

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Wertigkeit der
5-Aminolävulinsäure- (5-ALA-)
gestützten Gliomchirurgie**

Pakrah-Bodingbauer B, Loyoddin M

Oberndorfer S, Kleinpeter G

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (2), 22-25

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Wertigkeit der 5-Aminolävulinsäure- (5-ALA-) gestützten Gliomchirurgie

B. Pakrah-Bodingbauer¹, M. Loyoddin¹, S. Oberndorfer², G. Kleinpeter¹

Kurzfassung: *Einleitung:* Das Glioblastoma multiforme ist mit 50 % die häufigste Tumorentität unter den Gliomen. Ein wichtiger Faktor für das Überleben des Patienten mit einem bösartigen Hirntumor stellt die möglichst radikale Resektion des Tumors dar. Die intraoperative Resektionskontrolle mittels 5-ALA (5-Aminolävulinsäure) kann die angestrebte radikale Entfernung des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteils verbessern.

Patienten und Methoden: An der neurochirurgischen Abteilung Rudolfstiftung wurden in einem Zeitraum von 08/2007–06/2008 13 Patienten mit 5-ALA neuronavigiert operiert. Bei allen bestand radiologisch der Verdacht auf ein Glioblastoma multiforme. Die primär chirurgische Zielsetzung war eine radikale Resektion des Tumors. Bei 10 Patienten erfolgte eine vollständige Resektion, in drei Fällen kam es zu einer Teilresektion. Die histologische Diagnose lautete bei 11 Patienten Glioblastoma multiforme, bei einem Oligodendrogliom und bei einem weiteren Patienten wurde ein anaplastisches Astrozytom festgestellt. Alle Patienten erhielten postoperativ eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie.

Ergebnisse: In der postoperativen Nachbeobachtungszeit von 5,2 Monaten (0–10 Monate) traten insgesamt 2 Rezidive (nach 6 und 4 Monaten) auf. Als postoperative Komplikation ist bei einem Patienten bei präoperativer Hemiparese

eine Hemiplegie aufgetreten, bei 3 weiteren Patienten kam es zu einer leichten temporären Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustandsbildes. Bei allen übrigen verliefen der Eingriff und die postoperative Zeit komplikationslos.

Schlussfolgerung: Die fluoreszenzgestützte Chirurgie mit 5-ALA hat sich sicher und standardisiert an unserer Abteilung etablieren lassen. Unter der Anwendung von 5-ALA lässt sich nachweislich ein höherer Prozentsatz des Tumors entfernen, wodurch die Patienten von den postoperativen adjuvanten Behandlungsmodalitäten besser profitieren. Eine 100%ige Radikalität ist jedoch auch durch diese Methode nicht erreichbar.

Abstract: Significance of Fluorescence-guided Surgery with 5-Aminolevulinic Acid for Resection of Malignant Glioma. *Background:* The glioblastoma multiforme, the most common primary brain tumour in adults, is usually rapidly fatal. The current standard of care for newly diagnosed glioblastoma is surgical resection to the extent feasible, followed by adjuvant radio- and chemotherapy. The survival benefit is strongly associated with complete resection of the contrast-enhancing tumour. The percentage of complete resection of the contrast-enhancing

tumour has increased with the application of 5-ALA (5-aminolevulinic acid).

Methods: Patients with radiologically diagnosed glioblastoma multiforme were included in this follow-up trial between 08/2007 and 06/2008 at the Department of Neurosurgery of the KAV Rudolfstiftung. All patients included had potentially curative surgery. We could achieve a complete resection of a contrast-enhancing tumour in 10 and an incomplete resection in three patients, because of the localisation of the tumour. The pathological analysis showed in 11 patients a glioblastoma multiforme, in one an oligodendroglioma and in one an anaplastic astrocytoma. All patients received a combination of radio- and chemotherapy after surgery.

Results: Median follow-up is about 5.2 months (0–10). All patients are alive after this short-term period. Two patients have developed a recurrence of the tumour. As an adverse event, we documented in one case hemiplegia caused by a preoperatively existing hemiparesis; in three patients a temporary neurological deficit. No further complications in any of the other surgically treated patients have been documented.

Conclusions: Fluorescence-guided surgery with 5-ALA enables more complete resection of a contrast-enhancing tumour without additional risk. It was safe to implement this new method in daily neurosurgical practice. **Neurochir Psychiatr 2009; 10 (2): 22–5.**

■ Einleitung

Das Glioblastoma multiforme ist mit 50 % die häufigste Tumorentität unter den Gliomen. Nimmt man alle primären Hirntumoren, so ist jeder vierte ein Glioblastom. Dieser maligne Hirntumor zeichnet sich durch ein aggressives Wachstum, eine Tumorverdopplungszeit von 4–7 Tagen und eine Volumenverdopplungszeit von zirka 3 Wochen aus.

Das Behandlungsziel bei Glioblastomen ist eine möglichst vollständige Resektion des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteils. Durch die Kombination von Chemo- und Radiotherapie wurde eine Steigerung der 2-Jahres-Überlebensrate auf 26,5 % im Vergleich zu 10,4 % bei alleiniger Strahlentherapie erreicht. Die mediane Überlebenszeit betrug 14,6 vs. 12,1 Monate. Das rezidivfreie Überleben ergab 7,2 vs. 5,0 Monate [1].

Ziel des neurochirurgischen Eingriffs ist eine möglichst ausgedehnte Resektion des Tumors bei größtmöglicher Scho-

nung funktionell wichtiger Areale bzw. Erhaltung neurologischer Funktion. Die Schwierigkeit einer vollständigen Resektion wird auf die biologische Eigenschaft dieser Tumoren zurückgeführt. Maligne Hirntumoren haben ein infiltrierendes Wachstum in das umliegende Hirngewebe, sie weisen keine Kapsel auf und können damit nicht *in toto* entfernt werden. Durch dieses infiltrative Wachstum kann eine Tumorgrenze sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch nicht eindeutig bestimmt werden. Demzufolge ist durch eine Operation eine komplette Entfernung des Tumorgewebes nicht möglich und der Krankheitsverlauf ist nach der Operation von der Wirksamkeit der Zusatztherapien abhängig.

Ein neurochirurgisches Forschungsziel der vergangenen 10 Jahre war, die chirurgische Resektabilität von malignen Hirntumoren ohne zusätzlich erhöhte Morbidität und Mortalität zu steigern. Vielversprechend erwiesen sich die Forschungsarbeiten von Prof. Dr. W. Stummer (Neurochirurgische Universitätsklinik Düsseldorf), der bereits 1998 die Wertigkeit von 5-ALA (5-Aminolävulinsäure) in der Tumorchirurgie beschrieb [2]. Die intraoperative Resektionskontrolle mittels 5-ALA kann die angestrebte radikale Entfernung des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteils verbessern. Damit erhöhte sich der Anteil der Patienten mit rezidivfreiem 6-Monats-Überleben signifikant [3]. Dennoch kann weder die Resektionskontrolle mittels 5-ALA noch die Chemo- und Strah-

Aus der ¹Neurochirurgischen Abteilung, KA Rudolfstiftung und der ²Abteilung für Neurologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Bita Pakrah-Bodingbauer, Neurochirurgie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, A-1030 Wien, Juchgasse 25; E-Mail: bita.pakrah-bodingbauer@wienkav.at

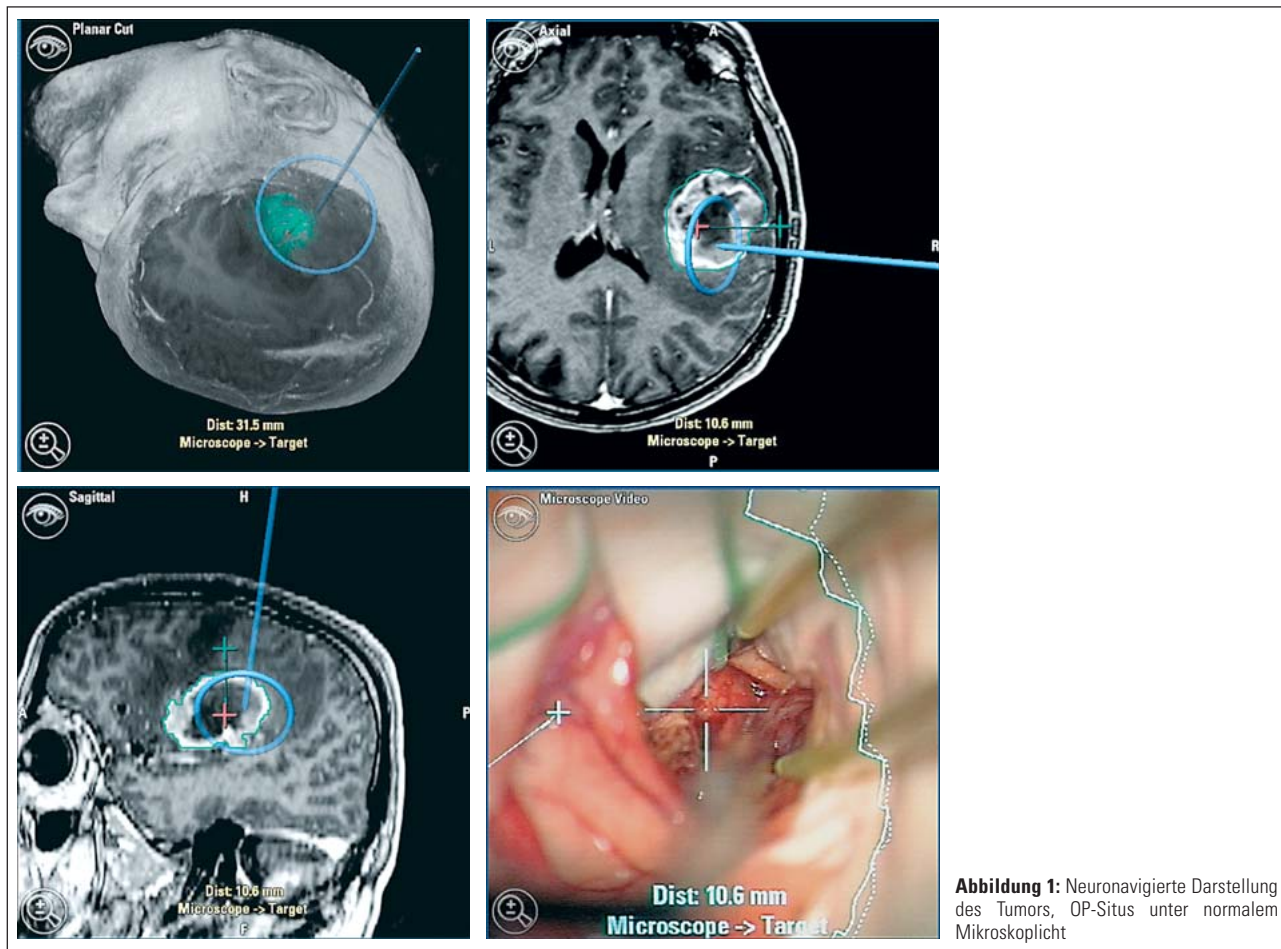


Abbildung 1: Neuronavigierte Darstellung des Tumors, OP-Situs unter normalem Mikroskoplicht

lenthherapie das Auftreten eines Rezidivtumors verhindern [1, 3, 4, 5].

Durch die Kooperation zwischen der Neurochirurgischen Abteilung der KA Rudolfstiftung und der Neurochirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf konnte diese Methode auch bei uns etabliert werden. Seit August 2007 wird in der KA Rudolfstiftung als erster neurochirurgischer Abteilung Wiens 5-ALA bei malignen Hirntumoren routinemäßig eingesetzt.

■ **Eigenschaft von 5-ALA und die Ursache der Akkumulation in der Tumorzelle**

5-ALA ist eine körpereigene Substanz, die eine Vorstufe von Häm in der Porphyrinsynthese darstellt. 5-ALA wird normalerweise über Protoporphyrin IX zu Häm, dem roten Blutfarbstoff, metabolisiert. In Tumorzellen findet dieser Umbau nicht vollständig statt. Protoporphyrin IX akkumuliert in der Tumorzelle. Dafür ursächlich scheint ein Enzymdefekt bei der Hämsynthese und die vermehrte Aufnahme von 5-ALA in die stoffwechselaktive entartete Zelle zu sein [6].

Verabreichung

5-ALA wird dem Patienten 3–4 Stunden vor der Narkoseeinleitung in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht (KG) oral als wässrige Lösung verabreicht. Sie stellt eine nebenwir-

kungsarme Substanz dar. Eine erhöhte Lichtempfindlichkeit für 24 Stunden ist möglich, sodass den Patienten eine 24 Stunden andauernde Sonnenkarenz empfohlen wird. Aufgrund der hepatalen Exkretion von 5-ALA finden sich manchmal leicht erhöhte Leberfunktionsparameter. 5-ALA wird über die Niere ausgeschieden.

Im Operationsbereich

Zu Beginn werden unter normalem weißen Licht der leicht identifizierbare Tumoranteil sowie die nekrotischen Areale reseziert (Abb. 1). Intraoperativ ist es dem Chirurgen jederzeit möglich, durch das Einbringen eines 440 nm Filters in die Lichtquelle ein blau-violettes Licht zu erzeugen (Abb. 2). Unter diesem blau-violetten Licht ist der Tumor tiefrot und vom normalen Hirngewebe gut abzugrenzen. Das Grenzgebiet zwischen Tumor und gesundem Gewebe erscheint zartrosa (Abb. 3). Die Resektion wird mit Entfernung des rosa leuchtenden Anteils abgeschlossen.

Erfahrungen mit 5-ALA an der KA Rudolfstiftung

13 Patienten wurden im Zeitraum von 08/2007–06/2008 an der Neurochirurgischen Abteilung der KA Rudolfstiftung mit 5-ALA neuronavigiert operiert (Tab. 1). Bei allen Patienten bestand radiologisch der Verdacht auf ein Glioblastoma multiforme. Die primäre chirurgische Zielsetzung war eine möglichst radikale Resektion des Tumors.



Abbildung 2: Umstellung des Mikroskoplichts auf Blaulicht zur Anwendung von 5-ALA

Von den 13 Patienten waren 10 männlich und 3 weiblich (Durchschnittsalter 53,1; Range 31–73 Jahre). Bei allen Patienten erfolgte postoperativ innerhalb von 48 Stunden eine Magnetresonanztomographie (MRT). Bei zehn Patienten zeigte sich radiologisch eine vollständige Resektion, in drei Fällen kam es zu einer Teilresektion. Zwei Patienten wurden an einem Glioblastomrezidiv operiert.

Die histologische Diagnose lautete bei 11 Patienten Glioblastoma multiforme, bei einem Patienten war die endgültige histologische Diagnose ein Mischgliom (anaplastisches Oligodendrogliom WHO-Grad III). Intraoperativ fand sich bei diesem Patienten keine Rotfärbung im Tumorbereich. Bei einem anderen Patienten wurde trotz eines sehr intensiven rötlichen Aufleuchtens histologisch ein anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III festgestellt. Bis jetzt bestand die Annahme, dass das intensive Aufleuchten von 5-ALA auf die Diagnose Glioblastoma multiforme beschränkt ist.

Alle Patienten erhielten postoperativ eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie. In der postoperativen Nachbeobachtungszeit von 5,2 Monaten (Range 0–10 Monate) traten insgesamt 2 Rezidive (nach 4 und 6 Monaten) auf. Als postoperative Komplikation hat sich bei einem Patienten die vor-

Tabelle 1: Daten der mit 5-ALA behandelten Patienten (n = 13)

Alter (Jahre)	53,1 (31–73)
Geschlechterverhältnis m:w	10:3
Behandlungszeitpunkt	
– Primär	11
– Sekundär (Rezidiv)	2
Histologie	
– Glioblastom	11
– Anaplastisches Astrozytom	1
– Oligodendrogliom	1
Follow-up (Monate)	5,2 (0–10)
Rezidiv	2
Überlebt	13
Verstorben	0

bestehende Hemiparese zu einer Hemiplegie verschlechtert. Bei 3 weiteren Patienten kam es zu einer leichten Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustandsbildes (bei einem Patienten kam es zu einer temporären Hemiparese, bei zwei weiteren Patienten zeigte sich eine kurzzeitige Sehverschlechterung). Bei allen übrigen Patienten verliefen der Eingriff und die postoperative Zeit komplikationslos.

5-ALA konnte weiters bei einer offenen Biopsie zur Darstellung von Tumorgewebe nach 2 erfolglosen stereotaktischen Gewebeentnahmen verwendet werden.

■ Schlussfolgerung

Die fluoreszenzgestützte Chirurgie mit 5-ALA hat sich sicher und standardisiert an unserer Abteilung etablieren lassen. Aus unseren und internationalen Erfahrungen mit 5-ALA lässt sich ableiten, dass durch die fluoreszenzgestützte Resektion eine möglichst komplette Entfernung des malignen Tumors ohne wesentliche Steigerung der Morbidität und Mortalität erzielt werden kann [7].

In einigen Arbeiten, die sich mit einer frühen postoperativen Bildgebung (CCT, MRT) als Grundlage zur Einschätzung von Resttumoren beschäftigt haben, zeigt sich, dass nur in 20 % der Fälle der kontrastmittelaufnehmende Tumoranteil entfernt wurde [8, 9]. Unter der Anwendung von 5-ALA lässt



Abbildung 3: Links: OP-Situs unter Weißlicht; Mitte: 5-ALA wird von malignen Gliomen in eine fluoreszierende Substanz umgewandelt; rechts: Darstellung von Resttumor unter Fluoreszenzlicht

sich nachweislich ein höherer Prozentsatz des Tumors entfernen [3].

Retrospektiv können wir außerdem aus eigener Erfahrung berichten, dass bei unklarer radiologischer Diagnostik (Differenzialdiagnose: Metastasen bei unbekanntem Primum) die Verabreichung von 5-ALA sinnvoll erscheint, weil sich intraoperativ verbessert eine histologische Diagnose aus dem Tumormaterial erstellen lässt.

■ Relevanz für die Praxis

Ziel jeglicher neurochirurgischen Tumorbehandlung ist die vollständige Entfernung des Tumors. Diesem Vorsatz kommen die Neurochirurgen durch 5-ALA ohne wesentliche Steigerung der Morbidität und Mortalität näher.

Literatur:

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–96.
2. Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, Goetz AE, Kiefmann R, Reulen HJ. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 1998; 42: 518–26.
3. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392–401.
4. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 1003–13.
5. Van den Bent MJ, Stupp R, Mason W, Mirimanoff RO, Lacombe D, Gorlia T, on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumour Group/Radiotherapy Group and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG). Impact of the extent of resection on overall survival in newly-diagnosed glioblastoma after chemo-irradiation with temozolamide. *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3: 134.
6. Olivo M, Wilson BC Mapping ALA-induced PPIX fluorescence in normal brain and brain tumour using confocal fluorescence microscopy. *Int J Oncol* 2004; 25: 37–45.
7. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Opperl F, Turowski B, Woiciehowsky C, Franz K, Pietsch T; ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008; 62: 564–76.
8. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. 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: 45–61.
9. Vecht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, Eijkenboom WM, Stefanko SZ. The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 466–71.

Dr. med. Bita Pakrah-Bodingbauer

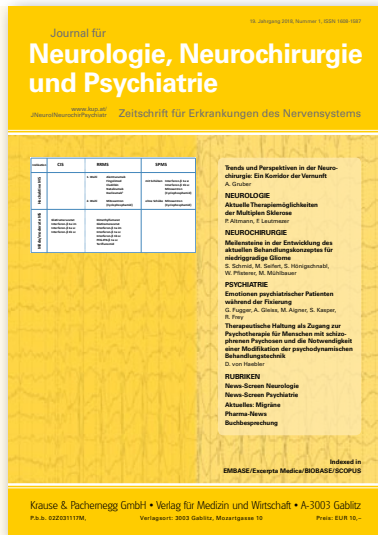
Geboren 1973 in Teheran. 1997–2003 Medizinstudium in Wien. 2003–2004 Assistenzärztin für Neurochirurgie an der Charité in Berlin, 2005–2006 an der Univ.-Klinik für Neurochirurgie in Wien, seit 2006 an der Abteilung für Neurochirurgie Rudolfstiftung Wien.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Auswertung der Gamma-Knife-Behandlung bei Patienten mit Gehirnkavernomen, Kryochirurgie zur Behandlung von Orbitatumoren, Wertigkeit der 5-ALA-gestützten Gliomchirurgie, internationale Studienkoordination (STICH II, ARUBA).



Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Österreichische Gesellschaft für Epileptologie – Mitteilungen

