionekrosen. Multimodales MRI (Perfusion, DWI mit DTW, fMR und Spektroskopie) verbessern sowohl die initiale Diagnostik wie auch die Entscheidung zwischen Rezidiv und Radionekrose (2, 3, 4, 9, 10, 14). Für die meisten Fälle aber ist ein konventionelles MRI, wie es heute immer noch am häufigsten in Kliniken und Praxen durchgeführt wird, durchaus ausreichend. In diesem Sinn soll daran erinnert werden, dass oft auch nur kurzfristige Kontrollen diagnostische Probleme lösen helfen. ▲



Prof. Dr. med. Werner Wichmann
Neuroradiologisches u. Radiologisches Institut zur Schanze
Talstrasse 65
8001 Zürich
E-Mail: werner.wichmann@hirslanden.ch

Der Autor bestätigt, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Quellen:

1. Okamoto K, Furusawa T, et al.: Mimics of brain tumor on neuroimaging: part I. *Radiat Med.* 2004; 22(2): 63–76.
2. Tsui EY, Chan JH, et al.: Evaluation of cerebral abscesses by diffusion-weighted MR imaging and MR spectroscopy. *Comput Med Imaging Graph.* 2002; 26(5): 347–51.

3. Steinmeier R, Sobottka SB, et al.: Surgery of low-grade gliomas near speech-eloquent regions: brainmapping versus preoperative functional imaging. *Onkologie.* 2002; 25(6): 552–7.
4. Schonberg T, Pianka P, et al.: Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. *Neuroimage.* 2006; 30(4): 1100–11. Epub 2006, Jan 19.
5. Osborn AG: *Diagnostic Neuroradiology (Textbook)*, St. Louis: 1994.
6. Schramm J, Blümcke I, et al.: Low-grade gliomas – current concepts. *Zentralbl Neurochir.* 2006; 67(2): 55–66.
7. Koeller KK, Rushing EJ: From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2004; 24(6): 1693–708.
8. Takeuchi H, Kubota T, et al.: Ultrastructure of capillary endothelium in pilocytic astrocytomas. *Brain Tumor Pathol.* 2004; 21(1): 23–6.
9. Law M, Yang S, et al.: Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24(10): 1989–98.
10. Zonari P, Baraldi P: Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology.* 2007; 49(10): 795–803. Epub 2007, Jul 10.
11. Albert FK, Forsting M, et al.: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery.* 1994; 34(1): 45–60; discussion 60–1.
12. Eoli M, Menghi F, et al.: Methylation of O6-methylguanine DNA methyltransferase and loss of heterozygosity on 19q and/or 17p are overlapping features of secondary glioblastomas with prolonged survival. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(9): 2606–13.
13. Ruben JD, Dally M, et al.: Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(2): 499–508. Epub 2006 Mar 6.
14. Tsui EY, Chan JH, et al.: Radionecrosis of the temporal lobe: dynamic susceptibility contrast MRI. *Neuroradiology.* 2000; 42(2): 149–52.