



AWMF-Register Nr.	025/022	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter

(Gemeinsame Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)

J 1.1 Basisinformationen, Klassifikationen

Zu den primären ZNS (Zentrales Nervensystem)-Tumoren werden die Hirntumoren (oder besser: intrakranielle Neubildungen) und die spinalen Tumoren gezählt. Die ZNS-Tumoren sind im Kindesalter nach den Leukämien die zweitgrößte Gruppe maligner Erkrankungen. Im Deutschen Kinderkrebsregister und in internationalen Registern machen sie aktuell etwa 24% der gemeldeten Fälle aus. Die jährliche Inzidenz für die Altersgruppe der 0–15-Jährigen wird auf 2-4/100 000 geschätzt (21, 22, 28).

Hirntumoren sind intrakranielle Raumforderungen, die sich raumersetzend oder raumverdrängend ausbreiten. Sie können abgegrenzt oder infiltrierend wachsen, selten aber auch diffus das Gehirn durchdringen (z.B. als Gliomatose bei Gliomen). Während die intrakraniellen Neoplasmen des Erwachsenen am häufigsten Hirnmetastasen extrazerebraler Tumoren oder Meningeome sind, handelt es sich im Kindesalter meist um echte „Hirntumoren“ im Sinne von eigenständigen Neubildungen des Nervengewebes (21, 28).

Die Klassifikation folgt dem Tumorsitz innerhalb des Zentralnervensystems (dieser bestimmt die klinische Symptomatik und die Operabilität, *Tabelle 1*), und dem histologischen Aufbau (dieser bestimmt das Wachstums- und Metastasierungsverhalten, *Tabelle 2*). Beide Klassifikationsebenen sind inhaltlich miteinander verknüpft und bestimmen die Prognose (*Tabelle 3*) (6, 22, 27).

Tabelle 1: Lokalisation der Hirntumoren im Kindesalter; in Klammern anteilmäßige Häufigkeit (19).

Supratentorielle Tumoren (45%) Grosshirnhemisphären (19%) Oberer Hirnstamm (16%) Selläre/supraselläre Region (10%)
Infratentorielle Tumoren (52%) Kleinhirn und IV. Ventrikel (37%) unterer Hirnstamm (15%)
Intraspinal Tumoren (3%) Intramedullär extramedullär-intradural extradural

Die histologische Klassifikation der hirneigenen Tumoren erfolgt nach WHO-Kriterien (*Tabelle 2*); die Dignität wird dabei durch die Grade I bis IV angegeben (Grad I und II: niedriggradig, Grad III und IV: hochgradig) (22, 27). Eine Metastasierung tritt vor allem bei Grad III- und Grad IV-Tumoren auf, wird aber zu einem geringen Prozentsatz auch bei niedriggradigen Tumoren beobachtet. Man unterscheidet einen zytologischen Nachweis von Tumorzellen im Liquor (M1) von soliden Metastasen, die intrakraniell (M2) oder intraspinal (M3) lokalisiert sein können. Extraneurale Metastasen (M4) treten selten auf (5).

Tabelle 2: Histologische Klassifizierung der Tumoren des Zentralnervensystems (abgekürzt nach der WHO-Klassifikation, 27), in Klammern anteilmäßige Häufigkeit an den Hirntumoren des Kindesalters.

Angepasst an die Revision der WHO-Klassifikation 2016

Tumoren des neuroepithelialen Gewebes Astrozytäre Tumoren (30-35%) Diffuses Astrozytom, IDH mutiert Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp Diffuses Astrozytom, NOS Anaplastisches Astrozytom, IDH mutiert Anaplastisches Astrozytom, IDH Wildtyp Anaplastisches Astrozytom, NOS Glioblastoma multiforme, IDH Wildtyp (Varianten: Riesenzellglioblastom, Gliosarkom, Epitheloides Glioblastom) Glioblastoma multiforme, IDH mutiert Glioblastoma multiforme, NOS Diffuses Mittelliniengliom mit H3.3K27M Mutation Pilozytisches Astrozytom (Variante: Pilomyxoides Astrocytom) Subependymales Riesenzellastrozytom Pleomorphes Xanthoastrozytom	Tumoren des Pinealisparenchyms (2-3%) Pineozytom Pinealisparenchymtumore intermediärer Differenzierung Pineoblastom Papillärer Tumor der Pinealisregion Embryonale Tumoren (15-20%) <i>Medulloblastom, genetisch definiert:</i> Medulloblastom, WNT aktiviert Medulloblastom, SHH aktiviert, TP53 Wildtyp Medulloblastom, SHH aktiviert, TP53 mutiert Medulloblastom, non-WNT / non-SHH <i>Medulloblastom, histologisch definiert:</i> Medulloblastom, klassisch Medulloblastom, desmoplastisch/nodulär Medulloblastom mit extensiver Nodularität Medulloblastom großzellig-anaplastisch <i>Medulloblastom, NOS</i> Embryonale Tumoren mit mehrschichtigen Rosetten (ETMR), mit C19MC Alteration
---	---

<p>Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom</p> <p>Oligodendrogliale Tumoren (0-1%) Oligodendrogliom, IDH mutiert, 1p19 kodeletiert Oligodendrogliom, NOS Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH mutiert, 1p19 kodeletiert Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS</p> <p>Ependymale Tumoren (10-15%) Ependymom (Varianten: papilläres, klarzelliges, tanycytisches Ependymom) Anaplastisches Ependymom Ependymom mit RELA-Fusion Myxopapilläres Ependymom Subependymom</p> <p>Andere Gliome (1%) Chordoides Gliom des III. Ventrikels Angiozentrisches Gliom Astroblastom</p> <p>Tumoren des Plexus chorioideus (2-3%) Plexuspapillom atypisches Plexuspapillom Plexuskarzinom</p> <p>Neuronale und gemischte neuronal-gliale Tumoren Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNT) Gangliozytom Gangliogliom Anaplastisches Gangliogliom Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos) Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma Zentrales Neurozytom Extraventricular neurocytoma Papillärer glioneuronaler Tumor Rosettenbildender glioneuronaler Tumor des IV. Ventrikels Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour Paragangliom</p>	<p>Embryonale Tumoren mit mehrschichtigen Rosetten (ETMR), NOS Medulloepitheliom ZNS-Neuroblastom ZNS-Ganglioneuroblastom Embryonaler Tumor des ZNS, NOS atypischer teratoider/rhabdoider Tumor des ZNS (ATRT) Embryonaler Tumor mit rhabdoiden Merkmalen</p> <p>Meningeale Tumoren (0-1%) Meningeom (mit mehreren histologischen Varianten) Atypisches Meningeom Anaplastisches Meningeom Solitärer fibröser Tumor / Hämangioperizytom Hämangioblastom Sarkome Melanozytom Malignes Melanom</p> <p>Primäre Lymphome des ZNS</p> <p>Histiozytäre Tumoren Langerhans cell histiocytosis Rosai-Dorfman disease Juvenile xanthogranuloma Histiocytic sarcoma</p> <p>Keimzelltumoren (3-5%) Germinom Embryonales Karzinom Dottersacktumor Choriokarzinom Teratom (reif, unreif) maligner gemischter Keimzelltumor</p> <p>Tumoren der Sellaregion (8-10%) Hypophysenadenom Hypophysenkarzinom Kraniopharyngeom, adamantinomatös</p> <p>Metastasen extrazerebraler Tumoren</p>
---	--

Bei Langzeitüberlebenden nach malignen intra- und extrakraniellen Erkrankungen kann es zum Auftreten eines Zweitumors im ZNS oder zu anderen benignen oder malignen Zweitumoren kommen. Hier scheinen neben der Radiochemotherapie genetische Faktoren und Tumorprädispositionssyndrome eine Rolle zu spielen, die u.a. bei Tumoren im Rahmen einer Neurophakomatose, beim Rhabdoid-Tumorprädispositionssyndrom (SMARCB1- und SMARCA4), beim Retinoblastom (RB1), aber auch beim Li-Fraumeni-Syndrom (TP53) und

beim Gorlin-Syndrom (PTCH1) als gesichert gelten dürfen (27, 45). Bei der Mehrzahl der Kinder mit Hirntumoren auf Grundlage eines Tumorprädispositionssyndroms ist die Familienanamnese diesbezüglich nicht wegweisend (45).

Tabelle 3. Histologie, Malignitätsgrad, typische Lokalisation und neuroradiologische Charakteristika der häufigsten Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter.

<i>Histologie</i>	<i>WHO-Grad</i>	<i>Typische Lokalisation und Charakteristika</i>
Astrozytom		variabel
– pilozytisch	I, ggfs. III	infratentoriell, supratentorielle Mittellinie, Sehbahn, Hirnstamm; häufig zystische Anteile, häufig ausgeprägte KM-Aufnahme, zellarm
– diffus	II	supratentoriell, Hirnstamm, meist keine KM-Aufnahme
– anaplastisch	III	variabel, peritumorales Ödem, beginnende KM-Aufnahme
– Glioblastom	IV	variabel, ausgeprägtes Ödem, Nekrosen, teils ringförmige KM-Anreicherung
Medulloblastom	IV	infratentoriell, vom Kleinhirnwurm ausgehend; seltener hemisphärisch, zellreich
ZNS- embryonale Tumoren	IV	supratentoriell Hemisphären, Pinealisregion, zellreich
Ependymom	II	variabel, inhomogen (Zysten, Verkalkungen), plastisches Wachstum häufig KM-Anreicherung, zellreich
– anaplastisch	III	
– myxopapillär	I	Cauda equina
Kraniopharyngeom	I	intra/suprasellär, Zyste(n) mit Randenhancement, z.T. solide KM-aufnehmende Tumoranteile, Ausweitung der Sella, Verkalkungen (CT!)
Keimzelltumoren	–	suprasellär und/oder in der Pinealisregion, solider Tumor mit deutlicher KM-Anreicherung, zellreich
Gangliogliom	I/II/III	variabel, 65 % cerebrale Hemisphären, 10 % supratentorielle Mittellinie, 25 % infratentoriell und spinal, häufig Verkalkungen,
DNT	I	DNT: vor allem Großhirnhemisphäre, seltener in der hinteren Schädelgrube und spinal, Beziehung zur kortikalen Dysplasie, kortikale Lage, kleine Zysten mit z.T. beerenartigem Muster
Plexuspapillom	I	Beziehung zu den Plexus choroideus des Ventrikelsystems, kräftige
Atypisches Plexuspapillom	II	noduläre KM-Anreicherung, manchmal Verkalkungen
Plexuskarzinom	III	
ATRT	IV	anatomische Grenzen missachtend, oft im Kleinhirnbrückenwinkel, etwas häufiger supratentoriell, gemischte Signalintensität oft mit Zysten und Nekrosen, perifokales Ödem häufiger als bei MB/PNET

J 1.2 Leitsymptome

Zu unterscheiden ist zwischen unspezifischen Fernsymptomen, die durch intrakranielle Drucksteigerung (Tumormasse, peritumorales Ödem, Liquorzirkulationsstörung mit Aufstau) zustande kommen, und Lokalsymptomen, die durch Irritation des Hirngewebes am Tumorsitz entstehen und lokalisationsdiagnostische Bedeutung haben (6, 21). Nicht wenige Kinder entwickeln vor Diagnosestellung keine klassischen Hirndruckzeichen (43, 44).

Die ersten Symptome sind meist unspezifisch und sehr heterogen, sodass lange Latenzen zwischen den Erstsymptomen und der Diagnosestellung häufig sind. Zentrumsbasierte Studien beschrieben mittlere Latenzen von 2 bis 2,5 Monaten (8, 17, 39), während eine epidemiologische kanadische Studie im Mittel 7,3 Monate (95%-Konfidenzintervall 5-10

Monate) angab (28). Die Diagnoselatenz ist kürzer bei malignen Tumoren mit rascherer Ausbreitung, einem Alter unter 3 Jahren, infratentorieller und tief-hemisphärischer Lokalisation (8, 17, 28, 43, 44). Besonders lange Latenzen wurden beobachtet, wenn Krampfanfälle oder endokrinologische Funktionsstörungen die Erstmanifestation bei i. d. R. niedriggradigen Tumoren darstellten (43).

Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung

Insbesondere bei Tumoren des Kleinhirns und der Mittellinie können bereits früh im Krankheitsverlauf Kopfschmerzen, Erbrechen, Nüchternerbrechen, Nackensteife oder Wesensveränderung auftreten, im Verlauf werden dann zunehmende Bewusstseinsstörung und Funktionsstörungen des kaudalen Hirnstamms bis zu zentralen Atmungs- und Kreislaufregulationsstörungen beobachtet.

Kopfschmerzen gehören mit 35-41% bei Erstmanifestation und 54-56% bei Diagnosestellung zu den häufigsten Symptomen eines Hirntumors im Kindesalter. Dabei werden Kopfschmerzen bei Kindern unter 2-3 Jahren wesentlich häufiger berichtet als bei älteren (7, 8). Erbrechen findet sich bei Symptombeginn in 12-26% und bei Diagnosestellung in 51-54%, und eine Wesensveränderung in 10% und 22-44%. Beide Symptome unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit bei jüngeren und älteren Kindern nicht (8, 43, 44). Eine abnorme Zunahme des Kopfumfanges ist besonders bei unter 2-jährigen Kindern bedeutsam (als Erstsymptom in 2-3%, bei Diagnose in 5%, < 2 Jahre alt in 8% bis 32% der Fälle) (8, 43, 44).

Rezidivierende und chronische Kopfschmerzen von Migräne- oder Nicht-Migräne-Charakter sind allerdings auch im Kindesalter mit einer Prävalenz von 10-20% ein häufiges und unspezifisches Problem. In einer 4 Jahre umfassenden retrospektiven Studie mit 315 Kindern, bei denen wegen Kopfschmerzen ein CCT oder MRT durchgeführt worden waren, fanden sich die folgenden unabhängigen signifikanten Risikofaktoren für das Vorliegen eines Tumors (mit absteigender Bedeutung): schlaf-bezogener Kopfschmerz, negative Familienanamnese für Migräne, Erbrechen, Fehlen einer visuellen Aura, Symptombdauer < 6 Monate, Verwirrtheit und abnorme neurologische fokale Befunde (35). Auf diese und weitere Literaturdaten gestützt definierten die Autoren drei Risikogruppen für das Vorliegen eines Hirntumors. 1) Nicht-Migräne-Kopfschmerz von mehr als 6 Monate Dauer, normaler neurologischer Befund, Risiko 0,5-2/10.000. 2) Migränesymptomatik und normaler neurologischer Befund, Risiko 1-6/1.000. 3) Kopfschmerz von weniger als 6 Monaten Dauer und zusätzlichen Hinweisen auf eine intrakranielle Raumforderung, wie oben definiert, Risiko 1-8/100 (36).

Beim Vorliegen solcher unspezifischer Symptome ist also neben der Abklärung anderer somatischer und psychosozialer Ursachen frühzeitig an eine intrakranielle Raumforderung zu denken. Diese erfordert eine - auch wiederholte - genaue körperliche, insbesondere neurologische Untersuchung unter Einschluss auxologischer Daten. Betonung des Kopfschmerzes in Situationen, die mit Hirndruckerhöhung verbunden sind (Husten, Niesen, Pressen z.B. bei Defäkation, Nachtruhe in der Horizontalen), nur okzipitaler Kopfschmerz, progredienter Kopfschmerz und Symptomwandel bei chronischen Kopfschmerzen müssen ebenso wie morgendliches Nüchternerbrechen und eine Wesensveränderung an einen Hirntumor denken lassen. Je nach Dauer und Ausprägung des Hirndrucks findet sich eine Stauungspapille, gelegentlich aber auch nur ein Papillenödem oder bei länger bestehendem erhöhtem Hirndruck eine Optikusatrophie. Eine fehlende Stauungspapille schließt einen Hirntumor nicht aus.

Lokalsymptome

Die klinische Symptomatik eines Hirntumors wird wesentlich durch seine Lokalisation mitbestimmt.

- Bei supratentoriellen Tumoren finden sich fokale neurologische Symptome entsprechend der Lokalisation, wie spastische Hemi- oder Monoparesen, fokale Dystonien, Hemianopsien, Okulomotorikstörungen bei Mittelhirnbeteiligung, Sprachstörungen, fokale zerebrale Anfälle. Daneben neuropsychologische Probleme und Wesensänderungen.
- Bei suprasellärem Sitz endokrinologische, insbesondere auch auxologische und visuelle Auffälligkeiten und früh Hirndruckzeichen.
- Bei Sitz im Hypothalamus Abmagerungssyndrom (diencephale Kachexie), Essstörungen und zunehmende Adipositas, Störungen der circadianen Rhythmik (Tagesmüdigkeit, Hypersomnie, Schlaf-Wach-Umkehr), endokrine Symptome, Störungen der Okulomotorik und Visuseinschränkungen bei Beteiligung des III. Hirnnerven bzw. des Chiasma opticum.
- Bei Tumoren des kaudalen Hirnstamms die Trias kaudale Hirnnervenparesen (Hirnnerven IX, X, XI, XII), seitengekreuzte Ausfälle langer Bahnen und ataktische Symptome, oft ohne oder erst spät im Verlauf mit Hirndruckzeichen.
- Bei Tumoren des IV. Ventrikels und des Vermis cerebelli frühe Hirndrucksymptome durch Liquorzirkulationsstörungen, im typischen Fall rumpf- und gangbetonte Ataxie, Nystagmus, Schiefhals, Störungen des kaudalen Hirnstamms bei Infiltration des Bodens des IV. Ventrikels bzw. des Hirnstamms selbst.
- Bei Tumoren der Kleinhirnhemisphäre im typischen Fall extremitätenbetonte Ataxie mit Dysmetrie, Dysdiadochokinese und Intentionstremor, ipsilaterale Hypotonie, skandierende Sprache, Nystagmus, erst später erhöhter intrakranieller Druck.
- Hirnnervenparesen können lokalisierende Bedeutung haben, können aber auch lediglich Folge der intrakraniellen Drucksteigerung sein (Hirnnerven II, IV, VI, VII). Bei spinalen Tumoren können Schmerzen im Bereich von Wirbelsäule und/oder Extremitäten (durch Kompression oder Infiltration von Nerven und/oder Nervenwurzeln), spastische oder schlaffe Paresen (Mono-/Di-/Paraparese), Wechsel der Händigkeit bei Monoplegie einer oberen Extremität, Gangstörungen (durch schmerzbedingte Schonhaltung und muskuläre Dysfunktion bzw. Paresen), Tortikollis, Kopfschmerzen, abnorme Augenbewegungen, Schwellungen im Wirbelsäulenbereich, Mastdarm- und Blasenentleerungsstörungen, unspezifische Symptome (v. a. bei Kleinkindern), Entwicklungsverzögerung, Schreiattacken, progrediente Kyphoskoliose (oft in Assoziation mit Paresen), oder Liquorzirkulationsstörungen (durch Raumforderung und/oder Syringomyelie) auftreten.

Diese lokalisierenden Symptome ließen sich in retrospektiven Studien mit folgender Häufigkeit nachweisen:

- Krampfanfälle bei 9-14% der Patienten als Erstsymptom und bei 15-21% bei Diagnosestellung,
- Paresen bei 5% als Erstsymptom und 6-35% bei Diagnose,
- Wachstumsstörung und endokrinologische Ausfälle bei Erstmanifestation 2-5%, bei Diagnose 8-18%,
- visuelle Auffälligkeiten bei Erstmanifestation 10-13%, bei Diagnose 38-55 % und 35% Stauungspapillen,
- Hirnnervenparesen in 1% als Erstsymptom, in 15% bei Diagnosestellung,
- Ataxie bei 8-11% als Erstsymptom, bei 40-46% bei Diagnose,
- Nystagmus bei 1% als Erstsymptom, bei 11% bei Diagnose,
- Schiefhals bei 5% als Erstsymptom, bei 14% bei Diagnose (8, 43, 44).

J 1.3 Diagnostik

Übersicht über die diagnostischen Verfahren

Zielsetzung der Diagnostik ist der Nachweis oder Ausschluss der intrakraniellen Raumforderung sowie deren Ausbreitungsmuster und gegebenenfalls die Bereitstellung von Befunden für die Therapieplanung (Operation, Chemotherapie und Radiotherapie), sowie für die gezielte Nachsorge nach Abschluss der Behandlung.

Neuroradiologie

Prinzipiell stehen die folgenden diagnostischen Maßnahmen zur Verfügung (3): **kranielle Magnetresonanztomographie (MRT) mit intravenöser Kontrastmittelapplikation, evtl. MR-Angiographie, MR-Perfusion, -Diffusion und -Spektroskopie, und kranielle Computertomographie (CCT)**. Nur bei bestehenden Kontraindikationen ist vom Grundsatz abzuweichen, dass die MRT gegenüber der CCT die Methode der ersten Wahl zur Beurteilung von zerebralen und spinalen Tumoren darstellt. Bei Patienten mit Störungen der Nierenfunktion und bei Kindern im ersten Lebensjahr sind die aktuellen Empfehlungen zur Vermeidung einer diffusen nephrogenen Sklerose durch Gadolinium zu beachten. Auch bei intakter Nierenfunktion kann es bei wiederholter KM-Gabe zu Signalsteigerungen in T1w-Nativuntersuchungen in Kernstrukturen des Gehirns kommen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt. Nach bisheriger Studienlage wurden die Signalsteigerungen bei makrozyclischen Gadoliniumchelaten noch nicht beobachtet.

Kranielle MRT zur Diagnosestellung intrakranieller Tumoren: Die Standardbildgebung sollte den Schädelinnenraum vollständig und bei Tumoren mit einer besonders häufigen Dissemination im Liquor den gesamten Liquorraum darstellen. Standard ist eine T2-Wichtung ergänzt durch eine PD- oder FLAIR-Sequenz. Eine alleinige FLAIR-Wichtung kann durch Liquorflussartefakte in der hinteren Schädelgrube ungenügend sein. Das Kontrastverhalten sollte durch eine native und postkontrast-T1 in möglichst identischen Untersuchungsbedingungen dokumentiert werden. Prinzipiell ist den Spinechosequenzen der Vorzug vor z.B. 3D-fähigen Sequenzen zu geben, da auch Gradientenechosequenzen nicht mit SE-Sequenzen verglichen werden können. Die Standardebene ist axial und die Schichtdicken sollten 4 mm nicht überschreiten und bei Untersuchung kleiner Strukturen weiter reduziert und der Fragestellung angepasst werden. Bei typischen diffusen intrinsischen Ponsgliomen wird die Diagnose allein anhand einer Standard-MRT zu stellen sein, da eine partielle oder komplette Resektion nicht möglich ist. Biopsien können aus therapeutischen und wissenschaftlichen Gründen sinnvoll sein. Auch typische Sehbahn gliome können anhand der MRT und CCT diagnostiziert werden (2, 29, 39, 42).

Spinale MRT zur Frage einer Meningeose sind bei einer Vielzahl von kranialen Raumforderungen zum Staging bei Diagnosestellung und im Verlauf erforderlich. Die Liquoruntersuchung und die MRT sind als sich ergänzende Verfahren aufzufassen, da bei beiden Verfahren falsch negative Ergebnisse gefunden werden (insbesondere eine falsche Negativität für Tumorzellen im Liquor abhängig von dem Ort und der Menge an gewonnenem Liquor, den Aufbereitungsverfahren und der Anzahl an Kontrollpunktionen), und nur die Kombination beider Verfahren die höchste diagnostische Aussage bietet (38). Die spinale MRT bedarf neben den Standardbildern in sagittaler Schichtrichtung häufig ergänzender axialer Schichten in T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe, da prominente Venen (besonders in Konus- und Epikonushöhe) sonst nicht von kleinen Meningeoseknoten unterschieden werden können. Zur alleinigen Fragestellung einer Meningeose können

ausschließlich post-Kontrast T1-Sequenzen durchgeführt werden, was auch nach einer Kopfuntersuchung ohne zeitaufwändige Umpositionierung möglich ist. Die Zeitgrenze von ca. 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe sollte jedoch nicht überschritten werden. Der Verzicht auf native T1- und T2-Serien ermöglicht eine Verkürzung der Untersuchungszeit. So können Bewegungsartefakte, die besonders bei unkooperativen Patienten meist die späteren Sequenzen betreffen, vermieden werden. Eine Fettsättigung besonders bei spinalen Bildern ist nicht sinnvoll, da keine knöchernen Veränderungen untersucht werden und diese Sequenzen mit erheblichen Artefakten verknüpft sein können.

Spinale MRT zur Diagnosestellung primärer spinaler Tumoren.

Die Standard-MRT der Wirbelsäule umfasst sagittale T1- und T2-gewichtete Sequenzen mit einer Schichtdicke von 3mm. Vor Kontrastmittelapplikation empfiehlt es sich axiale Serien durch die Tumorregion in T1- und T2-Wichtung durchzuführen. An diese anschließend werden axiale und sagittale T1-Serien angefertigt. Die Diffusionswichtung ist spinal zwar möglich, aber wegen Artefaktanfälligkeit noch nicht in der Routinediagnostik implementiert. Fettunterdrückung kann bei extramedullären Tumoren sinnvoll sein. Ob der komplette Spinalkanal abgebildet werden muss, hängt von der jeweiligen Histologie und dadurch begründeten Tendenz zur Streuung ab.

Mit wenigen Ausnahmen (Ependymome oder andere stark vaskularisierte Tumoren wie Hämangioblastome mit Häm siderinkäppchen oder einer Siderose der Meningen) ist eine artdiagnostische Zuordnung medullärer Tumore nicht möglich. Viel deutlicher als die Morphologie bestimmt das Alter die zu erwartende Histologie. Bei extramedullären Tumoren begründet oft die Lage und Ausdehnung die wahrscheinliche Artzuordnung.

CCT: Eine ergänzende native CCT ist bei manchen Tumoren zur Abschätzung der Zelldichte (niedriggradiges Gliom versus Germinom) oder von Verkalkungen (Kraniopharyngeom) sinnvoll und kann dann auf die unmittelbare Tumorregion unter Schonung der Augenlinsen beschränkt werden. Postoperativ kann nur durch eine CCT ein kleiner Rest eines verkalkten Kraniopharyngeoms sicher ausgeschlossen werden.

Postoperative Bildgebung: Da sich ca. 3 Tage nach Operationen von Läsionen im Gehirn unspezifische Schrankenstörungen entwickeln können, die von Tumorresten nicht sicher unterscheidbar sein müssen und unterschiedlich lange persistieren können, sollte zur Beurteilung eines Resttumors eine früh-postoperative MRT innerhalb von 24-48 (max. 72) Stunden angefertigt werden. Eine unmittelbare Untersuchung nach der Operation ist ebenfalls nicht sinnvoll, weil durch Gefäßeröffnung während der Operation unspezifische KM-Austritte eine tumorbedingte KM-Aufnahme vortäuschen können und Artefakte durch Luft stärker sind. Deshalb sollte die postoperative MRT idealerweise am 1. oder 2. Tag nach Operation stattfinden. Sequenzen und Schichtführung sollten möglichst der jeweiligen präoperativen Untersuchung angeglichen werden. Eine postoperative spinale Staging-Untersuchung nach Operationen der hinteren Schädelgrube kann ebenso wie Untersuchungen nach Liquorentnahmen durch ein unspezifisches subdurales Enhancement verwirrend aussehen. Dieses Bild ist typisch und darf nicht mit einer Meningeose verwechselt werden (1, 3, 11, 12, 41).

Restaging: Bei Verlaufsuntersuchungen zur Frage einer therapiebedingten Größenänderung eines Resttumors ist es besonders wichtig, auf eine Vergleichbarkeit des MRT-Geräts, der Sequenzen, der Schichtdicken und der Schichtorientierung zu achten. Wegen des unterschiedlichen Grau-Weiß-Kontrastes können 3-Tesla-Bilder nur sehr bedingt mit Bildern von MRT-Geräten mit 1,5 Tesla oder noch geringeren Feldstärken verglichen werden. Um

Untersuchungen korrekt planen zu können, ist es unabdingbar, die Voruntersuchungen zu kennen (39).

Zusätzliche bildgebende Diagnostik: Mit Hilfe der Diffusions- und Perfusions-MRT und der MR-Spektroskopie können nicht nur Tumore unterschiedlicher Malignitätsgrade in gewissen Grenzen voneinander differenziert werden, sondern es sind auch Rezidive von Narben oder Strahlentherapie-Reaktionen zu unterscheiden. Bei unklaren Befunden in der konventionellen Bildgebung sollte also eine oder mehrere dieser zusätzlichen Methoden herangezogen werden (4, 18, 34).

Nuklearmedizinische Verfahren: Als etabliertes nuklearmedizinisches Verfahren steht die Aminosäure-PET (^{11}C -Methionin, O-(2- ^{18}F)Fluorethyl)-L-tyrosin (FET)) zur Verfügung (9, 25). Die Anreicherung wird unabhängig von einer Schrankenstörung bei Gliomen zum Nachweis vitaler Tumoranteile eingesetzt. Dies kann bei multifokalen oder heterogenen Tumoren die Wahl des Biopsieortes erleichtern, postoperativ zum Nachweis residuellen Tumorgewebes verwendet werden oder die Differenzierung eines Rezidivs gegen Therapie-induzierte Veränderungen ermöglichen (32, 33). Auch für die exakte Planung einer Strahlentherapie kann die Aminosäure-PET ergänzend eingesetzt werden. Eine Beurteilung des Malignitätsgrades ist im Kindesalter mit den verfügbaren Methoden bislang nicht möglich.

Die Somatostatinrezeptor-Expression kann nuklearmedizinisch dargestellt und zum Tumornachweis eingesetzt werden.

Die **zerebrale Angiographie** ist heute aufgrund der diagnostischen Möglichkeiten von MRT und MRA meist verzichtbar. Die **Schädelleeraufnahme** wird nur noch selten zur Operationsvorbereitung aber nicht zu diagnostischen Zwecken durchgeführt.

Ophthalmologie

Die Untersuchung des Augenhintergrundes gibt Aufschluss über das Ausmaß der intrakraniellen Drucksteigerung (Stauungspapille). Eine akut entstandene Hirndrucksteigerung führt allerdings erst mit zeitlicher Latenz zur Ausbildung von Stauungspapillen. Chronische Hirndrucksteigerung führt zur Papillenatrophie, sodass eine Gefäßstauung und Papillenschwellung nicht mehr erfasst werden können. Die Häufigkeit des Vorliegens einer Stauungspapille bei Diagnosestellung wird mit bis zu 35% angegeben (43, 44).

Fundoskopie, Visusbestimmung und Gesichtsfelduntersuchung sind darüber hinaus bei allen suprasellären und intraorbitalen Raumforderungen und Prozessen im weiteren Bereich der Sehbahn bis zur Sehrinde initial, im Verlauf und auch im Rahmen der Nachsorge essentiell. Während es auf der Hand liegt, dass fast alle diese Kinder mehr oder weniger ausgeprägte visuelle Beeinträchtigungen aufweisen (häufig führen diese zur Diagnose!), wird das Ausmaß der Sehbehinderung im Langzeit-follow-up bisher nur selten angegeben. Eine australische Gruppe beschrieb bei 54 Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 und Sehbahngliomen bei 31,5% eine schwere Sehbehinderung auf dem schlechteren Auge, und bei 16,7% eine bilaterale mäßige bis schwere Sehbehinderung (40). Mit ausreichend Zeit und Zuwendung kann selbst bei Kindern unter dem Alter von 7 Jahren im Rahmen wiederholter Untersuchungen ein exakter Befund erhoben werden. Für die ophthalmologische Untersuchung gibt es zumindest für NF1 Patienten eine internationale Empfehlung (10).

HNO-ärztliche Untersuchung

Hör- und Labyrinthfunktionsprüfungen sind bei Prozessen im Bereich des kaudalen Hirnstamms und im Kleinhirnbrückenwinkel erforderlich, da hier tumorbedingt Hör- und vestibuläre Störungen auftreten können (16). Darüber hinaus sind therapiebedingte Hörstörungen, insbesondere als Folge der Radio- und Chemotherapie, nicht selten (23). Regelmäßige Hörprüfungen unter Einschluss des Hochtobereiches sollten deshalb vor einer Bestrahlung, insbesondere mit Einschluss des Felsenbeins, und vor jedem Chemotherapieblock mit Gabe von Platin-Präparaten sowie im Rahmen der Nachsorge nach Chemotherapie oder Strahlentherapie erfolgen.

Endokrinologische Diagnostik

Hypothalamisch-hypophysäre Funktionsstörungen können nicht nur durch den Tumor selbst und eine eventuelle Operation, sondern auch durch eine Strahlentherapie (primäre oder randständige Einbeziehung dieser Region) hervorgerufen werden. Im Spätstatus zeigen fast alle Ganzhirn-bestrahlten Kinder eine verminderte Wachstumshormonproduktion, während die Schilddrüsen- und adrenale Achse sehr viel seltener betroffen sind (13, 37). Die endokrinologische Diagnostik mit Einschluss von Belastungstests ist deshalb bei allen Raumforderungen der Sellaregion nach Operation und Strahlentherapie sowie nach jeder Ganzhirnbestrahlung integraler Bestandteil der Nachsorge (genauer siehe AWMF-Leitlinien Kraniopharyngeom und Medulloblastom, sowie S3-Leitlinie "Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter"). Eine aufwendige endokrinologische Diagnostik (Belastungstests) ist bei akuter Hirndrucksymptomatik oder Gefährdung der Sehfunktion nicht erforderlich, sie sollte auf keinen Fall die notwendige Operation verzögern. Eine präoperative endokrinologische Basisdiagnostik sollte bei allen Patienten mit intrakraniellen Tumoren erfolgen, sollte aber eine ggf. notwendige prophylaktische perioperative Cortisolsubstitution in Stressdosierung bzw. eine Dexamethasontherapie zur Hirnödemprophylaxe berücksichtigen.

Neurophysiologische Untersuchungen

Diese können als funktionelle Untersuchungsverfahren Funktionsstörungen objektivieren und im Verlauf unter Umständen sensitiv anzeigen. Sie sollten initial in Abhängigkeit von Zustand des Patienten und der Therapiedringlichkeit durchgeführt werden.

- EEG: Indiziert zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Auftreten zerebraler Anfälle. Ein Herdbefund kann, muss aber nicht, Hinweis auf eine supratentorielle Raumforderung sein. In der Verlaufskontrolle des Tumors (Rezidiv, Wachstum, Metastasierung) ist das EEG dem MRT deutlich unterlegen und in dieser Indikation obsolet.
- VEP: Indiziert bei suprasellären Prozessen und anderen Tumoren der Sehbahn. Kann eine zunehmende Druckschädigung/Infiltration der Sehbahn evtl. früher anzeigen als das MRT. Die neurophysiologische Untersuchung der Sehbahn kann nicht als Ersatz für eine zusätzliche ausführliche ophthalmologische Untersuchung gewertet werden.
- AEHP und SEP: Relativ indiziert bei Prozessen im kaudalen Hirnstamm.

Neuropsychologie

Neuropsychologische und kognitive Defekte können durch den Hirntumor selbst oder durch Therapiefolgen hervorgerufen werden. Diese Defizite sind umso gravierender, je früher das Kind erkrankt und behandelt werden muss. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Strahlentherapie zu, die in Abhängigkeit von Bestrahlungsvolumen, -Dosis und -Alter teils zu erheblichen intellektuellen Defiziten führen kann (14, 30). Eine neuropsychologische

Untersuchung und psychometrische Evaluation ist zur Abschätzung krankheits- und therapiebedingter kognitiver und neuropsychologischer Ausfälle deshalb von großer Bedeutung. In der Nachsorge sollte post-therapeutisch ein Ausgangsbefund erhoben werden, im weiteren Verlauf ist bei Verdacht auf Leistungs- und Verhaltensproblemen eine neuropsychologische Untersuchung erforderlich. Eine prätherapeutische Untersuchung liefert Ausgangswerte und erleichtert damit später die ätiologische Zuordnung auftretender Probleme, ist aber häufig z.B. bei akuter Hirndrucksymptomatik nicht möglich (24). Bei Tumoren in der Nähe kritischer Hirnregionen kann mittels neuropsychologischer Testung, selektivem Wada-Test und funktioneller MRT das Risiko postoperativer Residuen besser eingeschätzt werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Hirntumoren im Verlauf und nach Therapie ist ein wesentlicher Prädiktor für die Verarbeitung der Erkrankung und die langfristige Reintegration der betroffenen Patienten. Sie umschließt auch eine Erfassung spezifischer Funktionen und Symptomen wie Schmerz, Fatigue und Verhaltensauffälligkeiten; weshalb heute spezielle Testinstrumente als Standardinstrumente gelten (26). Für Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen kann die QOL mit einem speziell angepassten Fragebogen erfasst werden (31).

Liquordiagnostik

Die Liquordiagnostik mittels Lumbalpunktion ist zu unterlassen, solange bei klinischem Verdacht einer intrakraniellen Raumforderung nicht durch die bildgebenden Verfahren ausgeschlossen ist, dass eine große intrakranielle Masse oder ein Okklusionshydrozephalus vorliegen (Einklemmungsgefahr). Wenn durch die bildgebenden Verfahren Kontraindikationen ausgeschlossen werden konnten, kann eine Liquoruntersuchung aus differenzialdiagnostischen Gründen (z.B. entzündlicher Prozess) sinnvoll sein. Die Beurteilung des Liquors bezüglich einer disseminierten Tumorzellaussaat (M1) ist bei potenziell metastasierenden Tumoren notwendig und im Rahmen von Studienprotokollen erforderlich. Die Beurteilung von Liquorpräparaten sollte durch darin erfahrene Referenzzentren erfolgen. Eine Artdiagnose aus dem Liquor allein ist nur selten möglich.

Tumormarker

Untersuchung von Tumormarkern in Serum (und ggf. Liquor): Tumormarker (AFP, CEA, β -HCG, PLAP, Prolactin) sollten bei allen suprasellären und epiphysären Mittellinientumoren und bei Verdacht auf sezernierende Keimzelltumoren präoperativ in Liquor und Blut untersucht werden, da sie den weiteren Gang der Diagnostik und Therapie leiten können.

Histopathologie und Tumorbilogie

Da die Artdiagnose zunächst offen ist und auch Entzündungen, Abszesse, umschriebene Blutungen und reine Zysten sich als intrakranielle Raumforderung präsentieren können, muss in der Regel die endgültige Diagnose durch eine histopathologische Untersuchung erfolgen.

- Ausnahmen stellen folgende vier Konstellationen dar:
 - Im Rahmen einer NF 1, Tumoren die eindeutig der Sehbahn zugeordnet werden können, bei denen es sich nahezu ausschließlich um pilozytische Astrozytome WHO-Grad I handelt.

- Sezernierende maligne Keimzelltumoren können an den erhöhten Tumormarkern erkannt werden und erfordern nicht in jedem Fall eine Biopsie.
- Bifokale Germinome, bei denen eine Tumormarkererhöhung im Serum und Liquor ausgeschlossen wurde und der Tumorsitz eindeutig der Lokalisation Pinealis- und suprasellären Region zugeordnet werden kann.
- Maligne, diffus intrinsisch wachsende Hirnstammtumoren können durch ihre spezifische Bildgebung (und eventuell eine begleitende MRS) oft genügend charakterisiert werden. Eine biopsische Gewinnung von Tumormaterial kann bei vertretbarem operativem Risiko aus therapeutischen (zur Target-Therapie) und aus wissenschaftlichen Gründen (molekularbiologische Tumoranalyse) im Rahmen von Studien erwogen werden.

Die histologische Diagnostik kann im Rahmen einer sowieso geplanten Resektion, einer gezielten offenen Probebiopsie oder einer stereotaktischen Biopsie erfolgen. Die diagnostische Bewertung wird primär vom lokalen Neuropathologen durchgeführt und folgt den Richtlinien der WHO-Klassifikation und -Gradierung der Tumoren des ZNS (22, 27). Eine zusätzliche zentrale Beurteilung durch das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie ist nützlich und in Therapiestudien notwendig! Hier sind innerhalb der jeweiligen Entitäten zunehmend auch die jeweiligen histologischen Subtypen, die in den letzten Jahren für viele Hirntumoren des Kindes- und Jugendalters identifiziert wurden, für die Therapiestratifizierung relevant (15). Neben der konventionellen Histopathologie und Immunhistochemie haben molekularbiologische Untersuchungen zunehmend an Bedeutung gewonnen. So sind biologische Parameter bei einigen Hirntumorentitäten inzwischen für die postoperative Therapiestratifizierung im Rahmen von Studien relevant (z.B. Mutation von β -catenin oder TP53, Amplifikation von MYC, Monosomie 6 beim Medulloblastom). Die routinemäßige Asservierung von schockgefrorenem Tumormaterial ist v.a. für die Auswahl eventueller zielgerichteter Therapiekonzepte in der Rezidivsituation und für die Validierung neuer prognostischer Parameter sinnvoll (Tumorbanking) (15).

Empfehlenswerte diagnostische Schritte

Notwendige präoperative Tumordiagnostik

- Anamnese und neurologische Untersuchung inklusive ophthalmologische Untersuchung (im Notfall nur Augenhintergrundspiegelung)
- Kraniale MRT vor und nach Kontrastmittelgabe (CCT vor und nach KM, wenn MRT nicht verfügbar bzw. CCT ohne Kontrastmittelgabe bei sellären/parasellären Raumforderungen zum Nachweis von Verkalkungen oder Überprüfung der Tumorzelldichte)
- Spinale MRT vor und nach Kontrastmittelgabe bei spinalen Tumoren
- Bestimmung der Tumormarker bei allen Mittellinientumoren

Weitere übliche präoperative Diagnostik

- Körperliche Untersuchung mit Somatogramm, Röntgenaufnahme der Lungen, EKG, evtl. Echokardiographie (in Abhängigkeit von Operationsmethode und -lagerung), Laboruntersuchung mit Blutbild, Gerinnungsstatus, Elektrolyten, BSG, im Rahmen von Therapiestudien LDH und NSE. Je nach Tumorsitz augenärztliche Untersuchung.

Notwendige postoperative Resttumordiagnostik

- Anamnese und neurologische Untersuchung, sowie eventuell ophthalmologische Untersuchung
- Kraniales MRT vor und nach Kontrastmittel (CCT vor und nach KM, wenn MRT nicht verfügbar; vor und nach der Operation zur besseren Vergleichbarkeit die gleiche Methode einsetzen!) zur Resttumorbestimmung. CCT ohne Kontrastmittelgabe bei Nachweis von Verkalkungen in der präoperativen CCT ohne Kontrastmittelgabe. Die Untersuchung muss innerhalb der ersten 48 (maximal 72) Stunden nach der Operation, jedoch nicht am Operationstag durchgeführt werden, da eine sichere Interpretation wegen unspezifischer postoperativer Schrankenstörungen und Narbenbildung später nicht mehr gelingt. Eine Ausnahme bildet als extraaxialer Tumor das Kraniopharyngeom, dessen postoperative MRT-Bildgebung nicht an die ersten 48 Stunden nach der Operation gebunden ist.

Notwendige Metastasendiagnostik (bei potenziell metastasierenden Tumoren)

- Spinales MRT vor und nach Kontrastmittel (besser präoperativ).
- Liquorzytologie, lumbal gewonnener Liquor 14 Tage postoperativ vor Beginn der Strahlen- oder Chemotherapie.
- Im Einzelfall nützlich: Schädelsonographie bei Säuglingen, Skelettröntgen oder -szintigraphie, Knochenmarkaspiration oder -biopsie, Ganzkörper-MRT oder CT-Thorax/-Abdomen (z.B. bei ATRT).
- Bei Verdacht auf ein Rhabdoid-Tumor-Prädispositionssyndrom ist eine zusätzliche Untersuchung der Bauchorgane und des Skelettsystems angeraten (je nach Alter z.B. Ganzkörper-MRT und/oder Skelettszintigraphie)

Spezielle Diagnostik vor Beginn einer etwaigen Radiotherapie

- Vor Durchführung einer Strahlentherapie können im Einzelfall für die Bestrahlungsplanung spezielle zusätzliche Untersuchungen notwendig werden, die mit den Radiotherapeuten abgesprochen werden müssen.

Zusätzlich empfehlenswerte Untersuchungen zur Erfassung der Schädigung durch den Tumor oder die Therapie

- Neuroendokrinologische Diagnostik
- Neuropsychologische Testung
- Je nach Tumorsitz augenärztliche Diagnostik
- Audiometrie
- Neurophysiologische Untersuchungen (siehe oben)
- Untersuchung der Lebensqualität

Zusätzlich empfehlenswerte Untersuchungen zur Erfassung eines genetischen Risikos

- Untersuchung von Tumormaterial und Blut des Patienten und ggf. Blut von Angehörigen auf Keimbahnmutationen nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis entsprechend Gendiagnostikgesetz (z.B. bei ATRT, Plexuskarzinom, jungen Kindern mit desmoplastisch/nodulären Medulloblastomen bzw. z. A. eines familiären Tumorprädisposition-Syndroms)

Notwendige Diagnostik im Rahmen der Nachsorge (krankheitsspezifische Nachsorgepläne sind unter http://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e1738/e1756/index_ger.html zu finden)

- Anamnese und neurologische Untersuchung
- Kraniales MRT drei Monate nach Operation, danach 1/2-jährlich, nach 2 Jahren jährlich (falls im Rahmen von Therapiestudien nicht anders vorgesehen), nach 10

Jahren in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf

- Neuropsychologische Untersuchung
- Verlaufsuntersuchungen zur Lebensqualität
- Endokrinologische Diagnostik nach Operation/Strahlentherapie von Tumoren der Sellaregion und jeder Ganzhirn-Strahlentherapie (siehe Leitlinie Kraniopharyngeom und Medulloblastom, und S3-Leitlinie "Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter")
- HNO-Untersuchung (Audiometrie)
- Je nach Tumorsitz augenärztliche Diagnostik
- Neurophysiologische Untersuchungen (siehe oben)

In Erprobung befindliche Methoden

- Positronenemissionstomographie (PET) mit neuen molekularen Markern z.B. zur Erfassung der proliferativen Aktivität
- Insulin-like-Growth-Factor-Bindungsproteine und Insulin-like-Growth-Faktoren im Liquor