

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Klinik für Interne Medizin Kleintiere

(Leiter: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener Dipl.ECVIM-CA Dipl.ACVIM PhD)

Auswirkungen der Bestrahlungstherapie auf die Überlebenszeit von Hunden mit intrakraniellen Tumoren

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Isabella Zeilerbauer

Wien, im Jänner 2022

Betreuerin: Priv.-Doz. Dr.med.vet. Birgitt Wolfesberger

Gutachterin: Dr. Andrea Klang

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Literaturübersicht.....	2
2.1. Tumoren des Nervensystems Klassifikation und Grading	2
2.2. Ätiologie und Epidemiologie	4
2.3. Klinische Symptome und Pathophysiologie	6
2.4. Diagnostik und Staging.....	10
2.4.1. Voruntersuchungen	10
2.4.2. Bildgebende Diagnostik	12
2.4.3. Tumor Biopsie und Pathohistologie	14
2.4.4. Liquoruntersuchung	16
2.5. Therapie und Prognose	19
2.5.1. Palliative Behandlung	19
2.5.2. Chemotherapie	20
2.5.3. Chirurgische Entfernung	22
2.5.4. Bestrahlungstherapie	23
2.5.5. Vergleich Bestrahlungstherapie und chirurgische Entfernung	25
2.5.6. Innovative Therapieansätze	37
3. Material und Methode	38
3.1. Patientendaten	38
3.2. Untersuchungsmethoden	41
3.2.1. CT	41
3.2.2. MRI	41
3.2.3. Liquoruntersuchung	41
3.3. Behandlungsmethoden	41
3.4. Literaturrecherche	42
3.5. Statistische Methoden	42

4. Ergebnisse	43
4.1. Patientencharakteristika	43
4.2. Neurostatus	46
4.3. Allgemeinverhalten	48
4.4. Tumorsubtyp	49
4.5. Tumorlokalisation	51
4.6. Therapie	54
4.6.1. Bestrahlung	54
4.6.2. Chirurgische Entfernung	56
4.6.3. Medikamente	57
4.6.4. Medizinische Nachsorge	57
4.7. Besserung der Symptome und des Allgemeinverhaltens durch die Bestrahlung	58
4.8. Reaktion des Tumors auf die Bestrahlung	61
4.9. Nebenwirkungen	64
4.10. Überlebenszeit und Ausbildung zusätzlicher Tumoren	67
5. Diskussion	70
6. Zusammenfassung	81
7. Summary	82
8. Abkürzungsverzeichnis	83
9. Literaturverzeichnis	84

1. Einleitung und Fragestellung

Gehirntumore stellen eine häufige Erkrankung bei Hunden dar, die zu einem erhöhten Leidensdruck von Tier sowie Besitzer führen können und die letztendlich das Leben eines Patienten sehr stark einschränken und verkürzen. Eine Strahlentherapie ist für die meisten dieser Hunde die Therapie der Wahl, da es sich um ein lokal begrenztes Tumorgeschehen handelt und Gehirntumore meist nicht zu Metastasierungen neigen. Ziel dieser Therapiemethode ist stets die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität und bei einem Teil der Hunde kann sogar eine komplette Remission erreicht werden. Außerdem zeigt sich in zahlreichen Studien, dass mithilfe einer Strahlentherapie, sowohl als Monotherapie oder auch in Verbindung mit einer chirurgischen Tumorentfernung, gute mediane Überlebenszeiten erreicht werden können. Es ist jedoch wichtig vor Beginn einer Strahlentherapie den Besitzer über mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen zu informieren und gemeinsam abzuwägen, welche der verschiedenen Therapiemöglichkeiten für den jeweiligen Patienten am ehesten in Frage kommt. Mittels bildgebender Verfahren und anderer diagnostischer Schritte können wichtige hinweisgebende Informationen, zum Beispiel die anatomische Lokalisation, erhoben werden. Dadurch kann eine bessere prognostische Einschätzung getroffen, ein angemessenes Therapieprotokoll ausgewählt und der Krankheitsverlauf vor und auch nach der Strahlentherapie überwacht werden. Laut einer schwedischen Studie waren 96% der befragten Tierbesitzer mit der Entscheidung ihren Hund einer Bestrahlungstherapie zu unterziehen durchaus zufrieden und würden die Entscheidung stets wieder genauso treffen, da es für sie den hohen Aufwand wert war und die Vorteile überwogen haben.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die mediane Überlebenszeit von Hunden mit einem Gehirntumor nach Behandlung mit einer Strahlentherapie und die damit in Verbindung aufgetretenen Nebenwirkungen, sowie das Ansprechen auf die Therapie festzustellen. Außerdem wurde erhoben, ob gewisse Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Tumorsubtyp oder Tumorlokalisierung eine Auswirkung auf den Behandlungserfolg und die mediane Überlebenszeit der Patienten haben. Die ermittelten Daten sowie die mediane Überlebenszeit wurden anschließend mit den Resultaten von anderen Studien über unterschiedliche Strahlentherapieprotokolle verglichen.

2. Literaturübersicht

2.1. Tumoren des Nervensystems Klassifikation und Grading

In der Literatur finden sich mehrere Wege intrakraniale Tumoren einzuteilen. Eine wichtige davon ist die Klassifikation in primäre und sekundäre Tumoren (Song et al. 2013). Eine direkte Tumor-Entstehung aus Zellen des Gehirns selbst, wie beispielsweise Neuronen, Gliazellen oder Meningen, wird dabei als „primärer Gehirntumor“ bezeichnet. Der Ausdruck „sekundärer intrakranialer Tumor“ bezieht sich hingegen auf das Auftreten von intrakraniellen Metastasen, die von einem weiter entfernten Primärtumor stammen. Genauso kann mit dem Ausdruck aber auch das Durchbrechen eines Tumors gemeint sein, der zuvor in einer, dem Gehirn benachbarten Lokalisation entstand und sich dann bis in die Schädelhöhle ausbreitet (Vail et al. 2020). J. M. Snyder beschreibt in einer Studie über sekundäre intrakranielle Tumoren das Auftreten von häufig beobachteten Gehirn-Metastasen. Dazu zählen unter anderem Hämangiosarkome, Lymphosarkome und Karzinome, welche von primären Tumoren in Lungen, Nieren oder dem Herzen ausgehen können (Snyder et al. 2008). Die prozentuale Verteilung der sekundären Tumoren wurde in einer Studie mit 435 Hunden wie folgt, dargestellt: Hämangiosarkome 35%, Lymphome 20%, metastasierende Karzinome 19%, Hypophysentumoren 12%, nasale Karzinome 6%, maligne Melanome 3% und histiozytäre Sarkome 3% (Song et al. 2013). Ein Fallbericht von 2018 zeigt auf, dass in seltenen Fällen sogar das synchrone Auftreten von Primär- und Sekundärtumor an derselben Lokalisation möglich ist. Im Rahmen einer histopathologischen Untersuchung des Gehirns einer französischen Bulldogge konnte ein Sekundärtumor, genauer eine Adenokarzinom-Metastase von der Prostata ausgehend, nachgewiesen werden, welche sich im Inneren eines Oligodendroglioms befand (Ros et al. 2018). In einem ähnlichen Fall aus dem Jahr 2006, der von einer neun-jährigen Boxerhündin handelte, wurde ebenfalls ein Oligodendrogliom mit einem darin enthaltenen Adenokarzinom diagnostiziert. Die betreffende Metastase war auf den Primärtumor in der Mamma zurückzuführen (Alves et al. 2006). Wie häufig tatsächlich sekundäre intrakranielle Tumoren bei Hunden zu finden sind, lässt sich jedoch nicht eindeutig vorhersagen, denn die genannten Zahlen in wissenschaftlichen Untersuchungen variieren sehr stark. Song et al. spricht von einer Prävalenz von 4,5% in einer gesamten Population, wobei fast die Hälfte aller Gehirntumor-Patienten, nämlich 208 der insgesamt 435 Hunde, an hämatogenen Metastasen litten. Die jeweiligen Ursprungstumoren ließen sich in die drei Hauptgruppen Hämangiosarkome, Lymphome und Karzinome verschiedenster zugehöriger Organe unterteilen (Song et al. 2013). Eine andere Studie beschäftigte sich auch mit dem Auffinden von sekundären Gehirntumoren und fand nur in 68 von 400 Patienten Metastasen vor. Es muss allerdings erwähnt werden, dass die Studie sich nicht ausschließlich, wenn auch größtenteils mit Hunden befasste, denn es wurden auch andere Tierarten mit einbezogen. Grundsätzlich kann aber gemutmaßt werden, dass die Dunkelziffer an Gehirnmetastasen

durchaus höher ist, als vermutet, denn frühe Metastasen-Stadien bleiben häufig aufgrund von fehlenden klinischen Auffälligkeiten lange Zeit unentdeckt (Luginbuehl 1963). In der Humanmedizin hingegen gelten Metastasen als die am häufigsten vorkommenden Tumoren des zentralen Nervensystems, es wird sogar davon ausgegangen, dass etwa 30% aller Tumoren ins Gehirn streuen können (Gavrilovic und Posner 2005, Lapointe et al. 2018).

Um eine Einteilung intrakranialer Tumoren nach histologischen Gesichtspunkten treffen zu können, veröffentlichte die WHO 2007 eine Klassifikation der verschiedenen intrakraniellen Tumortypen, die auf den Humanbereich zugeschnitten ist (Louis et al. 2007). Da es in der Veterinärmedizin keine eigene Einteilung gibt, bemühte man sich in Anlehnung an diese Kriterien der WHO auch für Haustiere eine ähnliche Nomenklatur zu treffen, wobei man sich vor allem daran orientierte aus welchem Ursprungsgewebe die Tumorzellen hervorgehen (Vail et al. 2020). Die sechste und aktuell neueste Version der WHO Klassifikation für die Humanmedizin stammt aus dem Jahr 2021 (Louis et al. 2021). Aus einer, an Haustiere angepassten Version geht hervor, dass der Großteil der intrakraniellen Tumoren, mit einer Häufigkeit von 45%-52%, die Gruppe der Meningeome darstellten. Wie der Name schon verrät, gehen diese aus extraneuronalen Strukturen, nämlich den Hirnhäuten hervor. Die restlichen Gehirntumoren-Arten haben ihren Ursprung im Gehirnparenchym. Hiervon stellen die häufigsten Vertreter Astrozytome, welche in 13-60% der Fälle diagnostiziert werden, Oligodendrogliome mit einem Anteil von 14-23%, und Choroidplexustumore, welche nur 6% der primären Gehirntumoren bei Hunden ausmachen (Snyder et al. 2006, Song et al. 2013). Die restlichen Tumorarten werden prozentual gesehen eher seltener nachgewiesen und umfassen das Spektrum der übrigen neuroepithelialen aber auch mesenchymalen Tumoren. Dazu zählt man Oligoastrozytome, embryonale Tumoren (primitive neuroektodermale Tumoren), Lymphome des zentralen Nervensystems, Gliomatosis cerebri, histiozytäre Sarkome und Ependymome (Vail et al. 2020).

Neben den histologischen Gesichtspunkten werden die einzelnen Gehirntumore auch nach Graden eingeteilt, um ihr biologisches Verhalten in die Diagnose mit einzubeziehen. Dabei orientiert man sich nach morphologischen Kriterien, die auf den Malignitätsgrad schließen lassen. Beurteilt werden die Zellbeschaffenheit und welche Zelltypen erkennbar sind, die unterschiedlichen Erscheinungsbilder von Zellkernen, die Mitoserate, das Auftreten von Nekrose, die Ausprägung der mikrovaskulären Proliferation, welche aus einer gesteigerten Synthese pro-angiogenetischer Zytokine (wie vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren) resultiert. Beispielsweise werden Meningeome in drei Grade (Grad 1, atypisches und malignes Meningeom) und Choroidplexustumoren ebenfalls in drei Grade (Papillom, atypisches Papillom und Karzinom) unterteilt, während man bei Astrozytomen von vier Graden (pilozytisch, diffus, anaplastisch, Glioblastom) spricht (Louis et al. 2007).

2.2. Ätiologie und Epidemiologie

Die Inzidenzrate von intrakraniellen Tumoren liegt etwa bei 20 diagnostizierten Tumoren pro 100.000 Hunden in einem Jahr (Dobson et al. 2002).

Intrakranielle Tumore betreffen häufiger Hunderassen mit höherem Körpergewicht und außerdem eher in fortgeschrittenem Alter (Song et al. 2013). Hunde mit Meningeomen sind wiederum signifikant älter als Hunde mit anderen Gehirntumorarten. In der wissenschaftlichen Untersuchung von Song et al. lag das mediane Alter und Gewicht der Meningeom-Patienten bei 11 Jahren und 25,6 kg, während Gliome bei einem medianen Alter und Gewicht von 7 Jahren und 26,2 kg auftraten (Song et al. 2013). Snyder et al. erhielt ähnliche Ergebnisse bezüglich der Altersverteilung. Während das allgemeine Durchschnittsalter der Gehirntumorpatienten bei 9,5 Jahren lag, waren die meisten Hunde mit Meningeomen älter als Vertreter anderer Tumorklassen. Da Meningeome generell sehr langsam wachsen und vor allem im rostralen Cerebrum zu finden sind, führen sie erst verhältnismäßig spät zu, für den Besitzer erkennbaren, klinischen Symptomen (Snyder et al. 2006). Dieses Muster von Häufungen im höheren Alter lässt sich durch das gesamte Spektrum intrakranieller Tumoren hindurch verfolgen. Es gilt allgemein die Annahme, dass ein hohes Risiko für mittelalte bis alte Hunde bestehe, wobei die meisten Primär- und Sekundärtumoren bei Hunden, die älter als 5 Jahre sind, beschrieben werden (Vail et al. 2020).

Zwar konnte bei Gehirntumoren bis jetzt keine Prädisposition für ein bestimmtes Geschlecht nachgewiesen werden, jedoch sind Oligodendrogliome laut einer Studie bei erwachsenen männlichen Tieren über 5 Jahren doppelt so häufig zu finden wie bei weiblichen (Luginbühl 1964). Rasseprädispositionen wurden hingegen oft beobachtet. So zeigt sich, dass besonders häufig Rassen wie Golden Retriever und Boxer von Gehirntumoren betroffen sind, wobei Astrozytome und Oligodendrogliome vermehrt bei Boxern und Boston Terriern vorzufinden sind (Snyder et al. 2006). Bullmastiffs, Englische und Französische Bulldoggen repräsentieren ebenfalls einen großen Anteil der Patienten mit Gliomen. Es lässt sich also verallgemeinern, dass brachycephale Rassen eher zu Gliomen neigen (Bagley und Gavin 1998, Miller et al. 2019). In einer Studie, die sich mit der Ursachenfindung von neurologischen Defiziten ausschließlich bei Französischen Bulldoggen befasste, handelte es sich bei 37% der 343 neurologisch-auffälligen Rassehunde um Gehirntumorpatienten. Den Großteil dieser Gehirntumoren stellten wie erwartet Gliome dar, genauer gesagt betraf dies beinahe 70% der diagnostizierten intrakraniellen Tumoren (Mayousse et al. 2017). Meningeome treten bevorzugt auf bei Rassen wie Golden Retrievern, Boxern, Miniatur Schnauzern und Rat Terriern (Miller et al. 2019). Auch im Zusammenhang mit Rasseprädispositionen dienen Hunde als gute Modelle für das tiefere Verständnis von der Ausbildung menschlicher Gehirntumore. Mithilfe von Genom-Analysen durch die Verfahrenstechnik des „Massive Parallel Sequencing“ gelang

es bereits 2016 bei häufig betroffenen Hunderassen Gene zu identifizieren, die eventuell ausschlaggebend für das Auftreten von Gliomen sein könnten. Man untersuchte zu diesem Zweck das Genom von brachycephalen Hunderassen wie Boxern, Bulldoggen und Boston Terriern und verglich es mit brachycephalen Rassen wie Möpsen und Pekingesen, da diese nicht zu der Risikogruppe gezählt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass CAMKK2, P2RX7 und DENR signifikante Gen-Loci auf caninen Chromosomen darstellen könnten, welche im Zusammenhang mit einer „Gliomanfälligkeit“ sowohl bei Menschen als auch bei Hunden stehen.

2.3. Klinische Symptome und Pathophysiologie

Intrakraniale Tumoren verursachen durch den Raum, welchen sie einnehmen, in vielen Fällen Funktionsstörungen im Gehirn. Dies trifft sowohl auf primäre als auch auf sekundäre Tumoren zu. Indem der Tumor das gesunde Nervengewebe entweder infiltriert oder komprimiert, können direkt neurologische Ausfallserscheinungen ausgelöst werden. Eine weitere Möglichkeit die physiologische Funktion des Gehirns zu beeinträchtigen besteht im Auftreten von sekundären Prozessen, wie etwa peritumorale Ödembildung, Herniation, Neuroinflammation, obstruktiver Hydrocephalus und intrakranielle Hämorrhagien (Rossmeisl und Pancotto 2012). Primärtumoren spiegeln in vielen Fällen durch ihre assoziierten Symptome bereits sehr zuverlässig wider, in welcher neuroanatomischen Lokalisation sich die jeweilige solitäre Masse befindet (Miller et al. 2019).

Sobald die automatisch in Gang gesetzten Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichen, um dem immer geringer werdenden Platzangebot entgegenzuwirken, kommt es in Folge zu einem gesteigerten intrakraniellen Druck und einer daraus resultierenden Minderperfusion des Cerebrums (Rossmeisl und Pancotto 2012, Vail et al. 2020). Die erwähnten Mechanismen können nur in frühen Tumorstadien den intrakraniellen Druck innerhalb der Referenzbereiche halten und umfassen eine herabgesetzte Produktion von Liquorflüssigkeit oder das Ausweichen der Cerebrospinalflüssigkeit in den Subarachnoidalraum des Rückenmarks (Miller et al. 2019). Meningeome sind Vertreter der langsam-wachsenden Tumoren, bei diesen kann der intrakranielle Druck sogar trotz sehr starker Volumenzunahme des Tumors innerhalb der Normbereiche gehalten werden (Miller et al. 2019). Bei einer plötzlichen Verschlechterung der klinischen Symptome von Gehirntumorpatienten mit intrakranieller Hypertension kommen Ödeme (interstitiell oder vasogen), Ischämien, Hämorrhagien oder Gehirnherniationen als mögliche Ursache in Frage (Rossmeisl und Pancotto 2012).

In etwa 50% der Fälle zeigen Hunde mit Tumoren des Prosencephalons das in diesem Zusammenhang am häufigsten beobachtete klinische Symptom, nämlich epileptiforme Anfälle (Bagley und Gavin 1998, Snyder et al. 2006). Patienten mit Oligodendroliomen droht dabei ein etwa 3,6-mal höheres Risiko epileptiforme Anfälle zu entwickeln als jenen mit anderen Tumorarten (Snyder et al. 2006). Wenn die Krankengeschichte eines Hundes Krampfanfälle oder andere Dysfunktionen des Gehirns aufweisen, welche noch dazu progressiv voranschreitend sind, sollte bei einem mittelalten bis älteren Hund ab vier Jahren, und erst recht bei einer prädisponierten Rasse, stets an ein intrakranielles Tumorgeschehen als eine der wichtigsten Differentialdiagnosen gedacht werden (Bagley et al. 1999).

In der Humanmedizin wird stets geforscht, welchen ätiologischen Mechanismen die tumor-assoziierte Epilepsie möglicherweise zugrunde liegen könnte, doch bisher ist auf diesem

Gebiet noch vieles ungewiss (Beaumont und Whittle 2000). Man geht von verschiedenen Mechanismen aus, die ursächlich mit dem Auftreten von epileptischen Anfällen zusammenhängen könnten:

- peritumorale Aminosäurestörungen
- lokale Stoffwechselstörungen
- zerebrale Ödeme
- pH-Anomalien
- morphologische Veränderungen des Neuropils
- Veränderungen der Enzym- und Proteinexpression von Neuronen und Gliazellen
- Veränderungen der immunologischen Aktivität

Es wurde auch diskutiert, ob eine Störung in der Verteilung und Funktion der NMDA-Unterkategorie von Glutamatrezeptoren als Ursache in Frage kommen könnte. Epileptogene Phänotypen werden aufgrund des Vorhandenseins eines intrakraniellen Tumors begünstigt durch eine gestörte neuronale Konnektivität beziehungsweise Regulation, eine Beeinträchtigung der Gliazellenfunktion und eine veränderte Gefäßversorgung und -permeabilität (Beaumont und Whittle 2000). Wenn in einer Krankengeschichte lediglich Krampfanfälle und Verhaltensänderungen auffallend sind, ohne sonstige Abweichungen bei der neurologischen Untersuchung, so können dies bereits Hinweise auf einen Tumor im Bereich des Frontallappens oder Bulbus olfactorius sein (Miller et al. 2019). Epileptische Anfälle werden allgemein häufiger beobachtet, sobald folgende Umstände vorliegen: das Vordringen des Tumors in den Bereich des Frontallappens, Gehirnherniationen und eine verstärkte Kontrastmittelanreicherung des Tumors in der Magnetresonanztomographie (Magnetic resonance imaging, MRI) (Schwartz et al. 2011).

Es werden neben Krampfanfällen auch noch zahlreiche andere neurologische Ausfallserscheinungen mit intrakraniellen Tumoren in Verbindung gebracht, die sich entweder perakut, akut oder chronisch mit progressivem Verlauf manifestieren können (Vail et al. 2020). Zu den häufigsten klinischen Auffälligkeiten zählen etwa Verhaltensänderungen, Vestibularsyndrom und Kreisgehen bzw. Drangwandern (Snyder et al. 2006). Seltener auftretende Symptome sind Veränderungen des Gangbildes und des mentalen Zustandes, Blindheit, Nackenschmerz, Anisokorie, Tremor von Kopf bzw. Gliedmaßen und Regurgitation (Snyder et al. 2006). Das zentrale Vestibularsyndrom ist am häufigsten vorzufinden bei Tumoren, welche infratentorial, also im caudalen Stammhirnbereich lokalisiert sind. Die neuroanatomische Lokalisation eines Tumors ist sehr wichtig, um vorherzusagen zu können, wie

die Prognose eines jeweiligen Patienten aussieht. So lässt sich etwa postulieren, dass Hunde mit Tumoren, die unterhalb des Tentorium cerebelli lokalisiert sind, eine signifikant kürzere Überlebenszeit haben als jene, die supratentoriell liegen (Rossmeisl et al. 2013). Im Allgemeinen finden sich Gehirntumoren viel seltener im Hirnstamm als im Bereich des Prosencephalons (Song et al. 2013). Das Telencephalon kristallisierte sich insgesamt als die auffällig häufigste Lokalisation für das Vorkommen von Gehirntumoren bei Hunden heraus (Snyder et al. 2006).

Die meisten Hunde mit primären intrakranialen Tumoren weisen nur eine singuläre Masse im Gehirn auf (Song et al. 2013). Es gibt jedoch neben Berichten von Menschen auch bei Hunden das Auftreten von multiplen Meningeomen oder histiozytären Sarkomen (McDonnell et al. 2007, Priester und Mantel 1971). Allerdings zeigt sich ein solches multiples Verbreitungsmuster bei dieser Spezies wesentlich seltener, als es beispielsweise bei Katzen der Fall ist (Snyder et al. 2006).

Es zeigten sich in einer Studie bei 23% der Hunde zusätzliche extrakranial gelegene Tumoren, die in keinerlei Zusammenhang mit den Gehirntumoren standen, weshalb ein Thoraxröntgen und ein Abdomenultraschall generell angeraten werden, um etwaige andere Läsionen zu entdecken, die eine Prognose eventuell verschlechtern würden (Snyder et al. 2006).

Gelegentlich zeigen sich in der bildgebenden Diagnostik spezifische Erscheinungsmuster, die auf ganz bestimmte Tumorarten hinweisend sein können (Vail et al. 2020). So tritt etwa das Butterfly Glioblastoma (BG) typischerweise intraaxial und in beiden Gehirnhemisphären gleichzeitig auf und erinnert, wie der Name bereits verrät, an Schmetterlingsflügel. Eine wissenschaftliche Untersuchung machte es sich zum Ziel unverkennbare MRI-Charakteristika von BG zusammenzufassen. Es wurden dabei sowohl symmetrische als auch asymmetrische Formen von BG beschrieben. Sie sind meist im Frontoparietallappen vorzufinden, bringen enorme periläsionale Ödeme mit sich und schließen häufig auch das Corpus callosum mit ein. Ein histopathologischer Nachweis der BG wurde durch typische Eigenschaften, wie Zell-Pseudopalisadenbildung, serpentinartige Nekrosen, mikrovaskuläre Proliferation und Befall des Corpus callosum mit entarteten Astrozyten getroffen (Rossmeisl et al. 2016). Mögliche Differentialdiagnosen für bilaterale Läsionen, die beide cerebralen Hemisphären gleichzeitig betreffen, können diffuse Gliome und leptomeningeale Oligodendrogliomatose sein (Bentley et al. 2016, Koch et al. 2011). Genauso wie in der Humanmedizin etwa nur um die 100 Fälle bekannt sind, in denen das gleichzeitige Auftreten zweier Tumoren von unterschiedlicher histologischer Herkunft beschrieben wurde, so ist dieses Phänomen auch bei Hunden äußerst selten vorzufinden. 2003 wurde in einer Studie erstmals ein Hund vorgestellt, bei welchem das simultane Vorliegen eines Oligodendroglioms und eines Meningeoms nachgewiesen werden konnten (Stacy et al. 2003). Des Weiteren ist es möglich, dass Primär- und Sekundärtumor

parallel bei ein und demselben Patienten innerhalb des Gehirns vorhanden sein können (Alves et al. 2006). „Drop Metastases“ ist die Bezeichnung für einen einzigartigen Mechanismus, der im Zusammenhang mit Choroidplexuskarzinomen beobachtbar ist. Dabei entstehen neue Tumorherde, durch Ablösung von Tumorzellen, die dann in den subarachnoidalen Raum bzw. in das Ventrikelsystem metastasieren (Oura et al. 2013, Wisner et al. 2011).

2.4. Diagnostik und Staging

Signalement, Anamnese, klinische und neurologische Symptome können erste Hinweise auf das Vorhandensein eines Gehirntumors darstellen. Daher ist es äußerst wichtig zu Beginn eine detaillierte Anamnese sowie gründliche klinische und neurologische Untersuchung durchzuführen.

2.4.1 Voruntersuchungen

Um weiterführende Untersuchungen einleiten zu können, die es erlauben einen intrakraniellen Tumor nachzuweisen, ist immer eine Narkose erforderlich. Eingriffe wie eine Gehirnbioptie, Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging, MRI) und die Gewinnung von cerebrospinaler Flüssigkeit (CSF) sind immer mit einem gewissen Narkoserisiko verbunden, das besonders bei den vorwiegend älteren Tumorpatienten nicht außer Acht gelassen werden sollte (Miller et al. 2019). Daher wird empfohlen im ersten Schritt alle notwendigen Parameter zu erheben, um die Anästhesietauglichkeit des jeweiligen Hundes beurteilen zu können. Dazu zählen Laboruntersuchungen mit Blutbild, Blutchemie und Urinanalyse (Snyder et al. 2006, Tong et al. 2015). Des Weiteren sind Thoraxröntgen und Abdomensonografie ratsam, um mögliche weitere, gleichzeitig auftretende neoplastische Geschehen ausschließen zu können und um beispielsweise metabolische Erkrankungen zu detektieren, welche den weiterführenden diagnostischen Plan sowie die Prognose beeinflussen könnten (Vail et al. 2020). Im Rahmen einer Studie wurden Thoraxröntgen und Abdomenultraschall von 101 Hunden mit primären Gehirntumoren durchgeführt. Ziel der Studie war es, abschätzen zu können, wie hilfreich dieser diagnostische Schritt tatsächlich ist, zumal bei intrakraniellen Tumoren gewöhnlich ein vernachlässigbar geringes Risiko zur Metastasierung besteht. Zwar zeigten sich bei 97% der Hunde Veränderungen in den bildgebenden Untersuchungen, allerdings wurden insgesamt nur 9% der entdeckten Anomalien auch als schwerwiegend eingestuft und veränderten somit den weiteren Behandlungsverlauf wesentlich. Unter diesen wurden wiederum nur 3% als synchrone primäre Tumoren bestätigt (Bigio Marcello et al. 2015). Naturgemäß variieren die angegebenen Zahlen der zusätzlichen extrakraniellen Primärtumoren von Studie zu Studie, halten sich aber in einem Rahmen von 3-23% (Vail et al. 2020). In einer weiteren Studie mit 759 Hunden zeigten sich bei 58% der Patienten abnorme Abdomen-Ultraschallbefunde, jedoch waren diese nur zu 1,3% der Fälle so ausschlaggebend, dass daraufhin tatsächlich keine weitere neurologische Diagnostik durchgeführt wurde (Tong et al. 2015). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass es nicht zwingend notwendig ist eine umfangreiche extrakranielle diagnostische Aufarbeitung durchzuführen, jedoch ist diese durchaus empfehlenswert, vor allem wenn der Patient bereits Auffälligkeiten in Anamnese und klinischer Untersuchung zeigt oder man eine zuverlässigere Prognose vor Therapiebeginn treffen möchte (Vail et al. 2020).

Im Falle eines endokrin aktiven Hypophysentumors lassen sich meist einige typische Symptome sowie auffällige Laborparameter im Rahmen der Blutuntersuchung beobachten, welche bereits auf das Vorliegen eines Morbus Cushing (Hyperadrenokortizismus, HAC) hinweisend sein können (Mayer und Treuil 2007). Zu den typischerweise auftretenden Symptomen zählen Polyurie/ Polydipsie, Polyphagie, abdominale Erweiterung, Hecheln, Lethargie, Muskelschwäche, Alopezie, Hautveränderungen und Adipositas. Gelegentlich präsentieren sich diese Patienten auch mit klinischen Anzeichen wie dünner Haut, Calcinosis cutis, Myotonie oder neurologischen Symptomen. Bei einer Blutuntersuchung können hämatologische Befunde wie Neutrophilie, Lymphopenie, Eosinopenie, Monozytose, Thrombozytose und Polyzythämie vorkommen (Herrtage und Ramsey 2012). Der durch klinische Symptome gebildete Verdacht auf einen HAC kann durch eine cortisolinduzierte Erhöhung der Alkalischen Phosphatase in der Blutchemie gestützt werden (Zeugswetter et al. 2011). Außerdem können die folgenden veränderten Laborparameter vorliegen: Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperglycämie und niedriger UREA (Herrtage und Ramsey 2012). Um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen, wird als Goldstandard ein Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest (LDDST) mit 0,015 mg/kg Dexamethason intravenös empfohlen. Ein ACTH-Stimulationstest mit 250 µg Tetracosactid pro Hund intravenös kann als Ergänzung dienen oder auch als alleiniger Test ausreichend sein (Zeugswetter et al. 2011). Im Rahmen einer Harnuntersuchung kann außerdem das Cortisol-Kreatinin-Verhältnis (urinary corticoid : creatinine ratio, UCCR) bestimmt werden (Behrend et al. 2013). Um unterscheiden zu können, ob es sich bei dem bestätigten HAC um die hypophysäre oder die adrenale Form handelt, bedarf es einer weiteren Interpretation der Testergebnisse beziehungsweise weiterführender diagnostischer Schritte. Der hypophysäre HAC zeichnet sich durch eine Hypersekretion von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH), ausgehend von entarteten corticotropen Zellen der Pars distalis oder intermedia der Adenohypophyse, aus. Dadurch werden die Nebennierenrinden zur Cortisolsekretion angeregt, während bei dem adrenalen HAC die Nebennierenrindentumore autonom Cortisol produzieren (Feldman et al. 1996). In einer Studie wurden die Charakteristika um einen hypophysären HAC diagnostizieren zu können, folgendermaßen festgelegt: „Die Kriterien für die Diagnose eines hypophysären HAC waren ein positiver LDDST mit Suppression unter 50 % des Basalwertes 4 oder 8 h nach Dexamethasonapplikation und/oder unter 39 nmol/l nach 4 Stunden und/oder kein Hinweis auf einen Nebennierenrindentumor im Ultraschall oder in der Computertomographie und/oder eine histopathologische Diagnose (Zeugswetter et al. 2011).“ Bei der hypophysären Form sollte sich in der Abdomensonografie ein maximaler Unterschied zwischen rechter und linker Nebennierenbreite von unter 20% und höchstens 3,9 mm zeigen (Barthez et al. 1995). Die übrigen diagnostischen Schritte unterscheiden sich bei hypophysären Tumoren nicht von denen der anderen Gehirntumorarten.

2.4.2 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik stellt in der Veterinärmedizin bei der Diagnosestellung intrakranialer Tumoren einen sehr wichtigen Faktor dar. Andere Herangehensweisen, wie etwa eine operative Entfernung inklusive ante-mortem Histologie würden zwar eine zuverlässigere Diagnose den Tumortyp betreffend liefern, jedoch sind diese Schritte in vielen Fällen nicht umsetzbar, da intrakranielle Tumoren aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation nicht immer zugänglich sind, oder oftmals sind diese Eingriffe vom Besitzer auch nicht erwünscht. Bevor der Besitzer also vor die Wahl gestellt wird, sich zwischen einer Strahlentherapie ohne Histologie, einer Operation oder gar einer Euthanasie zu entscheiden, ist es ratsam ein MRI anzufertigen (Bentley 2015). Nach wie vor ist es in der veterinärmedizinischen Praxis üblich, klinische Entscheidungen bei Patienten anhand von Verdachtsdiagnosen auf der Grundlage bildgebender Verfahren zu treffen. Auch wenn dies für einzelne Patienten mit negativen Konsequenzen verbunden sein kann, wenn die jeweilige Verdachtsdiagnose in Wirklichkeit nicht zutrifft. So beweisen dennoch zahlreiche Studien, dass auch ohne histopathologische Tumordiagnostik signifikant zufriedenstellende Therapieerfolge erzielt werden können (Miller et al. 2019).

Mithilfe eines MRIs lassen sich intrakranielle Tumoren nach den folgenden Gesichtspunkten einteilen und zuordnen:

- anatomische Lokalisation: supratentorial, subtentorial, basilar
- Verteilung: intra-axial, intraventrikular, extra-axial
- MRI-Signaleigenschaften innerhalb des Tumors: hyperintense, hypointense
Suszeptibilität
- Kontrastmittelanreicherung: gleichmäßig, peripher erhöht, etc.
- Begrenzung der Umfangsvermehrung
- Masseneffekt: „midline shift“, „sulcal“ und „gyral effacement“, „ventricular distortion“,
- Ödembildung (Wisner et al. 2011)

Zum Beispiel wird der MRI-Befund „extra-axiale solitäre meningeale Masse“ archetypisch meist als Meningeom interpretiert, da sich dieses aus den Meningen innerhalb der Schädelkalotte, dabei unabhängig vom Gehirngewebe entwickelt und somit extra-axial lokalisiert ist (Bentley 2015). Obwohl der Begriff „extra-axial“ so häufig mit dem Meningeom verknüpft wird, gibt es auch einige Differentialdiagnosen, die außerdem noch auf einen solchen MRI-Befund zutreffen könnten. Die Kontrastmittel-Anreicherung von extra-axialen Tumoren, wie etwa Meningeomen, histiozytären Sarkomen, Granularzelltumoren und

Hämangioblastomen stellt sich in der Bildgebung nahezu identisch dar (Bentley et al. 2016, Ródenas et al. 2011).

Während das MRI als bevorzugte Methode der bildgebenden Verfahren gilt, um einen intrakraniellen Tumor diagnostizieren zu können, wird die Computer Tomographie (CT) üblicherweise für die Planung von therapeutischen Strahlentherapien eingesetzt. Wenn allerdings kein MRI für eine Diagnosestellung zur Verfügung steht, stellt das CT die nächstbeste Wahl für die Diagnostik dar (Stadler et al. 2017).

Die Studie von Sergio Ródenas et al. namens „Magnetic resonance imaging findings in 40 dogs with histologically confirmed intracranial tumours“ zielte darauf ab, herauszufinden wie häufig eine Diagnosestellung mittels eines MRI-Gerätes erfolgreich ist. Nach einer histologischen Untersuchung wurden die zuvor erstellten MRI-Befunde auf deren Richtigkeit überprüft. In 89% der Fälle war es möglich neoplastische von nicht-neoplastischen Veränderungen des Gehirns MRI-gestützt korrekt zu unterscheiden. Wenn es darum ging den richtigen Tumor Subtyp zu identifizieren, so lag die Trefferquote bei immer noch beachtlichen 70%. Grundsätzlich stellt das MRI ein relativ zuverlässiges Instrument dar, um nicht nur einen Gehirntumor grundsätzlich zu erkennen, sondern auch die richtige Diagnose treffen zu können welcher histologischen Kategorie dieser angehört. Allerdings bleibt zu bedenken, dass es dennoch eine Fehlerquote von 30% gibt und man sich daher nicht ohne Weiteres darauf verlassen sollte, den korrekten Tumortyp ausschließlich mit der Hilfe eines MRIs bestimmen zu können (Ródenas et al. 2011). Differentialdiagnostisch müssen Anomalien, infektiöse oder immun-medierte Meningoenzephalitiden, Trauma bedingte Erkrankungen, Schlaganfälle, metabolische und neurodegenerative Erkrankungen in Betracht gezogen werden (Vail et al. 2020).

Eine computertomographische Untersuchung wird üblicherweise durchgeführt, um eine Bestrahlungstherapie planen zu können. Der Erfolg der Therapie hängt dabei maßstäblich von der Genauigkeit ab, mit der die vermutete Tumorgöße festgelegt wird (Buchholz et al. 2019). In einer Studie namens „Radiation therapy planning using MRI-CT fusion in dogs and cats with brain tumors“ von Julia Buchholz et al. wurden die dafür wichtigen makroskopischen Tumolvolumina, auch „gross tumor volume“ (GTV) von MRT- mit denen von CT-Aufnahmen verglichen. Um eine gelungene Strahlentherapie ermöglichen zu können muss das GTV, also das zentrale Zielvolumen eines Tumors, möglichst genau identifiziert werden (Thieke 2018). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass durchaus ein signifikanter Unterschied zwischen den GTV von MRT und CT besteht. Da sich die Mittelwerte des GTV in MRT-Aufnahmen als deutlich größer herausstellten, war auch das Planungszielvolumen im MRT größer als im CT. Da dies einen ausschlaggebenden Effekt auf den Bestrahlungserfolg hat, wird empfohlen, sich eher auf die Eingrenzung des Tumorfeldes von MRIs zu verlassen. Anhand von anatomischen

Fixpunkten gelang es im Rahmen der Studie die CT und MRT-Bilder übereinander zu lagern und somit zu fusionieren, was eine noch weiter verbesserte Präzision bot (Buchholz et al. 2019).

2.4.3 Tumorbiopsie und Pathohistologische Untersuchung

Zahlreiche intrakranielle Erkrankungen können zufriedenstellend mittels bildgebender Verfahren diagnostiziert werden, jedoch ist um eine definitive und genauere Diagnosestellung zu erreichen und ein Grading des Tumors erstellen zu können, eine pathohistologische Untersuchung notwendig (Vail et al. 2020). Die Gewinnung der Gewebeprobe erfolgt mittels Biopsie. Die häufigste Biopsietechnik in der Veterinärmedizin stellt dabei die Exzisionsbiopsie im Rahmen einer geplanten Operation des Primärtumors dar (Miller et al. 2019). In der Vergangenheit hatte dieses Verfahren lange Zeit einen entscheidenden Nachteil, denn es beschränkte sich ausschließlich auf Patienten mit oberflächlich lokalisierten, extra-axialen Tumoren des Prosencephalons oder Cerebellums (Vail et al. 2020). Inzwischen gibt es jedoch die minimal invasive Alternative der „stereotactic brain biopsy“ (SBB oder stereotaktische Gehirnbiopsie), welche die passende Technik für diejenigen Fälle darstellt, bei denen eine chirurgische Resektion nicht möglich ist (Koblik et al. 1999). Es gibt verschiedene Biopsiemethoden, beginnend bei der endoskopisch-assistierten oder der freihändigen Nadel-Biopsie, bis hin zur Ultraschall-, CT- oder MRI-gestützten Verfahrenstechnik, jedoch stellt die stereotaktisch-geführte Variante diejenige mit den meisten Vorteilen dar (Dickinson 2014, Klopp und Ridgway 2009, Marshall et al. 1974, Moissonnier et al. 2002). Die stereotaktische Variante wurde um 1980 im experimentellen Rahmen mit Hunden erstmals erforscht und dabei auf beide Arten, nämlich sowohl mithilfe eines MRIs als auch CT-gestützt erprobt (Coffey und Lunsford 1987). Beide Verfahren haben Vor- und Nachteile. So bietet ein MRI-basiertes System eine bessere parenchymatöse Auflösung der jeweiligen Läsion, während das CT hingegen eine bessere räumliche Auflösung ermöglicht. Mit der CT-gestützten Variante kann die Platzierung der Biopsienadel in Echtzeit dargestellt werden, außerdem lässt sich überprüfen, ob es aktive Blutungen gibt, welche durch die Biopsie entstanden sein könnten. Eine weitere Verbesserung in der Diagnostik kann erzielt werden, indem MRI- und CT-Bilder mittels geeigneter Fusion-Software kombiniert werden, da so die Vorzüge von beiden Verfahren gleichermaßen genutzt werden können (Dickinson 2014).

Je nach Verfahrenstechnik, neurologischem Status des Patienten, Erfahrung des Chirurgen und neuroanatomischer Lokalisation können mithilfe der SBB unterschiedlich erfolgreiche Ergebnisse erzielt werden, beziehungsweise müssen unterschiedlich häufig auftretende Morbidität und Mortalität mit diesem Verfahren in Zusammenhang gesehen werden. Wenn zugleich mehrere Proben bei einem Patienten entnommen werden, können weitaus zuverlässigere Ergebnisse erzielt werden. Histopathologische Untersuchungen bringen

nämlich häufig große diagnostische Herausforderungen in der Beurteilung mit sich, was durch eine erhöhte Probenanzahl deutlich erleichtert werden kann (Miller et al. 2019).

Die Methode der stereotactic CT-guided brain biopsy (SCTGBB) konnte in einer Studie bei 95% der biopsierten Gehirnläsionen erfolgreich durchgeführt werden. 73% der Hunde konnten bereits innerhalb von 48 Stunden wieder ohne weitere Komplikationen in häusliche Pflege entlassen werden. Jedoch dürfen auch die 8% der Patienten nicht unerwähnt bleiben, die im Zusammenhang mit der Biopsie verstarben, weil sie an stark durchbluteten Tumoren des Stammhirns litten (Moissonnier et al. 2002). In einer anderen Studie traten jedoch nur in unter 5% der Fälle Komplikationen bei diesem Verfahren auf (Dickinson 2014).

Veterinärpathologen stützen sich seit 1999 an die damals entstandene histologische Klassifikation der Nervensystem-Tumoren bei domestizierten Tieren (Koehler et al. 2018, Koestner et al. 1999). Aufgrund der Schwierigkeiten und der Limitation, die eine minimal invasive Gehirnbiopsie mit sich bringt, kommen sowohl im Human-, als auch im Veterinärbereich immer häufiger immunhistochemische Marker unter anderem in der Gliom-Diagnostik ergänzend zum Einsatz (Koehler et al. 2018). Pathohistologische Untersuchungen von menschlichen Gehirntumoren werden in Anlehnung an die bereits erwähnten 2016 WHO Klassifikationskriterien befundet, welches im Vergleich zu der Version von 2007 auch molekulare Merkmale beinhaltet (Koehler et al. 2018, Louis et al. 2016).

Es würde den Rahmen sprengen hier das gesamte Spektrum der verschiedenen Arten von intrakraniellen Tumoren histologisch zu beschreiben. Aber die Vorgehensweise der histologischen Einteilung am Beispiel von Gliomen würde in etwa folgendermaßen aussehen. Canine Gliome gleichen von ihren histopathologischen Eigenschaften sehr denen bei Menschen vorkommenden Gliomen. Erst untersucht der Pathologe die Probe nach morphologischen Gesichtspunkten, ob es sich um ein Astrozytom, Oligodendrogliom oder ein undefiniertes Gliom handelt, um im Anschluss das Ausmaß der Infiltration in umliegendes Gewebe zu untersuchen. Auftreten von Nekrose oder mikrovaskulärer Proliferation, eventuell auch inklusive Pseudopalisaden-Bildung, lassen auf einen high-grade Tumor schließen. Falls diese Kriterien nicht zutreffen sollten, ist ein höhergradiger Tumortyp aber noch nicht ausgeschlossen. Es werden nämlich des Weiteren die Mitoseraten innerhalb von 10 Feldern bei 400-facher Vergrößerung gezählt und auf allgemeine Malignitätskriterien, wie etwa Kern-Pleomorphismus, Anisokaryose, Anisozytose und Zellatypien geachtet, um entscheiden zu können, ob es sich um einen low- oder high-grade Tumor handelt. Low-grade Oligodendrogliome zeichnen sich etwa durch das Vorkommen zahlreicher runder bis polygonaler Zellen aus, welche morphologisch sehr ähnlich aussehen wie reife Oligodendrozyten. Gelegentlich wird auch eine so genannte „Spiegelei“ oder „Bienenwaben“-Erscheinung beobachtet, bei dem die Zellkerne von einer deutlichen Zellmembran umgeben

sind. Im Vergleich dazu unterscheiden sich high-grade Oligodendrogliome vor allem durch bereits genannte Malignitätskriterien, wie etwa sehr variabel erscheinende Zellkernformen, Chromatinmuster und Zytoplasma-Beschaffenheit, außerdem eine erhöhte Anisozytose und Anisokaryose und eine erhöhte Mitoserate, sowie gelegentlich auch das Auftreten von Nucleoli (Koehler et al. 2018).

Canine und humane Meningeome sind sich von ihrem histologischen Erscheinungsbild her sehr ähnlich, jedoch stellt sich die Häufigkeitsverteilung der vorherrschenden Tumorgrade bei den beiden Spezies entschieden anders dar. Wenn es um Meningeome geht, so handelt es sich bei Hunden wesentlich öfter um die atypische Form vom Grad II, als es etwa bei Menschen der Fall wäre. Gerade weil Hunde in so vielen Fällen an atypischen Meningeomen leiden, spricht man ihnen deutlich schlechtere therapeutische Chancen zu, was im Gegensatz zu Menschen mit diagnostizierten Meningeomen steht. Da man mithilfe eines MRTs keine Vorhersage bezüglich des Meningeom-Subtyps oder Tumorgrades treffen kann, spielt die pathohistologische Untersuchung hinsichtlich des Therapieerfolges bei der antemortem Diagnostik eine besonders entscheidende Rolle. In einer Studie mit 112 Meningeom-Patienten handelte es sich bei 56% der Hunde um eine benigne Form vom Grad I, welche sich wiederum in die folgenden Subtypen unterteilen ließ: meningotheleale (43%), transitionale (40%) und die prozentual weniger häufig vorkommenden microzystischen, psammomatösen und angiomatösen Typen. Beachtliche 43% der Hunde zeigten eine atypische Form vom Grad II, was wie bereits erwähnt, einen viel größeren Anteil ausmacht, als bei humanmedizinischen Untersuchungen. Nur 1% der Meningeome beim Hund gehörten Grad III an und wurden somit als maligne beziehungsweise anaplastisch eingestuft (Sturges et al. 2008).

2.4.4. Liquoruntersuchung

Zu den routinemässig eher seltener durchgeführten Diagnostikmethoden zählt man die Analyse der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF), die komplementär zu den bereits oben genannten diagnostischen Schritten gesehen werden kann. Mithilfe einer CSF-Analyse können etwaige entzündliche Prozesse ausgeschlossen werden, die ebenfalls ursächlich für Funktionsstörungen im Gehirn sein könnten. Ziel der Liquor-Untersuchung ist es, Zellen, die eventuell von der intrakraniellen Masse abgesondert wurden, einem bestimmten Tumortyp zuordnen zu können. Es lässt sich dadurch nicht mit 100%iger Sicherheit eine Vorhersage bezüglich der Tumorart treffen, jedoch kann man durch Zytologie und Proteingehalt in einigen Fällen auf eine Diagnose schließen (Moore et al. 1996). Sobald man einen erhöhten intrakraniellen Druck vermutet, ist es unumgänglich zuerst eine symptomatische Therapie zur Druckverminderung einzuleiten und danach erst eine Liquorpunktion durchzuführen. In umgekehrter Reihenfolge vorzugehen wäre kontraindiziert, da dies zu einer klinischen Verschlechterung des Patienten führen könnte (Miller et al. 2019). Bei bestehendem Verdacht

auf einen intrakraniellen Tumor sollte die bildgebende Diagnostik in Form von MRI oder CT zuerst erfolgen, bevor die CSF entnommen wird, denn dadurch kann eine individuelle Risikoeinschätzung getroffen werden. Zur genaueren Identifikation einer Umfangsvermehrung im Gehirnbereich kann die cerebrospinale Flüssigkeit einige Hinweise liefern, ob es sich tatsächlich um ein tumoröses Geschehen handelt. Ein erhöhter Proteingehalt bei gleichzeitig normaler bis erhöhter Leukozytenzahl sind verdächtig für ein tumoröses Geschehen. Jedoch gibt es bei derartigen Befunden immer noch eine Vielzahl an Differentialdiagnosen, wie beispielsweise cerebrovaskuläre oder entzündliche Erkrankungen, sodass die Liquor-Untersuchung stets in Zusammenhang mit den anderen diagnostischen Verfahren beurteilt werden sollte (DeLahunta et al. 2021, Moore et al. 1996).

Laut einer Studie von Bailey und Higgins gehen Meningeome als extra-axiale Tumoren gelegentlich mit einer Entzündung einher, was sich im Liquor durch Auftreten einer neutrophilen Pleozytose bemerkbar machen kann (Bailey und Higgins 1986, Moore et al. 1996). Jedoch ist sich die Literatur bei diesem Thema uneinig, man findet über die CSF Analyse von Meningeomen widersprüchliche Aussagen. Unter anderem berichtet eine weitere Studie, dass eine neutrophile Pleozytose nur bei weniger als 20% der 56 untersuchten Meningeome aufgetreten sei und man somit keineswegs von einem charakteristischen, diagnostischen Anhaltspunkt für das Vorliegen eines Meningeoms sprechen könne. Besonders wenn Meningeome in der mittleren oder rostralen Fossa lokalisiert waren, zeigte die Liquoruntersuchung keine Spuren einer neutrophilen Pleozytose. Außerdem betrug die Gesamtzahl der kernhaltigen Zellen in 73% der untersuchten Liquorproben weniger als 5 Zellen/ μl , womit also kein vermehrtes Vorkommen dieser Zellen und damit auch keine Pleozytose beobachtet werden konnten (Dickinson et al. 2006). Platt et al. verglichen die CSF-Untersuchungen von sechs Hunden, bei welchen bereits Meningeome bestätigt wurden, mit CSF-Untersuchungen von fünf Kontrolltieren ohne bekannte intrakranielle Erkrankungen. Dabei stellte sich heraus, dass die Harnsäure-Konzentrationen in den CSF-Proben der Meningeom-Patienten deutlich erhöht waren im Vergleich zu Tieren, die neurologisch unauffällig waren. Die Harnsäurekonzentrationen in der CSF sind unabhängig von der jeweiligen Plasmakonzentration und spiegeln die Rate an Nukleinsäure-Umwandlungen durch das freie Radikale-produzierende Enzym Xanthinoxidase dar (Platt et al. 2006). Auch bei Menschen wurde bereits ein ähnlicher Zusammenhang zwischen intrakraniellen Tumoren und dem Vorhandensein von Harnsäure im Liquor hergestellt. In der Humanmedizin wurde das gleichzeitige Auftreten von Gehirntumoren und oxidativem Stress untersucht und man kam zu der Schlussfolgerung, dass der Malignitätsgrad eines Tumors mit der Harnsäurekonzentration im Liquor korreliert (Landolt et al. 1994, Platt et al. 2006).

Eine CSF-Analyse kann insbesondere bei der Diagnosefindung von Tumorarten wie Lymphomen, histiozytären Sarkomen und Choroidplexustumoren hilfreich sein, da vor allem

diese dafür bekannt sind Tumorzellen in die Liquorflüssigkeit abzuschiefern (Sisó et al. 2017, Snyder et al. 2006, Tzipory et al. 2009, Westworth et al. 2008). Bei Choroidplexustumoren ist neben der Bildgebung die CSF-Analyse ein wichtiger diagnostischer Schritt, da man herausfand, dass mithilfe der Liquor-Beurteilung eventuell eine Differenzierung zwischen Choroidplexuskarzinom und Choroidplexuspapillom möglich ist. Der Proteingehalt in der CSF ist bei Choroidplexuskarzinomen signifikant höher, nämlich über 80 mg/dL, als es bei Choroidplexuspapillomen der Fall ist (Westworth et al. 2008).

2.5. Therapie und Prognose

Das Spektrum zieht sich von palliativen Behandlungsmethoden, bei welchen man sich auf eine symptomatische Medikamenteneinstellung beschränkt, bis hin zur derzeitigen Standardtherapie in Form von Bestrahlungstherapie. Je nach Zugänglichkeit und Tumorart kann eine chirurgische Tumorentfernung angestrebt und eventuell im Anschluss mit einer Bestrahlung kombiniert werden. In bestimmten Fällen besteht auch die Möglichkeit einer Chemotherapie. Es gibt also bei caninen intrakraniellen Tumoren zahlreiche Therapieansätze und Herangehensweisen, wobei unbedingt zu beachten ist, dass sämtliche Studien, die es sich zum Ziel gemacht haben, verschiedene Therapieansätze in ihrer Wirksamkeit miteinander zu vergleichen, auch alle ihre Limitationen aufweisen. So sind häufig beobachtete Probleme, dass etwa die Patientenzahl zu gering ausfällt, da gewisse Therapieoptionen schlicht zu kostspielig sind für manche Patientenbesitzer und es sich oftmals um retrospektiv abgehaltene Studien handelt. Besonders zu beachten ist auch, dass man in vielen Studien meist nur von vermuteten Diagnosen ausgehen kann, was etwa Tumorart oder Grading betrifft, ohne aber eine histologische Bestätigung derselben zu haben. Außerdem kommt limitierend hinzu, dass es schwierig ist auseinander zu halten, welche Erfolge letztendlich tatsächlich z.B. der Strahlentherapie selbst zuzuschreiben sind und welche möglicherweise auf die zusätzlich verabreichte symptomatische Therapie zurückzuführen sind, welche je nach Patienten durchaus unterschiedlich stark wirksam sein und zu klinischen Verbesserungen führen kann (Betensky et al. 2002, Dickinson 2014).

2.5.1. Palliative Behandlung

Die palliative Therapie macht es sich zum Ziel die häufig im Zusammenhang mit intrakraniellen Tumoren auftretenden klinischen Beschwerden, symptomatisch zu behandeln, sodass die Lebensqualität des Patienten erhalten oder wiederhergestellt werden kann. Zu den Grundsäulen der palliativen Therapie zählen Kortikosteroide, um peritumoral-vasogenen Ödemen entgegenzuwirken, Antikonvulsiva bei Auftreten von Tumor-bedingter struktureller Epilepsie und eine Schmerzmedikation (Dickinson 2014, Rossmesl 2014). Bisher konnte noch kein universell am besten wirksames Medikamentenprotokoll zur Behandlung von epileptiformen Anfällen gefunden werden, was das Therapiemanagement von Patienten zu Patienten individuell variieren lässt. Ein relativ breites Spektrum an möglichen Therapeutika stehen hierbei beim Hund zur Verfügung. Verwendet werden unter anderem Phenobarbital, Imepitoin, Kaliumbromid, Levetiracetam und Zonisamide (Charalambous et al. 2014). Bei refraktären epileptiformen Krampfanfällen wird meist ein Multidrug-Protokoll gewählt (Miller et al. 2019).

Um das Ansprechen von Kortikosteroiden adäquat vorhersagen zu können, empfiehlt es sich zuerst das Ausmaß des peritumoral-vasogenen Ödems abzuschätzen. Dies ist etwa mithilfe

von MRI-Bildern möglich, denn hier können die weiß-erscheinenden hyperintensiven Bereiche durch eine T2-Gewichtung oder „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR) besser dargestellt werden (Dickinson 2014).

Obwohl Kliniker immer wieder von einzelnen Hunden berichten, die mit einer palliativen Gehirntumor-Behandlung weitaus länger überlebten, sogar dann, wenn sie an intraaxialen Tumoren litten, reichen die geläufigen Zahlen der medianen Überlebenszeit in verschiedenen Studien von nur 6 Tagen über 28 Tage bis hin zu 60 Tagen (Heidner et al. 1991, Rossmeisl et al. 2013, van Meervenne et al. 2014). Die mediane Überlebenszeit bei einer palliativen Behandlung von supratentorial-gelegenen Tumoren, welche eine bessere Prognose aufweisen, ist signifikant länger, nämlich 178 Tage (Rossmeisl et al. 2013). Mit einer medianen Überlebenszeit von 359 Tagen hatten nicht bestrahlte Hypophysentumoren in einer Studie die beste Prognose (Kent et al. 2007).

Eine Studie, die sich mit den prognostisch schlechteren infratentorialen Tumoren beschäftigt, hat es sich zum Ziel gemacht Patienten, welche eine Bestrahlungstherapie und Glukokortikoide erhielten mit Patienten, welche nur palliativ mit Glukokortikoiden behandelt wurden, zu vergleichen. Die mediane Überlebenszeit betrug bei den 15 Tieren mit Strahlentherapie 756 Tage, während sie sich bei der anderen Gruppe, bestehend aus 15 Hunden mit Glukokortikoid-Therapie, auf nur 89 Tage belief (Treggiari et al. 2017).

Auch eine symptomatische Therapie kann Nebenwirkungen mit sich bringen. Denn Kortikosteroide und Antikonvulsiva können zu Beschwerden wie Polyurie, Polydipsie und Polyphagie und Sedierung hervorrufen (Hu et al. 2015). Bei Phenobarbital kann es beispielsweise auch besonders in der Initialphase zu Angstzuständen, Lethargie und depressiven Verstimmungen kommen (Plumb 2011).

2.5.2. Chemotherapie

In Bezug auf eine chemotherapeutische Behandlung von intrakranialen Tumoren existieren nur wenige Studien. Die meisten Studien, welche es in diesem Zusammenhang gibt, beziehen sich auf Behandlungsprotokolle mit zytostatischen Chemotherapeutika wie Lomustine (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea/ CCNU), Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea/ BCNU), Hydroxycarbamid (Hydroxyurea), Cytarabin und Temozolomid (TMZ) (Dickinson 2014, Miller et al. 2019). Aufgrund ihrer Lipophilie sind diese Medikamente geeignet die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Als Zellzyklusphase-unspezifische Alkylanzien greifen Nitroharnstoffe wie CCNU oder BCNU in DNA und RNA-Synthese ein und machen das Zellerbgut unlesbar, wobei der genaue Wirkmechanismus noch weitestgehend ungeklärt ist (Plumb 2011). CCNU hat auch

Anwendungsgebiete bei Mastzelltumoren, histiozytären Sarkomen oder wird auch als Rescue-Therapie bei Lymphomen verwendet.

Zahlreiche Nebenwirkungen wurden im Rahmen einer Studie mit 206 Hunden im Zusammenhang mit Lomustin verzeichnet. Es waren 185 Tiere von Nebenwirkungen betroffen, allerdings waren die Ausmaße nicht lebensbedrohlich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten: Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, gastrointestinale Beschwerden, wobei Erbrechen die häufigste war. 12% der 206 Hunde einer Studie litten auch an Nierenschäden und 49% zeigten erhöhte Alanin Transaminase (ALT) Konzentrationen (Heading et al. 2011). Die Ergebnisse zweier retrospektiver Studien, in der ein Vergleich zwischen Hunden gemacht wurde, die entweder nur symptomatisch therapiert wurden mit Kortison und antikonvulsiver Therapie oder zusätzlich auch CCNU erhielten, sind kontroversiell. Es zeigte sich nämlich einerseits kein signifikanter Mehrwert für Hunde mit CCNU-Therapie (90 mg/m² peroral, alle 4 Wochen), denn die medianen Überlebenszeiten unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nur um 33 Tage (mediane Überlebenszeit palliative Therapie= 60 Tage; mit CCNU= 93 Tage) (van Meervenne et al. 2014). Andererseits war in einer Studie mit caninen Gliomen die Überlebenszeit mit 138 Tagen in der Lomustingruppe (30-90 mg/m² po; median 62 mg/m² po, alle 3-4 Wochen), signifikant verlängert zum Unterschied zur Kontrollgruppe mit nur 35 Tagen (Moirano et al. 2018). Ebenfalls unter Lomustin-Therapie überlebten ein Rottweiler (85 mg/m² po, alle 4 Wochen), mit Meningeom 7 Monate lang (McDonnell et al. 2007) und ein Zwergschnauzer (60 mg/m² po, alle 6 Wochen), mit Meningeom sogar 13 Monate (Jung et al. 2006).

Das ebenfalls zu den Alkylanzien gehörende Temozolomid wurde in einer Studie mit Gliomen auf 65 mg/m² dosiert und 6-mal jeweils 5 Tage lang alle 4 Wochen peroral verabreicht. TMZ erzielte in Verbindung mit einer Strahlentherapie eine MÜZ von 420 T. Jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied zu der Vergleichsgruppe, die ausschließlich bestrahlt wurde und eine MÜZ von 383 Tagen erreichte. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die mediane Progressionsfreie Zeit (PFZ), die bei der Gruppe mit zusätzlicher TMZ-Gabe um 90 Tage länger war als bei der Gruppe, die ausschließlich mit einer Strahlentherapie behandelt wurde (siehe auch Tab. 1) (Dolera et al. 2018).

Hydroxyurea wird nicht nur bei caninen Meningeomen, sondern auch bei Polycythämia vera, Mastozytomen und Leukämie eingesetzt. Es wird angenommen, dass Hydroxyurea in die DNA-Synthese eingreift, weil es die S-Phase inhibiert und möglicherweise die G1-S-Grenze aufhebt. Es greift dabei weder in die RNA- noch in die Proteinsynthese ein (Plumb 2011). In einem Fallbericht wurde ein Meningeom-Patient 3-mal wöchentlich mit Hydroxyurea (30-45 mg/kg po, 3x pro Woche), und einer gleichzeitigen Dexamethasonbehandlung therapiert. Nach 37 Tagen zeigte der Tumor im MRI eine deutliche Verkleinerung und der Hund lebte 14

Monate, bis er letztendlich an einer anderen Ursache als dem Gehirntumor verstarb (Tamura et al. 2007).

2.5.3. Chirurgische Entfernung

Angesichts der Tatsache, dass sich die Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher Operationstechniken von Gehirntumoren in einzelnen Studien sehr stark unterscheiden, ist es nicht möglich allgemeine Empfehlungen bezüglich der chirurgischen Behandlung von Gehirntumoren abzugeben. Jedoch lässt sich sagen, dass eine chirurgische Zytoreduktion bei einigen Tieren (vor allem mit rostrotentoriellen Tumoren) lebensverlängernd wirken kann und eine zusätzliche Strahlentherapie den Therapieerfolg noch weiter begünstigen kann (Dickinson 2014). Neben der Zytoreduktion bringt eine Operation noch weitere Vorteile mit sich, wie etwa die Dekompression neurogenen Gewebes mit einer damit verbundenen Reduktion des intrakraniellen Drucks und die histopathologische Diagnosesicherung (Vail et al. 2020).

Wissenschaftliche Studien über die chirurgische Resektion von caninen Gehirntumoren beschränken sich hauptsächlich auf Meningeome und Hypophysentumoren (Hu et al. 2015, Meij et al. 2002). Über die operative Entfernung von anderen Tumorsubtypen, wie Gliomen oder Choroidplexustumoren wird nur selten berichtet, denn aufgrund ihrer intraaxialen bzw. intraventrikulären Lokalisation ist ein chirurgischer Zugang deutlich erschwert oder gänzlich ausgeschlossen (Dickinson 2014). Technologische Fortschritte wie intraoperative Neuronavigation mittels stereotaktischer Systeme, fluoreszenzgestützte und minimal-invasive automatisierte Geweberesektion ermöglichen eine genauere Abgrenzung von high-grade Tumoren mit invasivem Wachstum. Dadurch wird die Erfolgsrate der chirurgischen Therapie auch von intraaxialen Tumoren immer weiter verbessert (Vail et al. 2020).

Bei caninen Meningeomen gibt es Studien zu medianen Überlebenszeiten (MÜZ) nach operativer Zytoreduktion von 4,5-7,5 Monaten (Axlund et al. 2002, Kostolich und Dulisch 1987). Längere MÜZ von 16, 41 und 70 Monaten bei rostrotentoriellen Meningeomen konnten mittels verbesserter Visualisierungstechniken erreicht werden. Dazu zählen die kortikale Resektion, Exstirpation mittels Ultraschall-geführtem Aspirator sowie die endoskopisch-assistierten Chirurgie (Dickinson 2014, Greco et al. 2006, Klopp und Rao 2009). Die genaue Lokalisation eines Meningeoms entscheidet darüber wie einfach und ob überhaupt eine Operation des Tumors möglich ist. Die am häufigsten operierten Meningeome weisen eine oberflächlich lokalisierte zerebrale bzw. zerebelläre Konvexität auf oder befinden sich in der Falx cerebri, beim Bulbus olfactorius oder liegen parasagittal (Vail et al. 2020). Seltener und technisch anspruchsvoller sind Operationen von basillären, cerebellopontomedullären, parasellären, tentoriellen und im Foramen magnum gelegenen Meningeomen (Klopp und Rao 2009).

Die transspheoidale Hypophysektomie (TSH) ist eine effiziente chirurgische Therapiemethode, die den entscheidenden Nachteil hat, dass sie aktuell nur in sehr wenigen onkologischen Kliniken weltweit angeboten wird (Vail et al. 2020). Die 1-, 2-, 3- und 4-Jahresüberlebensrate lag bei Hunden mit dieser chirurgischen Therapie bei 86%, 79%, 74% und 72%. Da der Therapieerfolg aber auch maßgeblich von der Tumorgöße abhängig ist, sollte die Operation möglichst früh durchgeführt werden. Hunde mit großen Hypophysentumoren (Hypophysen/Gehirn Verhältnis $>0,31$) hatten signifikant kürzere Überlebenszeiten sowie kürzere krankheitsfreie Perioden, als Hunde mit kleineren Tumolvolumina (Mamelak et al. 2014).

Zu den Komplikationen, die mit einer Operation einhergehen können, zählen unter anderem: Aspirationspneumonien, intrakranielle Blutungen oder Infarkte, Pneumozephalus, medizinisch induzierte Krampfanfälle, vorübergehende oder permanente neurologische Behinderung, Verschiebungen des Elektrolyt- bzw. osmotischen Haushalts und thermoregulatorische Dysfunktion (Hu et al. 2015).

2.5.4. Bestrahlungstherapie

Das Prinzip der Strahlentherapie liegt darin kritische Zellstrukturen zu zerstören, was in weiterer Folge zur Apoptose oder zur Unterbrechung der weiteren Vermehrung von Zellen führt. Dabei werden zuerst Wassermoleküle, welche ungefähr 85% des Zellvolumens ausmachen, von ionisierender Strahlung getroffen und in Folge werden freie Radikale gebildet. Da die Wirkung von ionisierender Strahlung nicht nur auf neoplastische Zellen beschränkt ist, werden auch gesunde Zellen geschädigt (Necova und North 2016).

Das Ziel einer Strahlentherapie ist es die Lebensqualität des Patienten zu verbessern oder zu erhalten, die Masse am Wachstum zu hindern bzw. in ihrem Volumen zu verkleinern und dadurch die Überlebenszeit (ÜZ) des Patienten zu verlängern. Eine Bestrahlung kann als Monotherapie oder auch als adjuvante Behandlung nach einer chirurgischen Resektion zum Einsatz kommen. Sie dient in letzterem Fall der Sterilisierung von residualen Tumorzellen, die bei nicht komplett resezierten Tumoren mikroskopisch klein im Gehirn zurückbleiben können (Necova und North 2016). Wird die Bestrahlung als Monotherapie eingesetzt, ergeben sich bei verschiedenen Studien MÜZ von 153 bis 961 Tage (siehe Tabelle 1).

Man unterscheidet zwischen kurativen und palliativen Behandlungsprotokollen. Ein kuratives Bestrahlungsprotokoll zeichnet sich im Gegensatz zum palliativen dadurch aus, dass eine höhere Anzahl an Fraktionen (16-20) auf Montag-Freitag-Basis und eine geringere Gray (Gy) Dosis pro Fraktion zum Einsatz kommen. Palliative (lindernde) Protokolle hingegen sind hypofraktioniert; hier wird die Dosis pro Bestrahlung erhöht, die Gesamtdosis reduziert und die

Behandlungsdauer verringert. Klassische palliative Behandlungsprotokolle inkludieren 5-6 aufeinanderfolgenden Fraktionen mit je 4 Gy Einzeldosis. (Necova und North 2016, Vail et al. 2020).

Je nach Proliferationsgeschwindigkeit eines Gewebes treten somit im Rahmen von Strahlentherapien akute oder chronische Nebenwirkungen in unterschiedlicher zeitlicher Abfolge auf (Necova und North 2016). Akute Nebenwirkungen treten am häufigsten in Gewebearten mit einer schnelleren Zellteilungsrate auf, wie etwa in Haut oder Schleimhäuten. Es können Erytheme, feuchte Desquamation, Konjunktivitis, Keratitis mit Hornhautvaskularisation, Otitis, Mukositis, aber auch eine akute Toxizität des zentralen Nervensystems auftreten (Dolera et al. 2018, Keyerleber et al. 2015, Spugnini et al. 2000). Beobachtet werden diese meist ab der Hälfte der Strahlentherapiedauer und in den meisten Fällen verschwinden sie etwa 1-2 Wochen nach Ende der Therapie wieder. Chronische Nebenwirkungen betreffen eher Nervengewebe oder Knochen, da sich ihre Zellen langsamer bzw. seltener teilen. Spätreaktionen können mitunter auch erst nach mehreren Monaten oder Jahren klinisch auffällig werden. Meist wird bei chronischen Folgeschäden die DNA der betroffenen Zellen zerstört, was zu irreversiblen Komplikationen führen kann. Es ist daher besonders wichtig chronischen Nebenwirkungen so gut wie möglich präventiv entgegenzuwirken. Außerdem ist es wichtig Bestrahlungsprotokolle zu wählen, die gesundes Gewebe möglichst effizient aussparen bzw. schonen und gleichzeitig das Tumorgewebe zielgerichtet angreifen (Mcentee 2006). Das breite Spektrum der in Studien genannten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Strahlentherapien auftreten können, umfasst spät einsetzende Bestrahlungsnekrosen, Alopezie, Muskelatrophie des Musculus temporalis, Katarakt und Taubheit. Das vermutete Mortalitätsrisiko bzw. das Risiko aufgrund von einer Strahlentherapie Nebenwirkungen zu entwickeln, liegt laut einer Zusammenfassung von mehreren Studien bei etwa 10% (Hu et al. 2015).

Zu hohe Einzeldosen sollten im Gehirnparenchym vermieden werden. In einer Studie kam ein hypofraktioniertes Protokoll mit hohen Dosen pro Fraktion (bis zu 9 Gy) zum Einsatz, wodurch aber 14% der Patienten aufgrund von spät eingetretenen Nebenwirkungen in Folge der Strahlentherapie verstarben. Diese Patienten litten wahrscheinlich an einer sogenannten Strahlennekrose im Gehirn, welche sich durch eine rapide Verschlechterung der neurologischen Symptome innerhalb von 2-5 Tagen bemerkbar machte. Es wurde eine hochgradige Symptomverschlechterung bis hin zu semikomatösen Zuständen und Status epilepticus beobachtet. Bei vier Fällen (5%) wurden die Strahlennekrosen post-mortem mittels histologischer Untersuchung bestätigt (Brearley et al. 1999).

Ionisierende Strahlung wird im Rahmen der Tumortherapie meist über eine externe Quelle appliziert (Teletherapie), wobei je nach Energiestärke der verabreichten Partikel zwischen

einer Orthovoltage- oder Megavoltage-Strahlentherapie unterschieden wird (North und Banks 2009). Früher kam Orthovoltage vermehrt zum Einsatz. Bei dieser Methode wird niedrig- bis mittelgradige Energie (150-500 kVp) in Form von Röntgenstrahlen erzeugt. Da Orthovoltage aufgrund der geringeren Eindringtiefe und der erhöhten Absorption durch Knochen nicht bei tiefliegenden Tumoren einsetzbar ist, nutzen die meisten onkologischen Kliniken für die Behandlung von Gehirntumoren Megavoltage-Strahlung. Megavoltage erzeugt hoch-energetische Photonen (> 1 Million Volt). Megavoltage schont zudem die Haut und es kommt genügend Strahlung im tiefer gelegenen neoplastischen Gewebe an, da bei Megavoltage das Dosismaximum unterhalb der Hautoberfläche angereichert wird (North und Banks 2009, Vail et al. 2020).

Die heutzutage gängigen Bestrahlungstherapiemethoden beruhen überwiegend auf Verfahren mit Linearbeschleunigern. Die in der Vergangenheit verwendeten konventionellen Linearbeschleuniger wurden mittlerweile durch Linearbeschleuniger mit Multilamellenkollimatoren ersetzt. Die Multilamellenkollimatoren ermöglichen es das Bestrahlungsfeld an komplexe Tumorformen anzupassen (konformale Bestrahlung).

Diese modernen Geräte bieten die Möglichkeit einer Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT), stereotaktischen Radiotherapie (SRT) oder stereotaktischen Radiochirurgie (SRC). Ziel all dieser fortgeschrittenen Bestrahlungstechniken ist es, das Tumolvolumen durch eine optimale Dosisverteilung noch exakter zu bestrahlen. Diese Methoden haben ein geringeres Risiko akute sowie chronische Nebenwirkungen auszubilden, da sie das gesunde Gewebe besser schonen können (Dolera et al. 2018, Vail et al. 2020). Während bei der IMRT bis zu 20 Bestrahlungssitzungen durchgeführt werden, wird bei der SRT die Behandlungsdauer auf einige wenige Fraktionen (meist 3-5) beziehungsweise bei der SRC auf nur eine Behandlung (mit höherer Bestrahlungsdosis) reduziert. Dadurch sind bei den beiden letztgenannten Methoden die Anzahl an notwendigen Narkosen deutlich geringer (1-5). Der Effekt auf die Tumormasse ist vergleichbar mit der Wirkung von konventionellen, fraktionierten Strahlentherapien (Rossmeisl 2014, Vail et al. 2020). Die Nachteile sind, dass mit der SRT nur eine geringe Tumorgöße von wenigen Zentimetern bestrahlt werden kann, und dass die nach einer Operation im Gewebe verbliebenen neoplastischen Zellen mit dieser Bestrahlungsvariante nicht behandelt werden (Rossmeisl 2014).

2.5.5. Vergleich Bestrahlungstherapie und Chirurgische Entfernung

In Kombination können eine chirurgische Entfernung des Gehirntumors mit anschließender Bestrahlung zu MÜZ von 16 bis 30 Monaten führen (Axlund et al. 2002, Keyerleber et al. 2015, Théon et al. 2000). Es gibt bisher keine eindeutige Empfehlung, ob als Einzeltherapie die Bestrahlung oder die operative Tumorentfernung vorgezogen werden sollte. Dahingehend unterscheiden sich Resultate aus wissenschaftlichen Berichten zu stark, als dass eine

universell gültige Entscheidung über die beste Therapiewahl getroffen werden könnte. Eine Studie fasste 22 Untersuchungen zu Strahlentherapien sowie chirurgischen Behandlungen über insgesamt 794 intrakranielle Tumoren zusammen und verglich diese hinsichtlich ihrer MÜZ. Die MÜZ der operierten Hunde variierten zwischen 27 und 2104 Tagen, mit einem Medianwert unter den herangezogenen Studien von 312 Tagen. Bei den Hunden, welche ausschließlich eine Strahlentherapie erhielten, reichte die Spanne an MÜZ von 139 bis zu 906 Tagen, wobei der Medianwert bei 351 Tagen lag. Je nach Tumorlokalisation ergaben sich Medianwerte von 348 (46-2104) Tagen bei extraaxialen Tumoren (Meningeomen), 226 (60-437) Tagen bei intraaxialen Tumoren und von 351 (118-688) Tagen bei Hypophysentumoren (Hu et al. 2015).

Bei Hypophysentumoren liefert die Strahlentherapie (MÜZ: 961 Tage) vergleichbar gute Ergebnisse wie eine chirurgische Hypophysektomie (MÜZ: 781 Tage) (Marcinowska et al. 2015, Vail et al. 2020, van Rijn et al. 2016). Die chirurgische Therapievariante, genauer die TSH, hat allerdings einen wichtigen Vorteil im Vergleich zur strahlentherapeutischen Behandlung von Hypophysentumoren. Mittels TSH können in den meisten Fällen auch die endokrinologischen Symptome (bei funktionellen Hypophysenadenomen) getilgt werden. Die Remissionsraten für Hunde, die mit einer TSH behandelt wurden, lagen in verschiedenen Studien zwischen 86% und 95%, während die Mortalitätsrate zwischen 12% und 20% lag (Hara et al. 2003, Mamelak et al. 2014, Meij et al. 2002, van Rijn et al. 2016). Als bevorzugte Therapiewahl bei den meisten hypophysären Makrotumoren empfiehlt sich jedoch eine Bestrahlungstherapie, da eine TSH bei einem Hypophysen/Gehirn-Verhältnis von $>0,31$ zu signifikant verringerten MÜZ führen kann (Mamelak et al. 2014, Théon und Feldman 1998).

Studie	Strahlentherapieart	Protokoll	MÜZ	NW	Fazit
(Schwarz et al. 2018)	3D konformale rx + IMRT	Gruppe A n=26 20 x 2,5 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: 663 T • Gruppe B: 637 T 	keine	<ul style="list-style-type: none"> • Kein signifikanter Unterschied in MÜZ • 10x 4 Gy effizientes, sicheres Protokoll, nicht mehr NW
diverse Tumoren		Gruppe B n=30 10 x 4 Gy			
(Heidner et al. 1991)	Cobalt- 60 rx	Gruppe A n=38 → symptomatische tx	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: 6 T • Gruppe B: 27 T • Gruppe C: 149 T 	n.b.	<ul style="list-style-type: none"> • rx ist die erfolgversprechendste Therapieart → signifikant längere ÜZ als bei Gruppen mit alleiniger OP oder symptomatischer tx • Generell schlechtere Prognose, wenn: <ul style="list-style-type: none"> ○ multiple Gehirnregionen betroffen ○ mittel- bis hochgradig veränderter Neurostatus ○ Liquor: Leukozytenzahl erhöht ○ rasant progressiver Verlauf ○ Tumorsubtyp: non-Meningeom ○ Sekundärtumoren
dT		Gruppe B n=28 → OP (± ¹²⁵ I Implantate)			
		Gruppe C n=24 → rx (± OP) variabel → 12 fx, Einzeldosis: 3-4 Gy			

(Evans et al. 1993)	konventionelle rx (Orthovoltage)	Gruppe A n=9 12 x 3,25 Gy	<ul style="list-style-type: none"> gesamt: 489 T Gruppe A: 153 T Gruppe B: 519 T 	keine	<ul style="list-style-type: none"> Obwohl Megavoltage rx bessere Wahl, konnte mit Orthovoltage rx die ÜZ erfolgreich verlängert werden sogar mit 12 x 3,75 Gy keine NW Klinische Verbesserung: 50%
dT		Gruppe B n=5 12 x 3,75 Gy			
(Spugnini et al. 2000)	Cobalt- 60 rx	n=29 16 x 3 Gy	<ul style="list-style-type: none"> 250 T 	Akut: 24% → KCS, Otitis externa, pharyngeale Mukositis, Konjunktivitis	<ul style="list-style-type: none"> 76% starben aufgrund von progressiver Neuropathie
dT					
(Mariani et al. 2015)	stereotaktische Radiochirurgie	n=51 single-fx 12- 25 Gy	<ul style="list-style-type: none"> 399 T tumorspezifische MÜZ: 493 T 1-Jahres- ÜR: 50% 2-Jahres- ÜR: 20% 	Akute Veränderung der mentalen Aktivität: 4%	<ul style="list-style-type: none"> Stereotaktische Radiochirurgie mit oder ohne OP erzielt ähnliche oder sogar bessere ÜZ als Studien zu konventionellen rx Vorteile: weniger NW als bei konventioneller rx und nur einmalige Narkose notwendig
dT					
(Flickinger et al. 2013)	konventionelle rx	n=35 ED: 2,5- 3 Gy GD: 30- 48 Gy	<ul style="list-style-type: none"> gesamt: 590 T 1-Jahres- ÜR: 71% 2-Jahres- ÜR: 46% 3-Jahres- ÜR: 26% Intraaxial: 356 T Extraaxial: 656 T 	Akut: 11% Otitis externa 23% pharyngeale Mukositis 6% Dermatitis	<ul style="list-style-type: none"> Ältere Patienten mit GT (> 10 Jahre) lebten signifikant länger (1093 T), als jüngere (509 T)
dT					

			<ul style="list-style-type: none"> • Hypophysär: 411 T 		
(Rohrer Bley et al. 2017)	n.b.	10 x 4,35 Gy	n.b.	n.b.	<ul style="list-style-type: none"> • Hypofraktioniertes Protokoll mit der gleichen TCP birgt ein geschätztes geringes Risiko von unter 10% chronische NW zu entwickeln bei >59% der Fälle • Sicheres Protokoll für GT, die sich NICHT im Hirnstamm oder nahe des Chiasma opticums befinden
dT					
(Brearley et al. 1999)	konventionelle rx	n=83 5 sich steigernde Dosen (5, 7, 8, 9, und 9 Gy) 1x wöchentlich	<ul style="list-style-type: none"> • gesamt: 306 T • intraaxial: 283 T • extraaxial: 348 T • hypophysär: 147 T 	rx-Nekrose: bestätigt bei 5% und vermutet bei weiteren 9%	<ul style="list-style-type: none"> • ÜZ vergleichbar mit anderen konventionelleren Protokollen, aber späte Toxizität stellte ein Problem dar
dT					
(Turrel et al. 1984)	konventionelle rx	Gruppe A: n= 4 5 oder 6 fx; GD: 3000 oder 6000 Rad Gruppe B: n=8 symptomatische tx	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: 322 T • Gruppe B: 56 T • tumorspezifische 1-Jahres-ÜR: 100% 	n.b.	<ul style="list-style-type: none"> • komplette Tumorregression, Verbesserung der klinischen Symptome und Reduktion der Medikamente bei allen 4 bestrahlten Tieren aus Gruppe A • Gruppe A signifikant längere MÜZ als Gruppe B
dT					

(Rohrer Bley et al. 2005)	3D konformale rx	n=46 ED: 2,5- 4 Gy GD: 35- 52,5 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • gesamt: 699 T • tumorspezifische MÜZ: 1174 T 	Akut: 5%	<ul style="list-style-type: none"> • Alleinige rx ist eine effektive Behandlung und verbessert Lebensqualität sowie ÜZ • Weder Verdachtsdiagnose, Tumorgöße noch Neurostatus waren prognostische Indikatoren
dT					
(Carter et al. 2021)	CyberKnife stereotaktische rx	n=59 3 x 700-850 cGy	<ul style="list-style-type: none"> • MÜZ: 738 T • PFI: 347 T • Großhirn PFI: 357 T • Kleinhirn PFI: 97 T • Hirnstamm PFI: 266 T • Meningeome MÜZ: >2079 T • andere Tumorsubtypen MÜZ: 369 T 	1 Hund eingeschränkter Visus 21 M nach rx, nicht sicher ob NW	<ul style="list-style-type: none"> • signifikanter Unterschied in medianem PFI zwischen Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm • Tumorsubtyp ist signifikant assoziiert mit MÜZ → Meningeome längere
dT					
(van Asselt et al. 2020)	3D konformale rx + IMRT	n=52 20 x 2,5 Gy (n=38) 20 x 2,4 Gy (n=3) 20 x 2,25 Gy (n=2) 18 x 2,5 Gy (n=9)	<ul style="list-style-type: none"> • MÜZ: 543 T • PFS: 12,7 M 	Akut: 5,5% Bei 56% kam es zu einer neurologischen Progression im späteren Verlauf (chronische NW durch rx nicht auszuschließen)	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der neurologischen Symptome bei 75% • Mit dieser Methode wird eine geringe Toxizität und eine äußerst genaue Abgrenzung des Zielgewebes ermöglicht
dT					

(Marcinowska et al. 2015)	konventionelle rx	Gruppe A n=12 10 x 3,8 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: 961 T (42% noch am Leben) • Gruppe B: 182 T (0% noch am Leben) 	Keine signifikanten NW	<ul style="list-style-type: none"> • 1 x 5 Gy und 4 x 8,25 Gy kostengünstig und zeit-technisch praktischer umsetzbares Protokoll zur Behandlung von Hypophysen-Makrotumoren • 10 x 3,8 Gy signifikant längere MÜZ
Hypophysäre Tumoren		Gruppe B n=12 1 x 5 Gy und 4 x 8,25 Gy			
(Hansen et al. 2019)	stereotaktische rx	Gruppe A: n=32 1 x 15 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: 311 T • Gruppe B: 245 T 	Akut: 22%	<ul style="list-style-type: none"> • stereotaktische rx valide Therapiemöglichkeit bei Hypophysentumoren • kein signifikanter Unterschied der MÜZ zwischen 1 x 15 Gy und 3 x 8 Gy • non-funktionale Hypophysentumoren haben signifikant längere MÜZ als Hormon-produzierende Tumoren • klinische Verbesserung: 82%
Hypophysäre Tumoren		Gruppe B: n=12 3 x 8 Gy			
(Gieger und Nolan 2021)	stereotaktische rx	n=13 single-fx 16 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • MÜZ: 357 T • 18-Monats-ÜR: 15% • bei 69% neurologische 	keine	<ul style="list-style-type: none"> • kürzere MÜZ als bei standardmäßig (bei Hypophysentumoren) verwendeten fraktionierten rx-Protokollen

<p>Hypophysäre Tumoren</p>			<p>Verschlechterung innerhalb von 1,5-18 M</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei 31% Tumorreduktion (MRI) 		<ul style="list-style-type: none"> • für verbesserte Abgrenzung von Hypophysentumoren ist die gleichzeitige Verwendung von CT- und MRI-Bildern von Vorteil
<p>(Sawada et al. 2018)</p> <p>Hypophysäre Tumoren</p>	<p>konventionelle rx</p>	<p>n=9 12 x 4 Gy</p>	<p>n.b.</p>	<p>Chronische bilaterale Otitis media bei 33%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 12 x 4 Gy geeignet zur Reduktion von Tumorgröße und Masseneffekt • klinische Verbesserung neurologischer Symptome: 87% • Symptomfreiheit durch rx: 50% • Plasma- ACTH und Serum Cortisol Konzentration durch Protokoll nicht verändert → Medikation weiterhin notwendig
<p>(Kelsey et al. 2018)</p> <p>Meningeome</p>	<p>stereotaktische Radiochirurgie</p>	<p>n=32 1 x 16 Gy + Boost im zentralen Teil des Tumors → GD: 20- 24 Gy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gesamt: 519 T • 1-Jahres-ÜR: 64% • 2-Jahres-ÜR: 24% 	<p>Akut: 31%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stereotaktische Radiochirurgie annehmbare Alternative zu traditionellen fraktionierten und anderen stereotaktischen rx • gesetztes Ziel (= Reduktion von akuten NW, im Vergleich zu einer vorhergehenden Studie) nicht erreicht • Infratentoriale Tumoren und hohe Gradientenindizes? → kürzere ÜZ • klinische Verbesserung: 57%

				<ul style="list-style-type: none"> • Erneute Änderung des Protokolls nach Abschluss der Studie: 2 x 10-Gy 	
<p>(Keyerleber et al. 2015)</p> <p>Meningeome</p>	<p>3D konformale rx</p>	<p>Gruppe A n=21 → nur rx</p> <p>ED: 2,5- 3 Gy</p> <p>GD: 45- 54 Gy</p> <p>Gruppe B n=10 → rx + OP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gesamt: 577 T • tumorspezifische ÜZ: 906 T • Komplettremission: 52% 	<p>Akut: 45% (Konjunktivitis, Otitis, Mukositis)</p> <p>Chronisch: 23% (Haut, Augen, ZNS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • rx alleine erzielt längere ÜZ als OP alleine • rx alleine liefert gleiche ÜZ wie rx + OP → Chirurgie bringt keinen Mehrwert • 3D konformale rx birgt geringeres Mortalitätsrisiko, als peri-operatives Sterblichkeitsrisiko • gut verträgliches Protokoll bietet als alleinige sowie als adjuvante Therapie (inklusive OP) eine lange ÜZ → unabhängig von Tumorlokalisierung, relativem Tumolvolumen oder Neurostatus
<p>(Axlund et al. 2002)</p> <p>Meningeome</p>	<p>konventionelle rx</p>	<p>n= 31</p> <p>Gruppe A → nur OP</p> <p>Gruppe B → OP + rx</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: 7 M • Gruppe B: 16,5 M 	<p>n.b.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ergänzend zur chirurgischen Resektion kann eine rx die MÜZ bei Meningeomen signifikant verlängern
<p>(Griffin et al. 2016)</p> <p>Meningeome</p>	<p>stereotaktische rx</p>	<p>n=30</p> <p>5 x 6 Gy (n=3)</p> <p>4 x 7 Gy (n=3)</p> <p>3 x 8 Gy (n=24) → jeweils</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 561 T • 1-Jahres-ÜR: 61% • 2-Jahres-ÜR: 33% 	<p>keine</p> <p>postmortem: 1 Hund rx-Nekrose</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der neurologischen Sx ausschlaggebend für Prognose • bei 37% gering- bis mittelgradige Verschlechterung der neurologischen Sx

		täglich; GD= 24-30 Gy			<p>innerhalb von 3-16 Wochen → subakute Demyelinisierung vermutet</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13% starben innerhalb von 6 M aufgrund von Progression der neurologischen Sx • akzeptable Toxizität und vergleichbare MÜZ wie konventionelle rx, aber dafür weniger Narkose-Episoden und kürzere Behandlungsdauer notwendig
<p>(Dolera et al. 2018)</p> <p>Gliome</p>	stereotaktische VMAT	<p>Gruppe A n=30 → palliative tx</p> <p>Gruppe B n=22 → rx: 5- 10 fx</p> <p>GD: 33-42 Gy</p> <p>Gruppe C n=20 → rx + Temozolomid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: 94 T • Gruppe B: 383 T • Gruppe C: 420 T • PFZ rx alleine: 255 T • PFZ rx + TMZ: 345 T 	<p>Akut: 2% Veränderung der mentalen Aktivität (VROG Grad 2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hochdosierte, hypofraktionierte VMAT ist valide Therapie für Gliome • Kombination aus rx + Temozolomid bietet keinen Vorteil gegenüber rx allein • Positive Korrelation zwischen ÜZ und unverändertem Allgemeinverhalten bei Erstvorstellung • relatives Tumolvolumen <5% → bessere Prognose • relatives Tumolvolumen größere prognostische Relevanz als absolutes Tumolvolumen

(Rohrer Bley et al. 2021)	3D konformale rx + IMRT	n=32 3 rx-Optionen zur Wahl: <ul style="list-style-type: none">• 20 x 2,5 Gy• 10 x 4 Gy• 10 x 4 Gy + 15% Boost (GTV)	<ul style="list-style-type: none"> • MÜZ: 489 T • tumorspezifische MÜZ: 609 T • subventrikulär tumorspezifische MÜZ: 306 T • ventrikulär tumorspezifische MÜZ: 719 T • TTP: 534 T • subventrikulär TTP: 260 T • ventrikulär TTP: 687 T 	n.b.	<ul style="list-style-type: none"> • bei subventrikulärem Zonenkontakt eines Glioms verschlechtert sich die TTP und die tumorspezifische MÜZ (306 vs. 719 T) signifikant • Gliome mit Kontakt zur subventrikulären Zone zeigen eine höhere Progressionsrate und ZNS-Metastasierungsrate (53% vs. 13%) • eine ZNS-Metastasierung muss bedacht und in zukünftige Therapieansätze miteinbezogen werden • dennoch wird bei Gliomen unabhängig von Lokalisation eine rx empfohlen
Gliome					
(Magalhães et al. 2021)	3D konformale rx	n=32 kurative rx: 12-16 fx GD: 44-48 Gy palliative rx: 4-8 fx GD: 31,5-38 Gy	<ul style="list-style-type: none"> • MÜZ: 524 T • Meningeome: 512 T • Gliome: 536 T 	n.b.	<ul style="list-style-type: none"> • kein signifikanter Unterschied in ÜZ zwischen kurativem und palliativem Protokoll • rx ist eine effektive Therapie, auch bei Gliomen!
Gliome vs. Meningeome					
(Treggiari et al. 2017)	3D konformale rx	Gruppe A n=15 rx 7 verschiedene	<ul style="list-style-type: none"> • gesamt: 294 T • Gruppe A: 756 T 	Akut: 20% (Otitis, cutanes Erythem Ohr)	<ul style="list-style-type: none"> • rx verlängert ÜZ signifikant im Vergleich zu palliativer Therapie mit Glukokortikoiden

Infratentorielle Tumoren		Protokolle gesamt 42- 48 Gy Gruppe B n=15 palliative tx	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe B: 89 T 	verspätet-akut: 47% Taubheit	<ul style="list-style-type: none"> • komplette Remission: 20% • partielle Remission: 66% • stabil: 1%
(Meier et al. 2020) Hirnstamm-tumoren	SIB- IMRT	n=20 20 x 2,81 Gy (Boost → GTV) und 20 x 2,5 Gy (planning target volume)	n.b.	n.b.	<ul style="list-style-type: none"> • Dosiserhöhung (um 12,4%) der Boost- Dosis im Vergleich zur regulären rx • NTCP unter 10% bei 80% der Hirnstammtumoren • Der angestrebte NTCP unter 5% bei 35% erreicht

Tab. 1: Vergleich mehrerer Studien über unterschiedliche Bestrahlungstherapieprotokolle diverser Tumorsubtypen, sowie den daraus resultierenden MÜZ und NW

Abkürzungen: cGy, Zentigray; dT, diverse Tumoren; ED, Einzeldosis; fx, Fraktion; GT, Gehirntumor; GD, Gesamtdosis; Gy, Gray; GTV, gross tumor volume; IMRT, Intensitätsmodulierte Strahlentherapie; KCS, Keratoconjunctivitis sicca; M, Monate; MÜZ, mediane Überlebenszeit; n, Anzahl; n.b., nicht beschrieben; NTCP, normale Gewebekomplikationswahrscheinlichkeit; NW, Nebenwirkung; OP, Operation; PFZ, medianes Progressions-freie Zeit; Rad, radiation absorbed dose; rx, Bestrahlung; T, Tag; tx, Therapie; TMZ, Temozolomid; TTP, mediane time to progression; TCP, Tumor-Kontroll-Wahrscheinlichkeit; SIB- IMRT, simultaner integrierter Boost Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy); Sx, Symptom; ÜZ, Überlebenszeit; VMAT, dynamische modulierte Bogenbestrahlung (Volumetric Modulated Arc Therapy); vs., versus; ZNS, zentrales Nervensystem

2.5.6. Innovative Therapieansätze

Die Therapieoptionen caniner Gehirntumoren entwickeln sich stets weiter und so soll im Folgenden ein grober Überblick über innovative Behandlungsansätze gegeben werden. Zu den neueren Technologien in der Onkologie zählt die im Kapitel „2.5.4. Bestrahlungstherapie“ bereits angesprochene stereotaktische Radiochirurgie (SRC), die es als nicht-invasive Methode in einer einzigen Behandlung ermöglicht eine sehr hohe Dosis an Strahlung (Gamma-Strahlung oder Photonen) an den Zielort zu befördern (Kondziolka et al. 2004). Das Gamma Knife stellt dabei das älteste und am häufigsten beschriebene Instrument der SRC dar (Rossmeisl 2014).

Eine weitere innovative Therapieoption stellt die Convection-enhanced Delivery Procedure (CED) dar. Hohe Dosen makromolekularer Medikamente, die nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, werden mit dieser Methode direkt am Zielort appliziert. Dazu wird ein Katheter im Rahmen einer minimal invasiven Kraniektomie eingeführt. Als Hilfsmittel dienen dabei eine stereotaktische Platzierung und eine Mikroinfusionspumpe, um an der Katheterspitze einen positiven Druckgradienten aufrecht zu erhalten (Sampson et al. 2010, Varenika et al. 2008). Mit dieser Methode können sowohl Prosencephalon und Hirnstamm, als auch das Rückenmark erreicht werden. Die Applikation von Medikamenten, die normalerweise bei systemischer Anwendung eine schmale therapeutische Breite haben, ist mit dieser Methode relativ sicher. Die CED- Technik ist nämlich im Gegensatz zu anderen direkten Applikationsmethoden diffusionsunabhängig (Rossmeisl 2014).

Die Immuntherapie ist ebenfalls ein moderner Therapieansatz bei caninen Gehirntumoren. In den letzten Jahren wurden große Fortschritte in der Forschung gemacht, was das Erkenntnisse über den Zusammenhang von Onkologie und Neuroimmunologie betrifft. Da man herausgefunden hat, dass das Gehirn keinem Immun-Privileg unterliegt, wird vermehrt geforscht, um die grundlegenden Abläufe der Immunkompetenz und Tumor-Wirt-Interaktionen im Gehirn besser verstehen zu können (Mitchell et al. 2008, Sehgal und Berger 2000). Das Prinzip der Immuntherapie besteht darin die Immunantwort des Patienten zu nutzen, um den Tumor anzugreifen. Es gibt dabei zwei Ansätze, nämlich die passive und die aktive Immuntherapie. Die aktive Variante zielt darauf ab das Immunsystem mittels Tumorzellen zu stimulieren, indem der Patient Antigenen ausgesetzt wird. Im Gegensatz dazu wird dem Patienten bei der passiven Immuntherapie eine spezifische Immunkomponente verabreicht. Es wird also nicht wie bei der aktiven Variante das inhärente Immunsystem aktiviert. Die drei Grundformen der passiven Immuntherapie sind: Zytokin-Immuno-modulation, monoklonale Antikörper und adoptive Zell-basierte Immuntherapie (Rossmeisl 2014).

3. Material und Methode

3.1. Patientendaten

Intrakraniale beziehungsweise intrakranielle Tumoren werden in dieser Arbeit synonym mit dem Begriff „Gehirntumor“ verwendet, auch wenn dadurch Hypophysentumoren genau genommen exkludiert wären, da die Hypophyse kein Bestandteil des Gehirns ist, doch in dem Fall sind hypophysäre Tumoren stets mitgemeint.

Als Grundlage für diese retrospektive Studie dienten die gesammelten Daten von Hunden, welche auf der Onkologischen Abteilung der Kleintierklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund von intrakraniellen Tumoren bestrahlt wurden. Das Tierspitalinformationssystem (TIS) diente dabei als Informationsquelle, um die für diese Studie relevanten Parameter aller Bestrahlungspatienten mit Gehirntumoren aus den Jahren 2011 bis 2019 erheben zu können.

Relevante Patientendaten, welche von jedem einzelnen Hund mithilfe des TIS erhoben wurden und in die Studie eingeflossen sind:

- Rasse
- Geschlecht
 - weiblich
 - weiblich und kastriert
 - männlich
 - männlich und kastriert
- Gewicht
 - angegeben in Kilogramm (kg) am 1. Tag der Bestrahlung
- Alter
 - angegeben in Jahren, ausgehend vom 1. Tag der Bestrahlung
- Neurostatus
 - ohne Besonderheiten (oB)
 - verändert
- Allgemeinverhalten
 - oB
 - verändert (von vermindert bis gesteigert)
- Kreisgehen
 - nach links
 - nach rechts
- Drangwandern
- Epileptische Anfälle

- Blindheit
 - Visus vorhanden
 - eingeschränktes Sehvermögen
 - Blindheit vorhanden
- Kopfschiefhaltung (Torticollis, head tilt)
- Weitere neurologische Symptome bei Vorstellung des Patienten
 - Gangbildstörung
 - Propriozeptionsdefizite
 - Bewusstseinsbeschränkung
 - Kopfnervenausfälle, Nystagmus, Strabismus, Verminderung des Pupillarreflexes, Anisokorie
 - Gehunfähigkeit
- Typische Cushingsymptome
 - Polyphagie, Polyurie/ Polydipsie, Calcinosis cutis
- Trilostane-Therapie
- Verbesserung der Cushingsymptome bzw. Trilostane- Reduktion aufgrund von Bestrahlung
- Tumorsubtyp
 - Meningeom
 - Hypophysärer Tumor
 - Gliom
 - Plexus choroideus Tumor
 - Lymphom
 - Sekundärer Gehirntumor (Metastase)
- Lage auf Neuroachse bezogen
 - Intraaxial
 - Extraaxial
 - Hypophysär
- Genaue Lokalisation
 - Großhirn
 - Kleinhirn
 - Hirnstamm
 - Hypophyse
- Diagnose durch Bildgebung
 - Computertomographie (CT)
 - Magnetresonanztomographie (MRI)
 - CT und MRI

- Kontrastanreicherung des Tumors
- Liquor-Untersuchung
- Operation vor der Bestrahlung
- Bestrahlung kurativ oder palliativ
- Anzahl der Felder bei Bestrahlung:
 - 2 Felder
 - 4 Felder
- Art der Bestrahlung:
 - Photonen
- Aufgetretene Nebenwirkungen bei Bestrahlung:
 - Akut oder chronisch
 - Schleimhäute Pharynx, Larynx, Tonsillen
 - Augen
 - Ohren
- Gabe von Prednisolon
- Gabe von Protonenpumpenhemmer oder Famotidin
- Gabe von antiepileptischer Therapie
- Verabreichung einer Chemotherapie
- Besserung der neurologischen Symptome
 - Falls ja – welche neurologischen Symptome haben sich gebessert
- 2. Bestrahlungstherapie stattgefunden
- Kontroll-Bildgebung (CT/ MRI)
- Reaktion auf Bestrahlung im CT/ MRI
 - Vollständige Remission
 - Größenreduktion
 - Stabile Erkrankung
 - Progressive Erkrankung
- Todeszeitpunkt
- Tod durch intrakraniellen Tumor oder andere Todesursache
- Pathohistologische Untersuchung (post- oder ante-mortem)
- Auftreten eines 2. unabhängigen Tumors (extrakranial)
- Überlebenszeit in Tagen (ausgehend von Diagnosestellung bis Todeszeitpunkt)

3.2. Untersuchungsmethoden

3.2.1 CT

Die CT-Bilder wurden mit einem Somatom Emotion 16 Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) oder einem Hochgeschwindigkeits-CT (General Electric Austria GmbH, Wien, Österreich) durchgeführt. 370 mg Iopamidol contrast (Scanlux, SanochemiaDiagnostics International Pharmaceutic AG, Vienna, Austria) wurde in einer Dosierung von 1 ml/kg Bolus-Injektion und einer Rate von 0,5ml/s für die Kontrastmittelstudie verabreicht. Um für die Planungs-CTs die jeweiligen Gehirn- und Tumor-Höhen sowie -Breiten zu ermitteln, wurden Messungen vom axialen CT-Bild vorgenommen, in welchem die jeweilige Raumforderung am größten zu sehen war. Ein Radiologe war für die Beurteilung der CT- sowie MRI-Bilder zuständig, der unter Berücksichtigung von Kollateralödemen, Verkalkungen, Zystenbildungen, Nekrosen und Masseneffekt vorging. Entsprechend den Anforderungen einer früheren Studie wurden die relativen Tumor-zu-Gehirn-Höhen- und Tumor-zu-Gehirn-Flächen-Verhältnisse berechnet (Kent et al. 2007).

3.2.2 MRI

Die MRI-Bilder, welche zusätzlich zu den CT-Bildern bei einigen Hunden veranlasst wurden, wurden mit einem 1,5 Tesla, permanent magnet Magnetom Espree (Siemens, Erlangen, Deutschland) angefertigt. Für die MRI-Kontrastmittelstudien wurde Gadoteracid (Dotarem, Guerbet RoissyCdGCedes, France) in einer Dosierung von 0,1 ml/kg verabreicht.

3.2.3 Liquoruntersuchung

Bei einigen Hunden wurde eine Liquoruntersuchung durchgeführt. Es wurde dabei angenommen, dass ein erhöhter Proteingehalt und eine normale bis erhöhte Leukozytenzahl hinweisgebend für einen Gehirntumor seien (Bailey und Higgins 1986). Die Diagnose „Lymphom“ wurde bei Hunden getroffen, wenn die Liquor-Befunde dahingehend verdächtig waren, dass unterschiedlich große lymphoide Rundzellen mit Atypien und Nukleoli enthalten waren.

3.3. Behandlungsmethoden

Zur Bestrahlung stand ein 6-Megavolt-Linearbeschleuniger (Primus, Siemens, Erlangen, Germany) zur Verfügung, für die 3D computergestützte Bestrahlungsplanung das Planungssystem Xio-Release 5.10 (Elekta). Das Planungszielvolumen (PTV) war entscheidend für die jeweilige Tumordosis, wobei eine Dosisheterogenität von 5% als akzeptabel angesehen wurde. Es wurden Sicherheitsränder von mindestens 5mm zu dem makroskopischen Tumolvolumen (gross tumour volume, GTV) hinzugefügt, um das PTV zu errechnen. Das GTV wurde dabei durch die mit Kontrastmittel angereicherten Bereiche der

CT- oder MRI-Bilder ermittelt. Wenn von besonders aggressiven und infiltrativ-wachsenden Tumoren ausgegangen werden musste, wurde ein Sicherheitsabstand von 1 cm für Ermittlung des PTV eingehalten.

3.4. Literaturrecherche

Neben der Bearbeitung von empirischen Daten wurde diese Studie im Rahmen einer Sekundärdatenanalyse auch in Form einer Literaturrecherche erstellt. Für diese umfassende Literaturübersicht wurde mittels definierter Suchbegriffe in diversen Datenbanken und online Suchmaschinen passende Literatur gesucht. Dabei wurden Anthologien und Publikationen in englischer sowie in deutscher Sprache berücksichtigt. Dafür wurden die folgenden Suchmaschinen und Datenbanken verwendet: PubMed, Google Scholar, Scopus, Katalog der Österreichischen Nationalbibliothek, vetmed:seeker der Universitätsbibliothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien und u:search der Universität Wien. Zu den verwendeten Suchbegriffen zählten: „canine intracranial tumor“, „braintumor dog“, „veterinary oncology“, „radiation therapy“ und viele weitere. Zudem wurden Fachbücher wie z.B. „Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology“, „Kleintieronkologie Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze“ und „Small Animal Neurological Emergencies“ zur Recherche herangezogen.

3.5. Statistische Methoden

Die Software „Microsoft Excel 2016“ diente der Datensammlung in Tabellenform und Generierung von Grafiken und Tortendiagrammen. Überlebensdaten wurden mittels Kaplan-Meier Analyse berechnet. Die Überlebenszeit wurde dabei als Zeit zwischen dem Start der Bestrahlungstherapie und Datum des Todes definiert. Für Hunde, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch am Leben waren, wurde das Datum, entweder ihres letzten Klinikbesuchs oder telefonischen Kontakts mit dem Tierbesitzer, als Enddatum angenommen. Aus der Analyse wurden alle Hunde ausgeschlossen, von denen jegliche Informationen zu ihrem Verbleib oder Ableben fehlten, weil die Tierbesitzer beispielsweise nicht mehr erreichbar waren. Um Vergleiche zwischen einzelnen Parametern anstellen zu können, wurden Log-Rank-Tests durchgeführt. Ein P-Wert von unter oder gleich 0,05 wurde als signifikant angesehen. Diese statistischen Berechnungen wurden alle mittels „SPSS Software-Version 27“ (IBM SPSS Statistics 27) erhoben.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Es wurden 68 Hunde, welche in den Jahren 2011 bis 2019 auf der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund von intrakraniellen Tumoren in Behandlung waren und in Folge auch bestrahlt worden sind, in diese retrospektive Studie aufgenommen. Hunde, die außerdem eine Operation des Gehirntumors erhielten, wurden in die Studie miteingeschlossen. Dies betraf 9% (6/68) der Gesamtpopulation. Von den 68 Hunden waren Mischlinge mit 25% (17/ 68) am häufigsten vertreten. Aufgrund der vielen verschiedenen Hunderassen, die an dieser Studie beteiligt waren, wurden nahverwandte Rassen jeweils zu einer Gruppe zusammengefasst, um Tendenzen besser darstellen zu können. Die am häufigsten vertretene Hunderassen-Gruppe war die der Labradore und Retriever, sie machte 19% (13/68) der Gesamtpopulation aus. Die Gruppe der Molossoide (Boxer, Shar Pei, Bullmastiff, Cane Corso Italiano) besetzte einen prozentualen Anteil von 12% (8/68). Danach folgten Terrier-Rassen (wie zum Beispiel: Jack Russell Terrier, Yorkshire Terrier) mit 10% (7/68). Französische Bulldoggen und Laufhunde/ Schweißhunde (Beagle, Schweißhund, Rhodesian Ridgeback) waren jeweils zu 6% (4/68) vertreten. Die Gruppe der Cocker Spaniel und Cavalier King Charles Spaniel und die Gruppe der Schäferhunde kamen gleichermaßen zu je 4% (3/68) vor. Einen Prozentsatz von jeweils 3% (2/68) besetzten sowohl die Gesellschafts-/ Begleithunde (Havanaser, Malteser), als auch die Hütehunde (Border Collie, Australian Shepherd). Hunderassen, von welchen es jeweils nur ein Tier gab (2%), waren Magyar Vizsla, Zwergschnauzer, Whippet, Shiba Inu und Dackel.

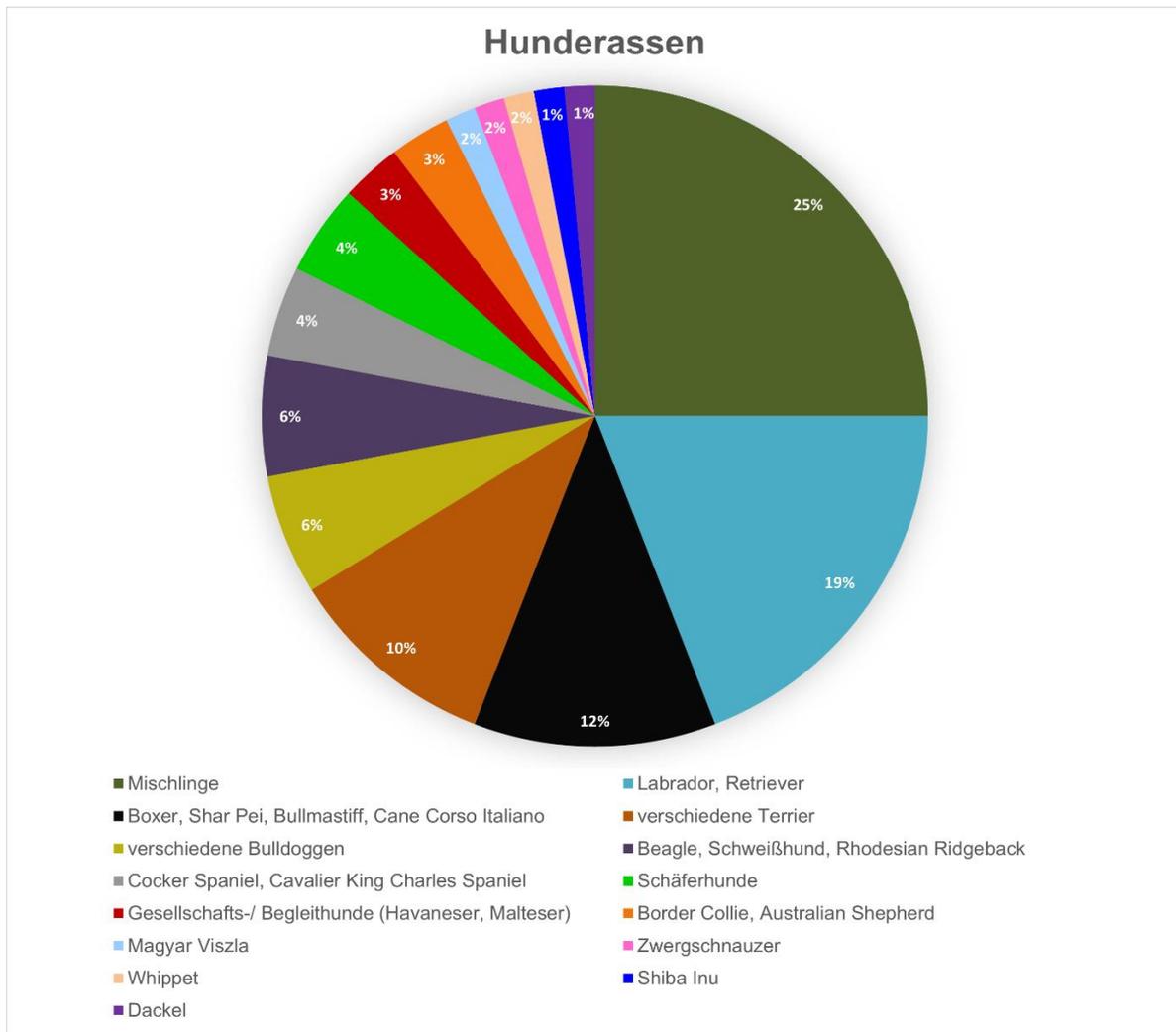


Abb. 1: Häufigkeiten der Rassen

Mit einem genau ausgeglichenen Geschlechterverhältnis waren jeweils die Hälfte der Tiere männlich (34/68) und die andere Hälfte weiblich. Von den 34 männlichen Hunden waren 12 kastriert (18%) und 22 unkastriert (32%), während von den 34 weiblichen Tieren 28 kastriert (41%) und 6 unkastriert (9%) waren.

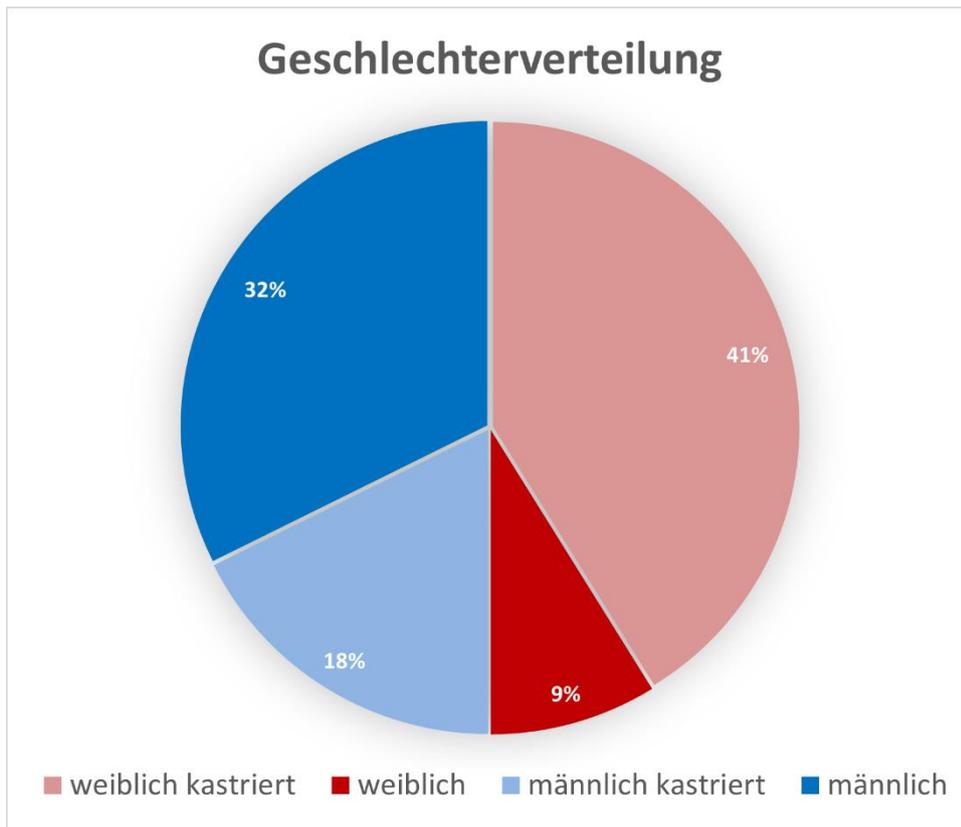


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung männlich/ männlich kastriert/ weiblich/ weiblich kastriert

Das mittlere Körpergewicht der gesamten Patientenkohorte betrug am Tag der 1. Bestrahlung $22,7 \text{ kg} \pm 11,3$ (Median=23,9 kg). Der Hund mit dem geringsten Körpergewicht wog 3,9 kg und der schwerste Hund 46 kg. Die statistische Auswertung zeigte keine statistische Signifikanz für das Gewicht in Bezug auf die Überlebenszeit (ÜZ) ($p=0,84$).

Das mittlere Alter am Tag der 1. Bestrahlung belief sich auf $9,3 \text{ Jahre} \pm 2,6$ (Median=9,4 Jahre). Das jüngste Tier war 2,5 Jahre alt und das älteste 14,3-jährig. Das Alter der Hunde bei Bestrahlungsbeginn hatte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die ÜZ ($p=0,19$).

4.2. Neurostatus

Bei 91% (62/68) der gesamten Patientengruppe war zu Beginn der Bestrahlung ein veränderter Neurostatus auffällig. Unter den Begriff „neurologisches Symptom“ fiel jegliche neurologische Abweichung von der Norm, beginnend bei propriozeptiven Defiziten über Einschränkung des Visus bis hin zu epileptischen Anfällen, welche bei der allgemeinen Untersuchung oder Anamnese dokumentiert wurden. Die häufigsten neurologischen Symptome waren mit 52% (35/68) epileptische Anfälle. 46% (31/68) der Hunde zeigten Gangbildstörungen (Parese, Ataxie, Schwanken,...), 28% (19/68) Kreisgehen oder Drangwandern, 18% (12/68) Kopfschiefhaltung (head tilt), 16% (11/68) eingeschränktes Sehvermögen, 15% (10/68) Augen-Anomalien (Anisokorie, eingeschränkter Pupillenreflex, Nystagmus, Strabismus), 15% (10/68) sonstige neurologische Symptome (head pressing, Kopf- und spinale Nervenaustritte, Schluckbeschwerden, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Hypersensitivität), 10% (7/68) Blindheit, 7% (5/68) Propriozeptionsdefizite und 4% (3/68) der Hunde wiesen eine völlige Gehunfähigkeit auf.

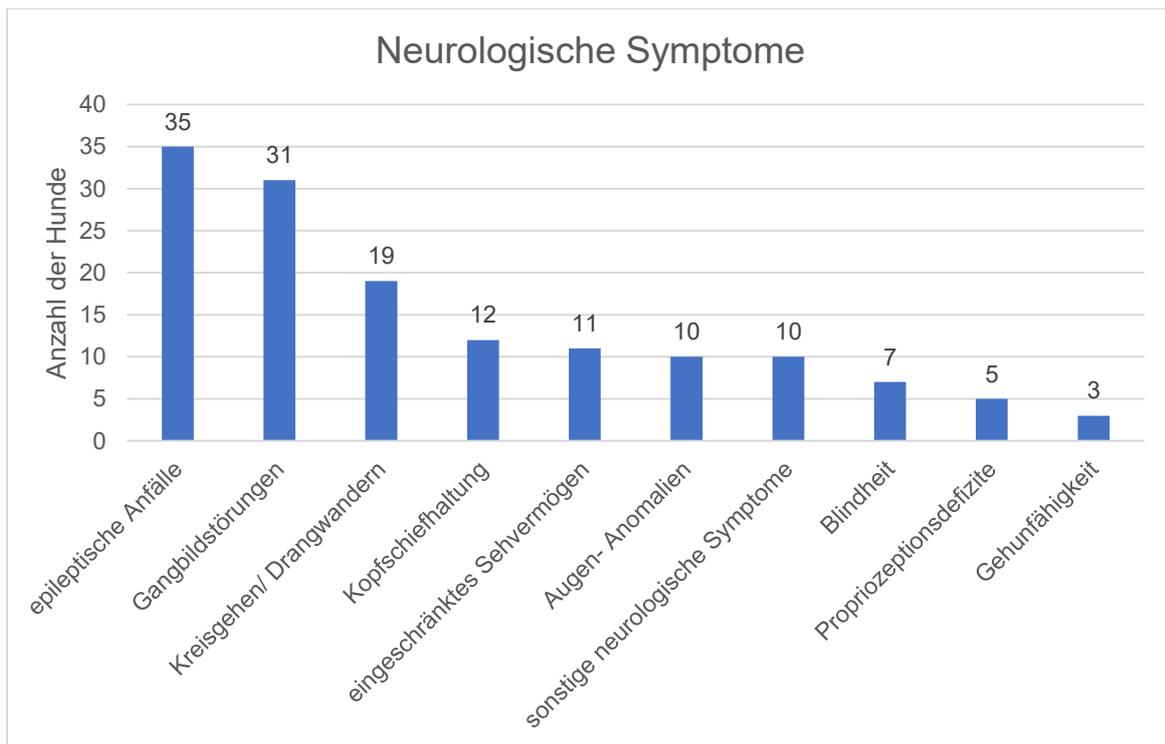


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung – Anzahl der aufgetretenen neurologischen Symptome

Die Log-Rank-Analyse zeigte, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit verändertem Neurostatus und der Gruppe mit unverändertem Neurostatus in Bezug auf die ÜZ gibt ($p=0,18$). Somit hatte auch der Neurostatus keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die ÜZ.

Survival Functions

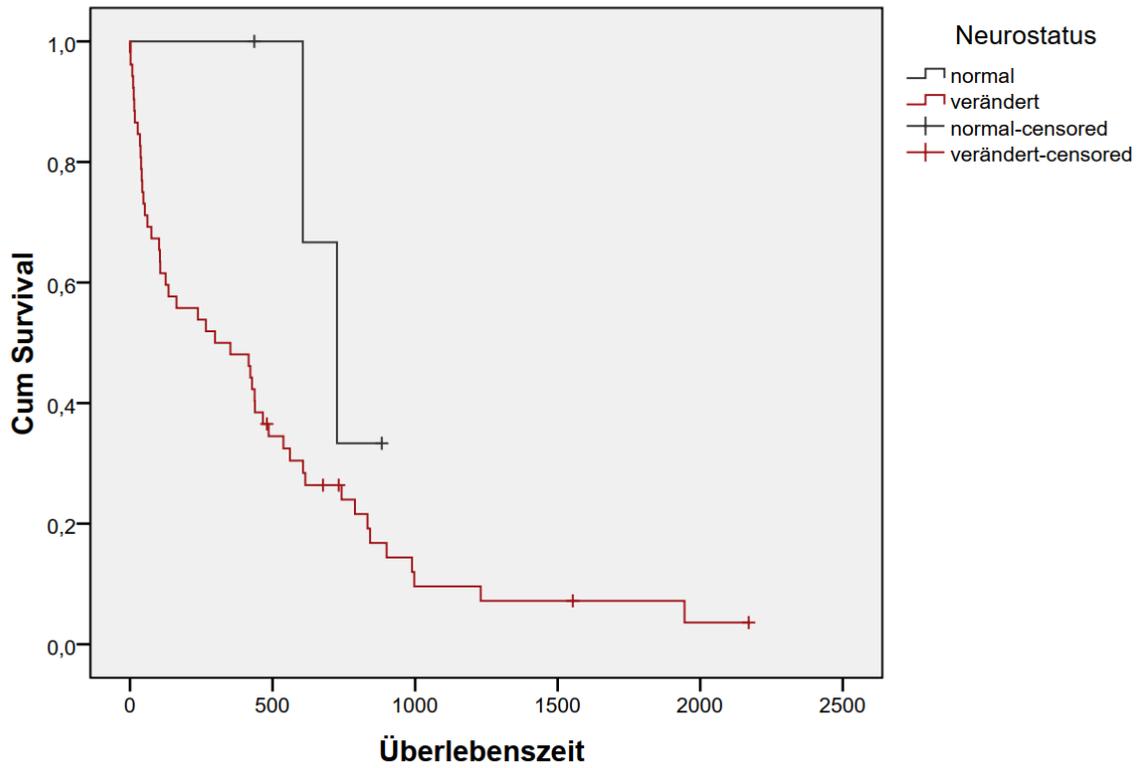


Abb. 4: Kaplan-Meier Überlebenskurve – der Neurostatus zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit

4.3. Allgemeinverhalten

Bei der Erstvorstellung wurde das Allgemeinverhalten der Hunde beurteilt und in mehrere Grade unterteilt. Diese reichten von „geringgradig vermindert“ bis hin zu „hochgradig gesteigert“. Bei 51% (35/68) zeigte sich eine Abweichung von der Norm in Bezug auf das Allgemeinverhalten. Die übrigen 49% (33/68) wurden mit normalem Allgemeinverhalten vorgestellt. Es bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die ÜZ, wenn Tiere ein verändertes Allgemeinverhalten zeigten im Vergleich zu Tieren mit unauffälligem Allgemeinverhalten ($p=0,87$).

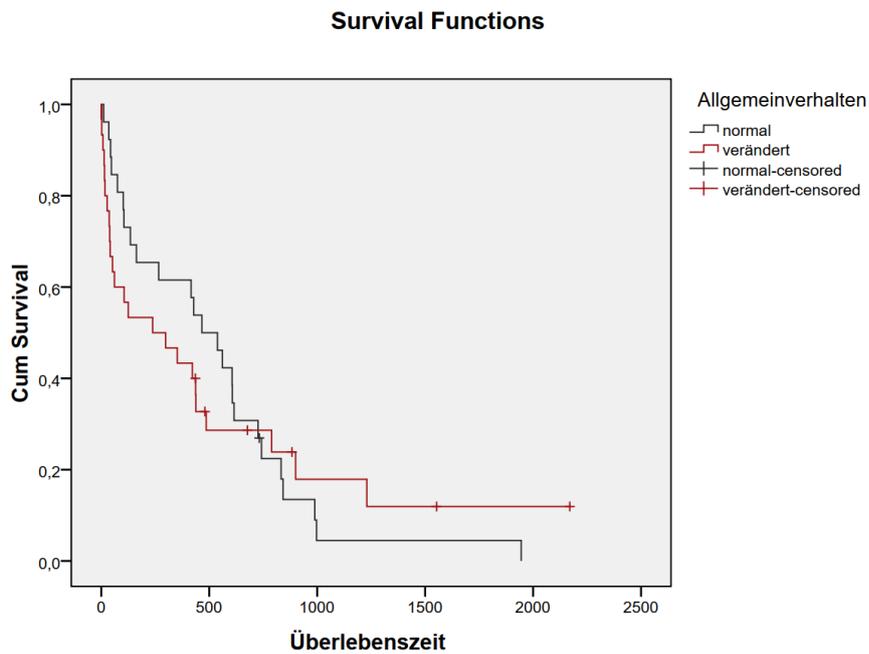


Abb. 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve – das Allgemeinverhalten zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit

4.4. Tumorsubtyp

Die Tumorsubtypen-Klassifizierungen beruhen größtenteils auf Verdachtsdiagnosen, die sich aus Klinik, Bildgebung und gegebenenfalls auch aus Liquoranalyse oder Operation, beziehungsweise histopathologischer Untersuchung ergaben. Liquoruntersuchungen wurden bei 38% (26/68) durchgeführt. 21% (14/68) der Tumoren wurden außerdem pathohistologisch untersucht, entweder im Rahmen einer chirurgischen Resektion oder einer postmortalen Sektion. Bei 4% (3/68) der Patienten war die Liquoruntersuchung ausschlaggebend, um den jeweiligen Gehirntumor als Lymphom zu identifizieren.

Eine weitere Kaplan-Meier-Analyse diente der Beurteilung, ob bestimmte Tumorsubtypen Einfluss auf die ÜZ haben können. Die potentiellen Tumorsubtypen konnten meist nur mittels Bildgebungsverfahren als Verdachtsdiagnosen festgelegt werden. Die 68 Hunde wurden in 6 Untergruppen untergliedert, die die jeweiligen Tumorsubtypen repräsentierten. Die häufigsten Vertreter unter den Tumorsubtypen waren mit 47% (32/68) die Meningeome. Gefolgt von 24% (16/68) Gliomen, 16% (11/68) Hypophysentumoren und 7% (5/68) Plexus choroideus Tumoren. Am wenigsten Vertreter gab es von Lymphomen mit einem prozentualen Anteil von 4% (3/68) und sekundären Tumoren mit 2% (1/68).

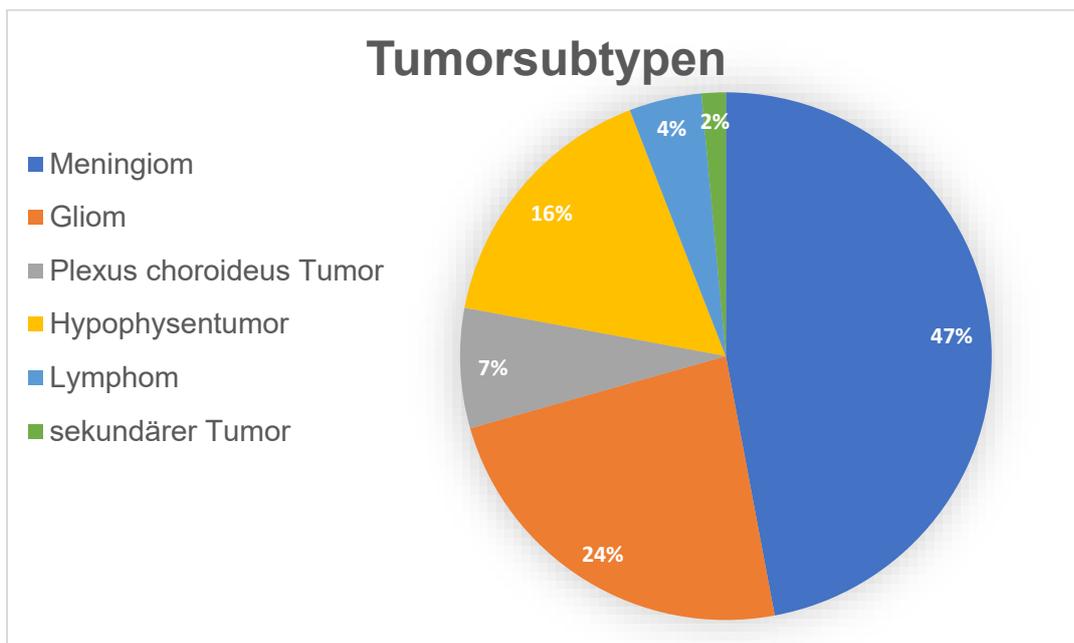


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorsubtypen

Tumorsubtyp	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)
Meningeom	266 T (95% CI: 0; 625)
Hypophysentumor	298 T (95% CI: 123; 473)
Gliom	105 T (95% CI: 0; 563)
Plexus choroideus Tumor	842 T (95% CI: 6; 1678)
Lymphom	N=2 nach 1553 T und 677 T am Leben N=1 ÜZ 438 T

Tab. 2: mediane Überlebenszeiten der einzelnen Tumorsubtypen

Insgesamt hatte der jeweilige Tumorsubtyp keinen statistisch signifikanten Einfluss in Bezug auf die ÜZ ($p=0,28$). Kein signifikanter Unterschied wurde in Bezug auf die ÜZ zwischen Meningeomen und Hypophysentumoren gefunden ($p=0,6$). Meningeome und Gliome zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die ÜZ ($p=0,69$). Zwischen Meningeomen und Plexus choroideus Tumoren gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied was die ÜZ betrifft ($p=0,14$). Meningeome und Lymphome zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p=0,07$). Hypophysentumore und Gliome zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p=0,69$). Hypophysentumoren und Plexus choroideus Tumore hatten keinen signifikanten Unterschied ($p=0,27$). Hypophysentumoren und Lymphome zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p=0,22$). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gliomen und Plexus choroideus Tumoren ($p=0,45$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Gliomen und Lymphomen ($p=0,12$). Außerdem war kein signifikanter Unterschied bei der ÜZ zwischen Plexus choroideus Tumoren und Lymphomen erkennbar ($p=0,35$).

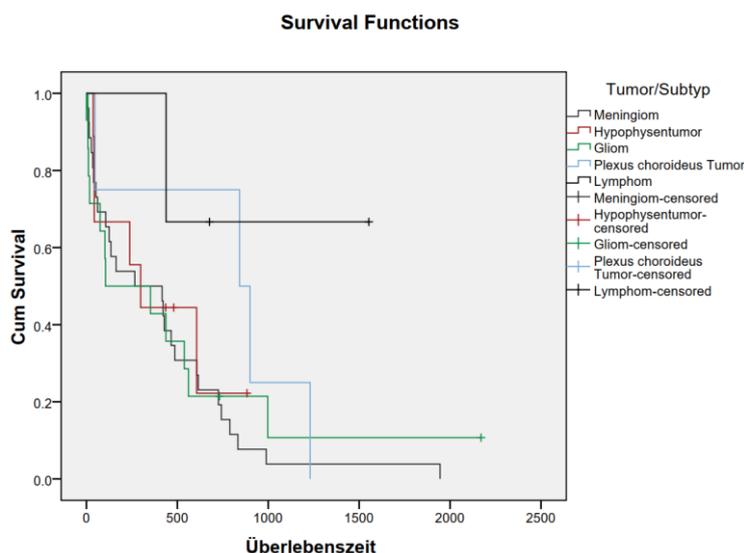


Abb. 7: Kaplan-Meier Überlebenskurve – der Tumorsubtyp hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die ÜZ

4.5. Tumorlokalisation

Die Diagnose wurde bei allen 68 Patienten mittels bildgebenden Verfahren wie CT, MRI oder beidem getroffen. Bei 49% (33/68) der Patienten wurden jeweils CT und MRI gleichzeitig zur Diagnosefindung eingesetzt, das CT war jedoch bei fast allen Patienten, mit nur einer einzigen Ausnahme, die notwendige Grundvoraussetzung für die Bestrahlungsplanung. Ausschließlich CTs, ohne zusätzliche MRIs, wurden bei 50% (34/68) der Hunde als diagnostische Mittel verwendet. Bei 2% (1/68), genauer einem Lymphom-Patienten, wurde nur ein MRI durchgeführt.

Es wurden für diese Studie 2 verschiedene Einteilungen für die Lokalisationen der Tumoren genutzt. Einerseits wurde eine grobe Einteilung getroffen, bei der die Lage in Bezug auf das Hirnparenchym beziehungsweise hinsichtlich der Neuroachse beschrieben wurde. Mittels bildgebender Diagnostik wurde dabei beurteilt, ob der Tumor intra-, extra-axial oder hypophysär lag. 35% (24/68) der Tumoren lagen intra-axial, 49% (33/68) extra-axial und 16% (11/68) befanden sich in hypophysärer Lage.

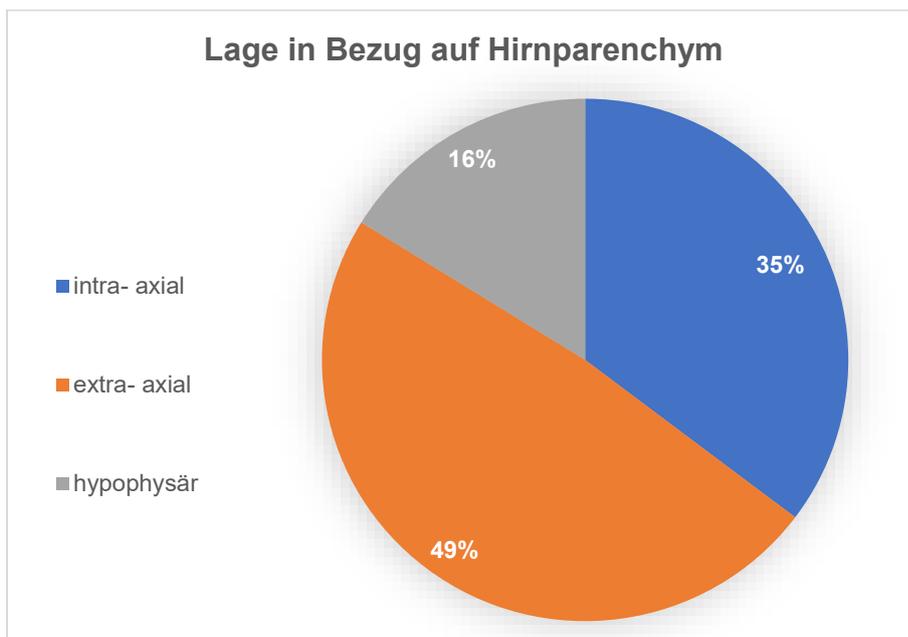


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung intra- / extra-axial/ hypophysäre Verteilung der Tumoren

In der statistischen Analyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die ÜZ zwischen intra-axialen und extra-axialen Tumoren gefunden werden ($p= 0,12$). Ebenso bestand kein signifikanter Unterschied zwischen intra-axialen und hypophysären Tumoren ($p= 0,71$). Genauso unterschieden sich die ÜZ von extra-axialen und hypophysären Tumoren nicht signifikant ($p= 0,6$).

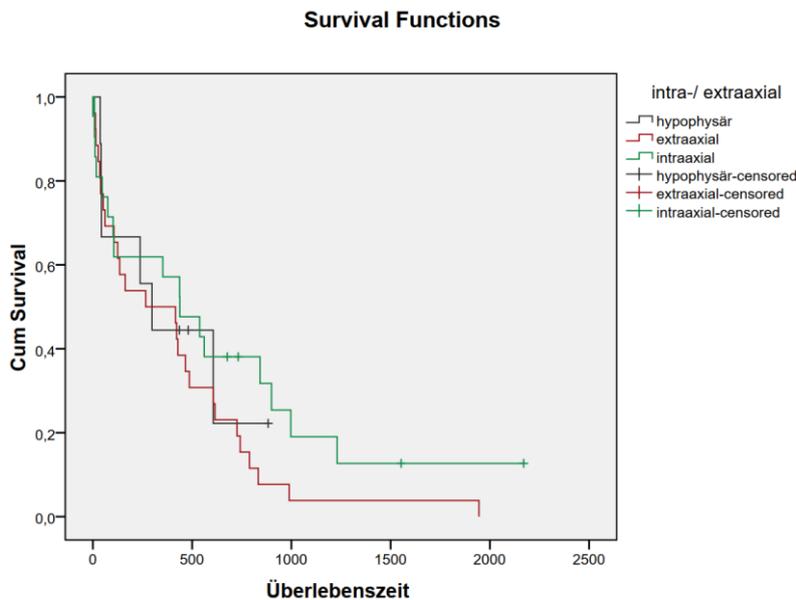


Abb 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve – die Lage in Bezug auf das Hirnparenchym zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die ÜZ

Die zweite Einteilung wurde anhand der anatomischen Lokalisation je nach Gehirnregion getroffen. Dabei wurden die folgenden Untergruppen gebildet: Großhirn, Kleinhirn, Hypophyse, Hirnstamm und „mehrere Lokalisationen gleichzeitig“. Bei der Gehirnregion, die am häufigsten betroffen war, handelte es sich mit einer prozentualen Häufigkeit von 63% (43/68) um das Großhirn. Hypophysentumoren waren zu 18% (12/68) vorhanden, während 9% (6/68) der Tumoren im Kleinhirn lokalisiert waren. Bei 6% (4/68) der Hunde lag der Tumor im Hirnstamm und 3% (2/68) der Tumoren befanden sich in mehreren Gehirnarealen gleichzeitig.

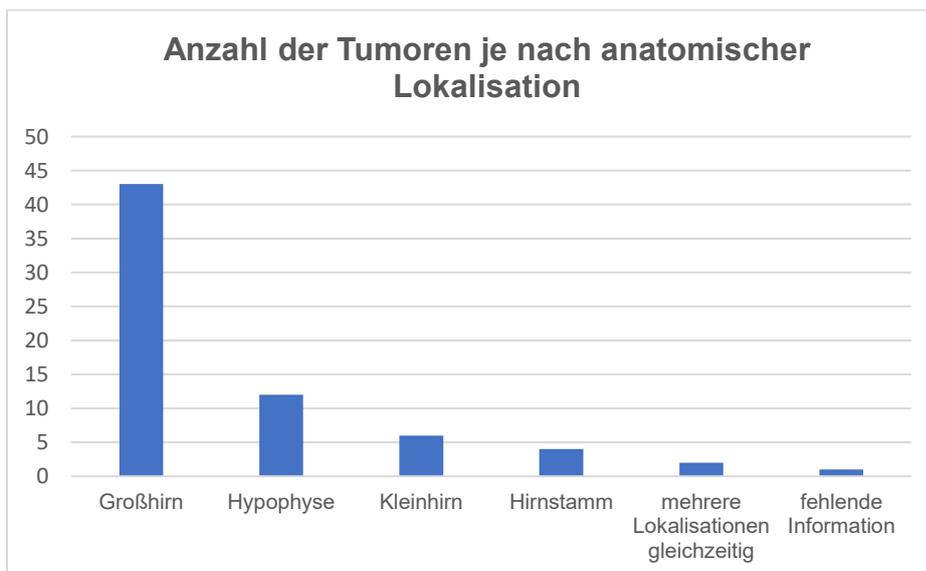


Abb. 10: Anzahl der Tumoren in Großhirn/ Kleinhirn/ Hypophyse/ Hirnstamm/ mehreren Lokalisationen gleichzeitig

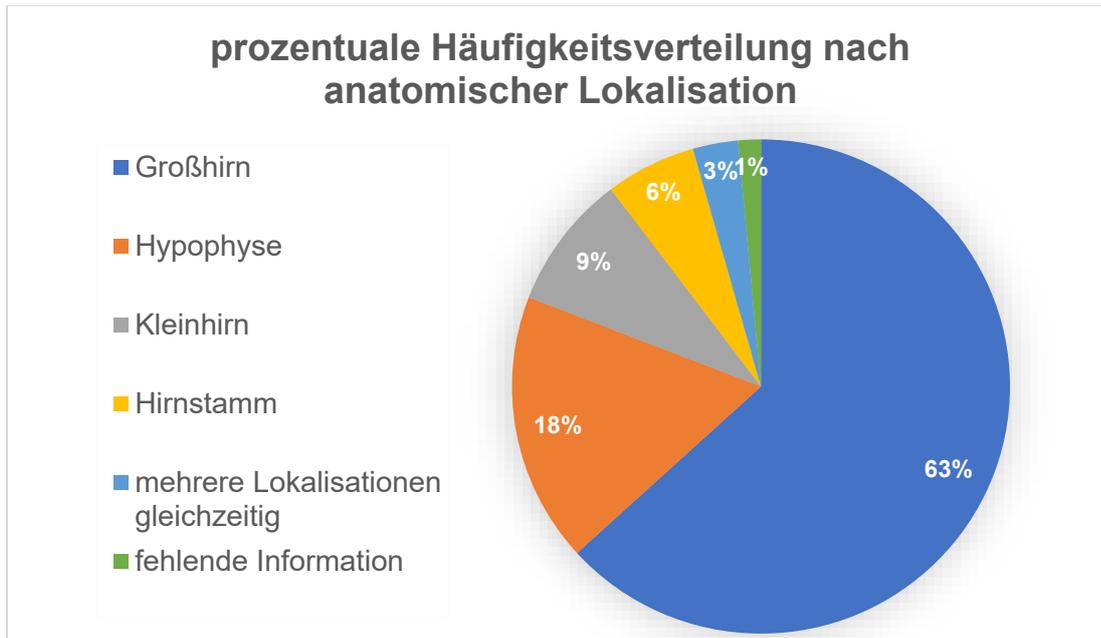


Abb. 11: prozentuale Häufigkeitsverteilung nach anatomischer Lokalisation

4.6. Therapie

4.6.1. Bestrahlung

Die Behandlung bestand bei den Hunden dieser Studie aus einer entweder kurativen oder palliativen Bestrahlungstherapie und bei manchen wurde zusätzlich eine chirurgische Tumorresektion durchgeführt. Bei 4% (3/68) der Patienten wurde aufgrund von erneutem Auftreten der neurologischen Symptome beziehungsweise aufgrund eines Tumorrezidivs eine zweite Bestrahlungstherapie durchgeführt.

Aufgrund der erhöhten Gewebe-Eindringtiefe wurden in allen Fällen Photonen genutzt, da diese bekanntermaßen am effizientesten im Einsatz gegen Gehirntumoren wirksam sind. Am Anfang jeder Strahlentherapie wurde gemeinsam mit dem Tierbesitzer jeweils die Entscheidung zwischen einem kurativen oder einem palliativen Behandlungsprotokoll getroffen. Bei der kurativen Bestrahlung handelte es sich um eine insgesamt 22-tägige Therapieform, wobei im Rahmen von meist 16 Sitzungen (Abweichungen: 15 Sitzungen) zu jeweils 3 Gray (Abweichungen: 2,8-3,2 Gy) und somit mit einer Gesamtdosis von meist 48 Gy, bestrahlt wurde. Hunde, die palliativ bestrahlt wurden, erhielten in den meisten Fällen nur 5 Fraktionen (Abweichungen: 6-7 Fraktionen) zu jeweils 4 Gy (Abweichung: 3 Gy) pro Sitzung. Die Bestrahlung wurde mittels einer zwei oder vier Felderbox durchgeführt.

<u>Art der Bestrahlung</u>	<u>Anzahl der Sitzungen</u>	<u>Einzeldosis pro</u> <u>Bestrahlung (in Gray)</u>	<u>Gesamtdosis</u> <u>(in Gray)</u>	<u>Anzahl der</u> <u>Felder</u>	<u>Art der</u> <u>Teilchen</u>
Kurativ	16 (15-16) Fraktionen	3 (2,8-3,2)	48	2 oder 4	Photonen
Palliativ	5 (6-7) Fraktionen	4 (3)	20 (18-24)	2 oder 4	Photonen

Tab. 3: Schema der beiden Bestrahlungsprotokolle

Die meisten Patienten, genauer 91% (62/68) wurden einer kurativen Bestrahlungstherapie unterzogen. Die übrigen 9% (6/68) erhielten eine palliative Strahlentherapie. Das angewandte Standard-Protokoll der kurativ Bestrahlten verwendete 16 x 3 Gy (gesamt: 48 Gy) und das der palliativ Bestrahlten 5 x 4 Gy (gesamt: 20 Gy).

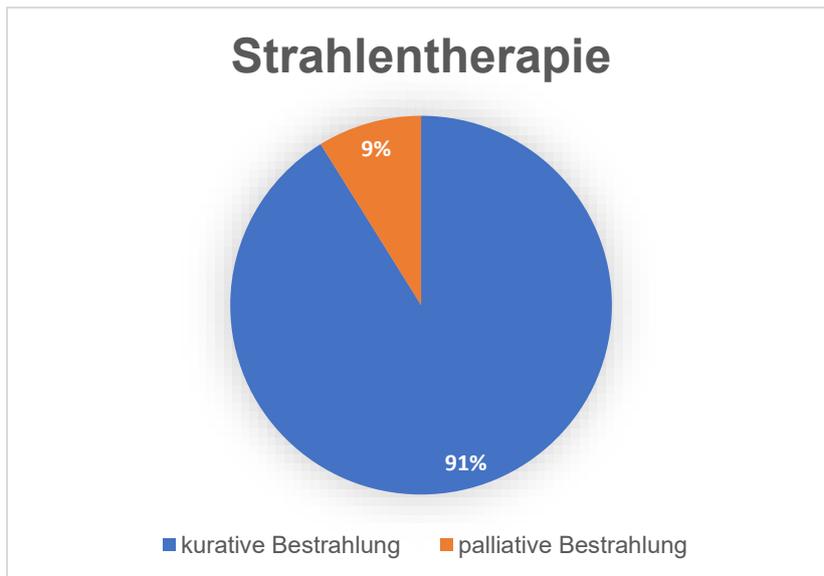


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung kurative Strahlentherapie/ palliative Strahlentherapie

Die mediane Überlebenszeit der Hunde, welche kurativ bestrahlt wurden, lag bei 422 Tagen (95% Confidence Intervall: 252; 592). Die minimale Überlebenszeit nach kurativer Bestrahlung lag bei 0 Tagen und die maximale bei 2170 Tagen. Die mediane Überlebenszeit der palliativ bestrahlten Hunde belief sich auf 41 Tage (95% CI: 32; 50). Der Minimalwert nach palliativer Behandlung lag bei 11 Tagen Überlebenszeit, der Maximalwert bei 789 Tagen. In der statistischen Analyse wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Strahlentherapieformen in Bezug auf die Überlebenszeit gefunden ($p=0,34$).

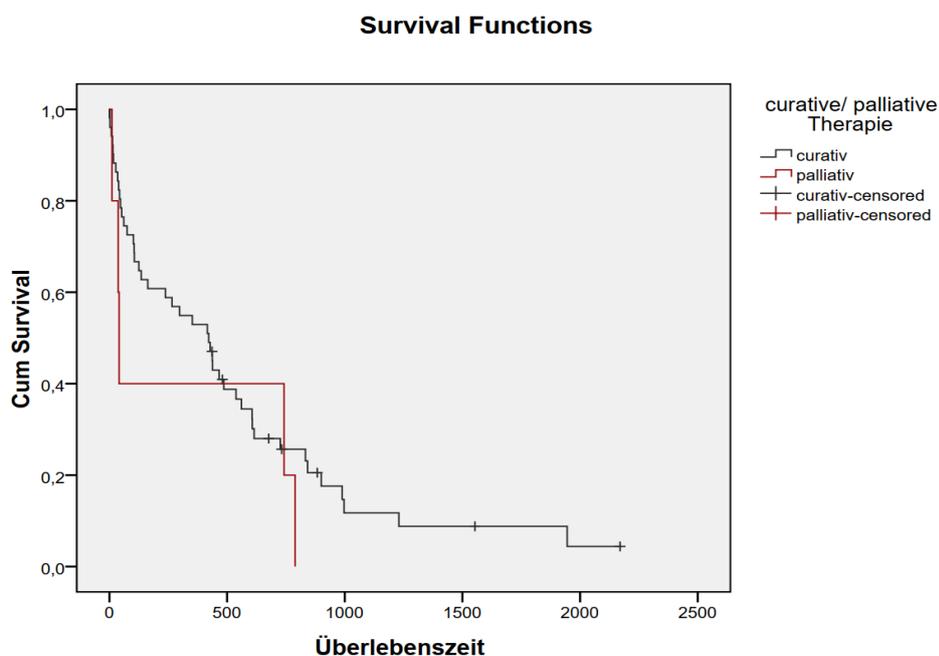


Abb. 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve – die Bestrahlungsform hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit

4.6.2. Chirurgische Entfernung

Das Häufigkeitsverteilungsmuster bei den chirurgischen Eingriffen sieht von den Zahlen her genauso aus wie bei den eben besprochenen Bestrahlungsformen: 9% (6/68) der Gesamtkohorte wurden operiert und kurativ bestrahlt, während die restlichen 91% (62/68) ohne chirurgische Tumorresektion bestrahlt wurden.

Die mediane ÜZ der 5 Hunde, über die Informationen bezüglich Todesdatums bekannt waren und welche sowohl eine kurative Bestrahlung als auch eine Operation erhielten, betrug 163 Tage (95% CI: 0; 401). Die Überlebenszeiten der einzelnen Tiere waren 13, 52, 163, 538 und 989 Tage.

Es besteht allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen Hunden, welche ohne Operation kurativ bestrahlt wurden und denen, die kurativ bestrahlt wurden und zusätzlich eine OP erhielten ($p = 0,47$).

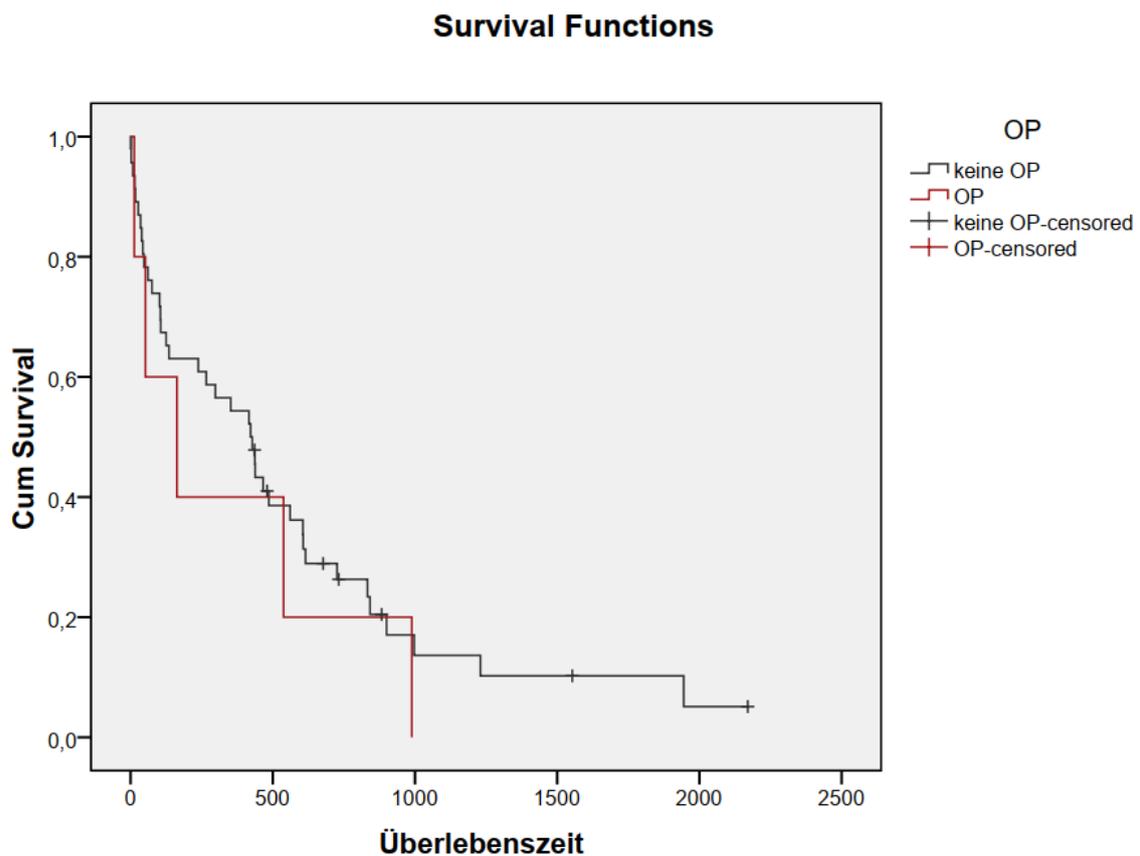


Abb. 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve – Vergleich von kurativ bestrahlten Tieren mit und ohne Operation ergab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf ÜZ

4.6.3. Medikamente

Der Großteil der Hunde wurde medikamentös eingestellt. Die Medikamentenanpassung erfolgte individuell auf jedes Tier zugeschnitten, je nachdem welchen Symptomen entgegengesteuert werden musste. 79% (54/68) der Hunde erhielten Prednisolon (0,5-2 mg/kg SID, Prednisone; Nycomed), 72% (49/68) bekamen einen Protonenpumpenhemmer (Omeprazol 0,5-1 mg/kg SID) und 15% (10/68) Famotidin (0,5-2 mg/kg BID). Zu den angewandten Antiepileptika zählten Phenobarbital (2-4 mg/kg BID), Levetiracetem (10-20 mg/kg alle 8 Stunden) und Imepitoin (10-30 mg/kg BID). Zur Schmerztherapie kamen auch Gabapentinoide wie Gabapentin oder Pregabalin zum Einsatz. Bei 4% (3/68) der Tiere wurden zusätzlich zur Bestrahlung eine Chemotherapie mit Lomustin oder Cytarabin eingesetzt, da es sich um Lymphompatienten handelte. Patienten mit hypophysärem Morbus Cushing wurden medikamentös mit Trilostane (2,2-6,7 mg/kg SID-BID, Vetoryl, Dechra Veterinary Products) eingestellt, um eine kompetitive Suppression der Steroidhormon-Synthese in der Nebenniere zu erzielen. Bei 10% (7/68) der Kohorte war eine Trilostane-Therapie notwendig.

4.6.4. Medizinische Nachsorge

Je nach Möglichkeit wurden Nachsorge-Termine vereinbart, um die Patienten möglichst gut betreuen zu können und den Krankheitsverlauf nicht aus den Augen zu verlieren. Dadurch konnten etwaige akute oder chronische Nebenwirkungen von Augen, Ohren und Maulschleimhaut detektiert und je nach Ausmaß behandelt werden. Haustierärzte oder überweisende Kliniken wurden stets über den Behandlungsverlauf per Telefon oder E-Mail auf dem Laufenden gehalten und über das Erkennen einer möglichen Wiederkehr der Erkrankung aufgeklärt. Des Weiteren wurden, wie bereits erwähnt, bei 34% (23/68) der Patienten Kontroll-Bildgebungen durchgeführt, um die weitere Prognose der Erkrankung besser einschätzen zu können. Außerdem war bei einem Anteil von 4% (3/68) der Patienten eine zweite Bestrahlungsreihe vonnöten.

4.7. Besserung der Symptome und des Allgemeinverhaltens durch die Bestrahlung

Die Therapie (Bestrahlung ± antiepileptische Therapie/Cortison) bewirkte bei einem Teil der Hunde eine Symptomverbesserung. Bei Erstvorstellung zeigten, wie bereits angesprochen 91% (62/68) einen veränderten Neurostatus. Um auswerten zu können wieviel Prozent der Hunde eine Symptomverbesserung aufgrund der empfangenen Behandlung erlebten, wurde ein Teil der Hunde, nämlich die übrigen 9% (6/68) mit unauffälligem Neurostatus, aus dieser Berechnung ausgeschlossen, da sie bereits zu Therapiebeginn keine neurologischen Symptome zeigten. Exkludiert wurden neben diesen sechs Hunden auch ein weiterer Hund, bei dem keine genaueren Informationen vorlagen, und 2 Hunde, welche aufgrund von einer voran gegangenen Operation keinen veränderten Neurostatus mehr aufwiesen. Eine Verbesserung der Symptome trat bei 80% (47/59) derjenigen Hunde auf, bei welchen zu Therapiestart noch neurologische Symptome beobachtbar waren. Eine Symptomlinderung betraf somit insgesamt 69% (47/68) der gesamten Kohorte.

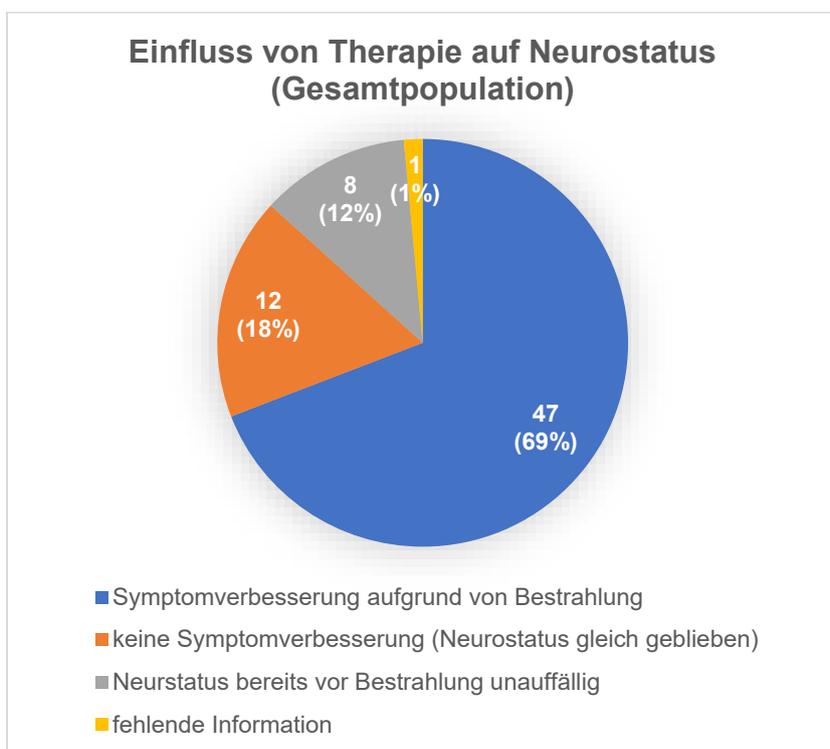


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung – Besserung von neurologischen Symptomen aufgrund von Therapie (Bestrahlung ± antiepileptische Therapie/Cortison); bezogen auf die Gesamtpopulation – Symptomverbesserung – keine Symptomverbesserung – Neurostatus bereits vor Bestrahlung unauffällig – fehlende Information

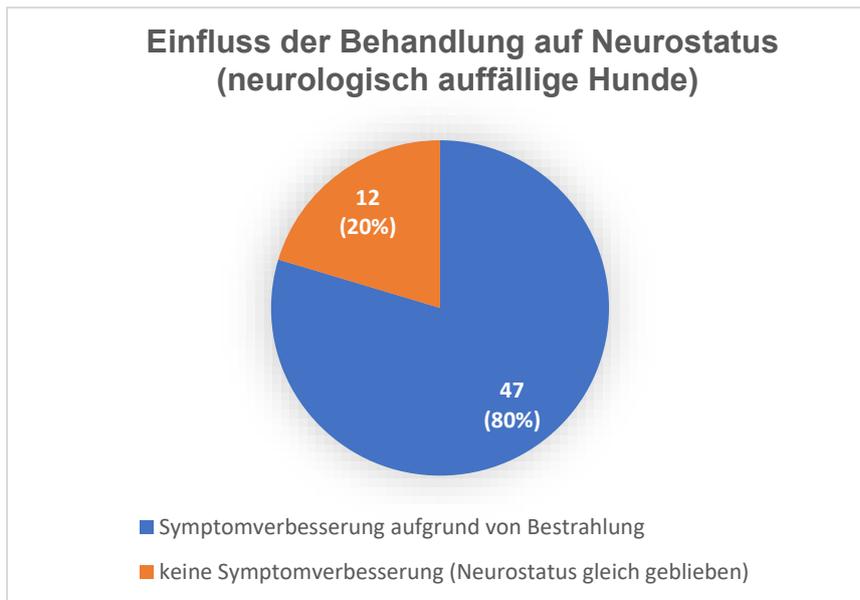


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung – Besserung von neurologischen Symptomen aufgrund von Therapie (Bestrahlung ± antiepileptische Therapie/Cortison); bezogen auf 59 Hunde, bei denen zu Beginn ein veränderter Neurostatus auffällig war

Im Folgenden werden die einzelnen Kategorien der neurologischen Symptome und deren Verbesserungseintritt genauer aufgezählt. Zu Beginn zeigten 35 Hunde epileptische Anfälle, wobei sich bei 26 Hunden aufgrund der Behandlung (Strahlentherapie ± antiepileptische Therapie/Cortison) eine Verbesserung beziehungsweise Auflösung der epileptischen Anfälle einstellte. Somit konnte bei 74% (26/35) der Epileptiker eine Besserung erzielt werden. Von den 31 Hunden mit einer Gangbildstörung zeigte sich bei 36% (11/31) eine Symptomverbesserung. Bei 32% (6/19) der Hunde, die mit Drangwandern und Kreisgehen vorgestellt wurden, bewirkte die Therapie (Bestrahlung ± antiepileptische Therapie/Cortison) eine Remission dieser Symptome. 33% (4/12) der Tiere mit „Head tilt“ zeigten nach der Bestrahlung keine Kopfschiefhaltung mehr. 29% (2/7) der anfangs blinden Hunde konnten aufgrund von der Behandlung ihr Sehvermögen wieder zurückerlangen. In Bezug auf eingeschränktes Sehvermögen, verminderte Drohreaktion und Pupillen-Reflex konnte bei 20% (3/15) der betroffenen Hunde eine Besserung dieser Symptome erreicht werden. 33% (1/3) der Patienten mit „Head pressing“ erlebten aufgrund der Therapie eine Symptomverbesserung. Bei 13 Hunden wurde explizit eine Verbesserung des Verhaltens beobachtet, während vor der Strahlentherapie noch bei 35 Tieren eine Abweichung des Allgemeinverhaltens auffällig war in Form von geringgradig, mittelgradig (Stupor) oder hochgradig vermindertem Allgemeinverhalten (Koma). Somit konnte bei 37% (13/35) eine Besserung des Allgemeinverhaltens erzielt werden.

Art der neurologischen Symptome	Anzahl betroffener Hunde vor Bestrahlungstherapie	Besserung der neurologischen Symptome
Epileptische Anfälle	35	26 (74%)
Gangbildstörung	31	11 (36%)
Drangwandern/ Kreisgehen	19	6 (32%)
Kopfschiefhaltung	12	4 (33%)
Blindheit	7	2 (29%)
Störungen des Sehvermögens/ Anomalie der Augen	15	3 (20%)
Head pressing	3	1 (33%)
Allgemeinverhalten	35	13 (37%)

Tab. 4: Gegenüberstellung von anfangs aufgetretenen neurologischen Symptomen und dem jeweiligen Anteil der Patienten, bei denen sich diese Symptome aufgrund der Therapie (Strahlentherapie ± antiepileptische Therapie/Cortison) verbesserten

Bei 11 Hunden dieser Studie wurden Tumoren der Hypophyse diagnostiziert. Davon zeigten 64% (7/11) typische Symptome eines Hyperadrenokortizismus (Morbus Cushing) und wurden dementsprechend mit Trilostan therapiert. Bezogen auf die Gesamtkohorte litten somit 10% (7/68) der Tiere an Morbus Cushing. Bei 43% (3/7) der am Cushing-Syndrom erkrankten Hunde trat aufgrund der Bestrahlungstherapie eine deutliche Verbesserung der Symptome ein, was in Folge zu einer Therapiereduktion bei 2 Tieren und einer gänzlichen Einstellung der Trilostantherapie bei einem Hund führte.

4.8. Reaktion des Tumors auf die Bestrahlung

Um den Behandlungserfolg überprüfen zu können, wurde bei einigen Hunden der Kohorte eine Kontroll-Bildgebung gemacht. Von diesem Anteil aus der Gesamtpopulation konnten also Daten bezüglich der Reaktion auf die Strahlentherapie generiert werden, da diese Patienten einen Termin für eine Kontroll-Bildgebung auf der Veterinärmedizinische Universität Wien wahrnahmen. 34% (23/68) aller Hunde erhielten entweder ein Kontroll-CT oder Kontroll-MRI oder beides. Bei 39% (9/23) der Kontrolltermine wurde ein MRI und bei jeweils 30% (7/23) wurde entweder ein CT oder beides (CT und MRI) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Kontroll-CTs und MRIs wurden in 4 Kategorien eingeteilt, je nach Ansprechen auf die Strahlentherapie und Veränderung der Tumorgroße. Die häufigste beobachtete Reaktion auf die Bestrahlung war mit einem Anteil von 15% (10/68) eine Tumorverkleinerung, 7% (5/68) der Tumoren zeigten keine Veränderung im Vergleich zum Vorbefund und wurden somit als „stabil“ eingestuft. Ein jeweils gleich großer Anteil von 6% (4/68) der Kohorte erfuhr eine vollständige Remission beziehungsweise eine Größenzunahme des Tumors (progressiv).

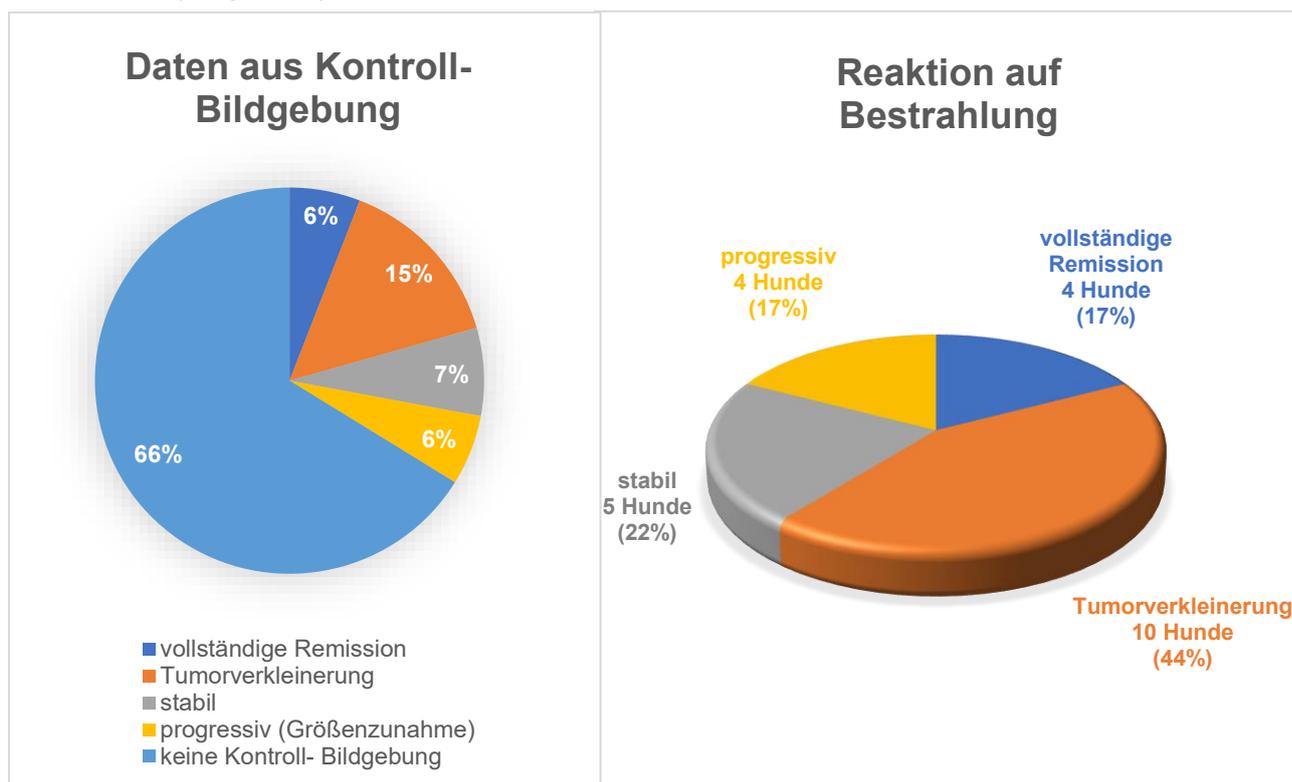


Abb. 17: Prozentuelle Verteilung der Tumorreaktionen (= Ansprechen des Tumors) auf die Strahlentherapie – links: alle 68 Hunde der Studie; rechts: inkludiert sind alle 23 Hunde, von welchen eine Kontroll-Bildgebung vorhanden war

Reaktion auf Bestrahlung	Mediane Überlebenszeit	Mittlere Überlebenszeit
Vollständige Remission	989 Tage	1271 Tage (95% CI: 880; 1662)
Tumorverkleinerung	833 Tage (95% CI: 504; 1162)	916 Tage (95% CI: 470; 1362)
Stabil	422 Tage (95% CI: 172; 672)	529 Tage (95% CI: 156; 903)
Progressiv	238 Tage (95% CI: 0; 684)	423 Tage (95% CI: 120; 727)

Tab. 5: Mediane und mittlere Überlebenszeit je nach Reaktion des Tumors auf die Bestrahlung

In der obenstehenden Tab. 5. wurden die vier Kategorien (vollständige Remission, Tumorverkleinerung, stabil, progressiv) auf deren jeweilige statistisch signifikante Beziehung zueinander geprüft. Dabei wurde immer die mediane ÜZ von zwei unterschiedlichen Stufen der Reaktion des Tumors auf die Strahlentherapie herangezogen und geschaut, ob die mediane ÜZ signifikant beeinflusst werden konnte je nachdem welcher Kategorie der Tumor zugehörig war. Es lag bei den meisten Vergleichen kein signifikanter Unterschied vor, außer in zwei Fällen. Zwischen den beiden Kategorien „vollständige Remission“ und „stabil“ bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der medianen ÜZ ($p=0,04$). In dieser Studie lebten Hunde somit signifikant länger, wenn sie eine vollständige Remission (mediane ÜZ= 989 Tage) durchliefen, als wenn der Tumor stabil blieb (mediane ÜZ= 422 Tage).

Auch zwischen den Kategorien „vollständige Remission“ und „progressiv“ konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,03$) in Bezug auf die mediane ÜZ gefunden werden. Hunde lebten also signifikant länger, wenn sie in eine vollständige Remission (mediane ÜZ= 989 Tage) gingen, als wenn der Tumor progressiv an Größe zunahm (mediane ÜZ= 238 Tage). Bei 4% (3/68) der Patienten wurde aufgrund von erneutem Auftreten der neurologischen Symptome beziehungsweise von Diagnose eines Tumorrezidivs eine zweite Bestrahlungstherapie durchgeführt.

	Vollständige Remission	Tumorverkleinerung	Stabil
Vollständige Remission	-	-	-
Tumorverkleinerung	n. s. ($p=0,24$)	-	-
Stabil	signifikant ($p=0,04$)	n. s. ($p=0,27$)	-
Progressiv	signifikant ($p=0,03$)	n. s. ($p=0,06$)	n. s. ($p=0,48$)

Tab. 6: Vergleich der medianen Überlebenszeiten von 4 Kategorien der „Reaktion des Tumors auf die Bestrahlung“ und Prüfung, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Kategorien vorliegt; „n. s.“= nicht signifikant

Survival Functions

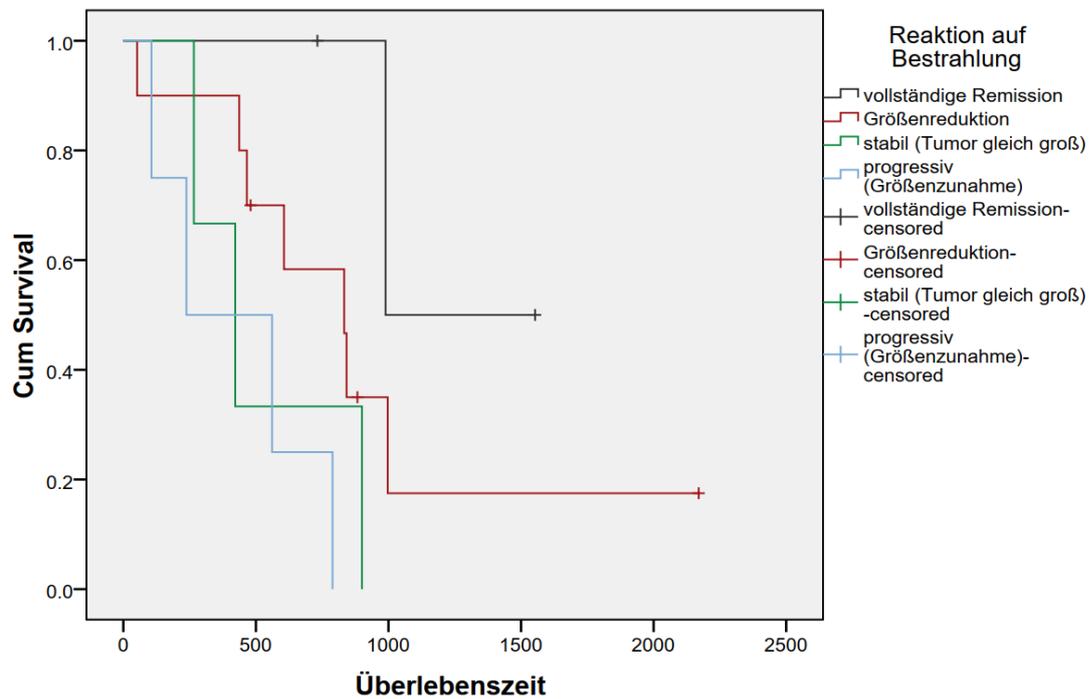


Abb. 18: Kaplan-Meier Überlebenskurve – es lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Kategorien „vollständige Remission“ und „stabil“, sowie zwischen „vollständige Remission“ und „progressiv“ hinsichtlich der medianen ÜZ vor; zwischen den übrigen Kategorien war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Überlebenszeit vorhanden

4.9. Nebenwirkungen

Allgemeine Nebenwirkungen aufgrund der Bestrahlung wurden bei 49% (33/68) der Gesamtkohorte beobachtet, wobei ein Tier gleichzeitig sowohl akute (Mukositis, Otitis) als auch chronische Nebenwirkungen (Taubheit) aufwies. Bei 44% (30/68) der Hunde wurden akute Nebenwirkungen detektiert. In absteigender Reihenfolge handelte es sich um folgende Begleiterscheinungen: 37% (25/68) der Population litten an einer Mukositis der Schleimhäute im Bereich von Larynx, Pharynx oder Tonsillen, 6% (4/68) erkrankten an Otitis und 6% (4/68) an Konjunktivitis. Einige Hunde litten gleichzeitig an Nebenwirkungen mehrerer Organe. Chronische Nebenwirkungen wurden hingegen bei 6% (4/68) aller Hunde beobachtet. Dabei handelte es sich bei 4% (3/68) der Hunde um Taubheit und bei den übrigen 2% (1/68) um Katarakt.

Der Kopf eines Patienten kann bei einem Gehirntumor entweder mit 2 oder 4 Feldern bestrahlt werden, in dieser Studie wurde somit auch überprüft, ob sich bei einer dieser beiden Möglichkeiten eine Häufung an Nebenwirkungen bemerkbar machte. Von den 49 Hunden, welche in 4 Feldern bestrahlt worden sind, zeigten 37% (18/49) in Zusammenhang mit der Therapie entweder akute oder chronische Nebenwirkungen. Die andere Gruppe wurde mit nur 2 Feldern bestrahlt und umfasste 19 Tiere, wovon 79% (15/19) Nebenwirkungen ausbildeten. Auf die Gesamtpopulation bezogen, zeigten 27% (18/68) aller Hunde Nebenwirkungen bei einer 4 Felder-Form und 22% (15/68) aller Hunde zeigten Nebenwirkungen, wenn sie mit 2 Feldern bestrahlt wurden.



Abb. 19: Häufigkeitsverteilung – Anzahl der in Zusammenhang mit Strahlentherapie aufgetretenen Akutreaktionen, dargestellt in Prozentangaben

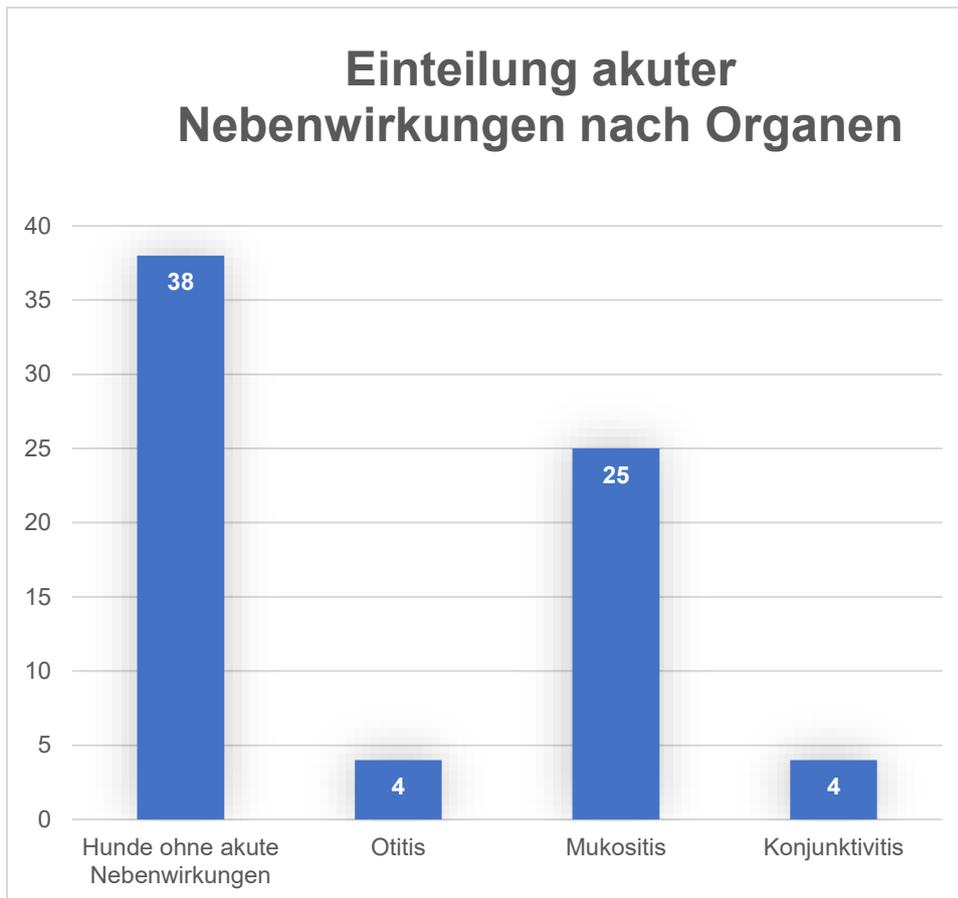


Abb. 20: Anzahl der im Zusammenhang mit der Strahlentherapie aufgetretenen Akutreaktionen an den Schleimhäuten (Zunge, Tonsillen, Larynx, Pharynx), im Ohr und Auge



Abb. 21: Häufigkeitsverteilung – Anzahl der in Zusammenhang mit der Strahlentherapie aufgetretenen Spätreaktionen, dargestellt in Prozentangaben

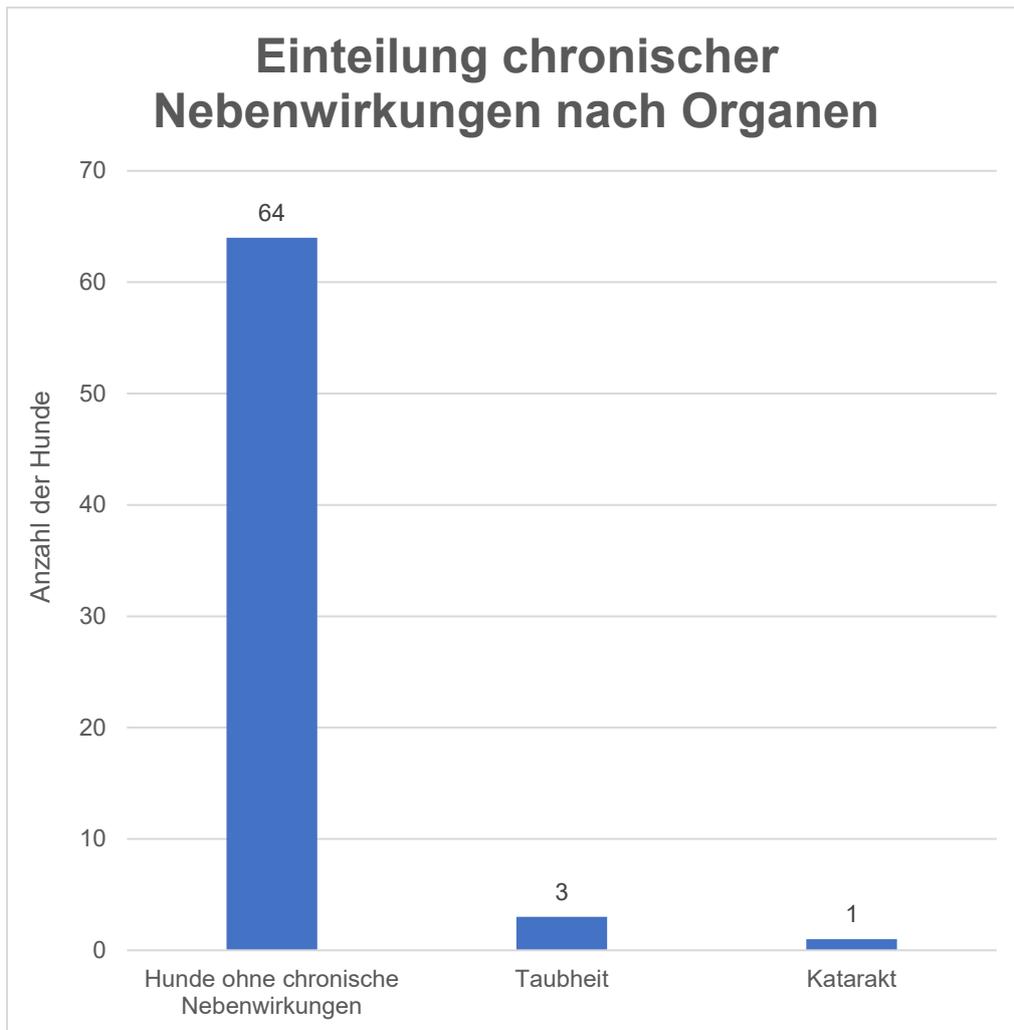


Abb. 22: Anzahl der im Zusammenhang mit der Strahlentherapie aufgetretenen Spätreaktionen im Ohr und Auge

4.10. Überlebenszeit und Ausbildung zusätzlicher Tumoren

Von den 68 Hunden dieser Studie überlebten 61 Hunde die gesamte Dauer der Bestrahlungszeit. Insgesamt konnte die geplante Bestrahlung bei 10% (7/68) der Patienten nicht bis zum Ende durchgeführt werden. Es starben 3% (2/68) der Hunde von selbst zu Hause und 7% (5/68) wurden euthanasiert. Kurz vor den finalen Berechnungen der Studie wurde der Kontakt zu einigen Tierbesitzern telefonisch hergestellt, wobei sich herausstellte, dass sieben der 68 Hunde aktuell noch am Leben waren, es lebten zu diesem Zeitpunkt somit noch 10% (7/68) der Patienten. Bei den sieben noch lebenden Hunden handelte es sich um drei Hunde mit Hypophysentumoren (noch lebend nach 436, 480 und 883 Tagen), zwei mit Gliomen (noch lebend nach 730 und 2170 Tagen) und zwei mit Lymphomen (noch lebend nach 677 und 1553 Tagen).

Die mittlere Überlebenszeit für alle Hunde betrug $510,07 \pm 79,05$ Tage.

Die mediane overall-survival-time inklusive der lebenden Hunde lag bei 416 Tagen (0-2170 Tage). 56% (38/68) der Hunde starben definitiv an den Folgen des Gehirntumors, während bei 10 Hunden eine andere Ursache zum Tode führte und bei 13 Hunden keine Informationen über die jeweilige Todesursache vorliegen. Die mediane disease-specific-survival-time der 38 Hunde, die an den Folgen des Gehirntumors verstarben, lag bei 268 (0-1945) Tagen. Werden bei der medianen disease-specific-survival-time, die sieben Hunde inkludiert, welche zum Zeitpunkt der zuletzt gehaltenen Rücksprache mit den Tierbesitzern noch am Leben waren, so beläuft sie sich auf 436 (0-2170) Tage. Die Berechnungen ergaben eine 1-Jahres-Überlebensrate von 43% (29/68) und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 24% (16/68). Die 3-Jahres-Überlebensrate belief sich auf 13% (9/68).

Vergleicht man die beiden unterschiedlichen Bestrahlungsprotokolle in Hinblick auf die jeweiligen Überlebenszeiten miteinander, so beträgt die mediane Überlebenszeit der kurativ-bestrahlten Tiere 282 (0-1945) Tage und hingegen die der palliativ bestrahlten Tiere 41 (11-789) Tage. Die mediane Überlebenszeit der kurativ-bestrahlten Tiere erhöht sich mit Einbeziehung der noch- lebenden Hunde auf 422 (0-2170) Tage. Werden des Weiteren diejenigen Hunde von der Berechnung ausgeschlossen, welche bereits während der Bestrahlungszeit verstarben, so ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 437 (27-2170) Tagen.

Vergleicht man hingegen die medianen Überlebenszeiten der kurativ Bestrahlten dahingehend, ob zusätzlich eine chirurgische Entfernung des Tumors stattgefunden hat, so ergeben sich folgende Zahlen: mit Operation überlebten die Hunde 163 (13-989) Tage, während die mediane Überlebenszeit bei Hunden exklusive Operation 425 (0-2170) Tage betrug.

Bei 21% (14/68) der Hunde bildeten sich zusätzliche Zweittumoren, die unabhängig von dem Primärtumor entstanden waren. Die beobachteten zusätzlichen Tumoren umfassten Basaliome (n=2), Hämangiosarkome (n=1), Mastzelltumoren (n=2), Osteosarkome (n=1), anaplastische Sarkome (n=1), Phäochromozytome (n=1), Adenokarzinome (n=2), Melanome (n=1), kutane Hämangiome (n=1) und Mammakarzinome (n=1). Andere Zweittumoren, die nicht genauer auf der Veterinärmedizinischen Universität Wien untersucht wurden, waren: Haut- (n=1), Hoden- (n=1) und Lebertumore (n=1). Bei einem Hund wurde im Rahmen der Kontroll-Bildgebung zusätzlich zu dem zuvor bestrahlten Hypophysen-Makroadenom in partieller Remission, noch ein Meningeom des Riechhirns gefunden. Bei einem Hund dieser Studie stellte sich heraus, dass der Gehirntumor ein Sekundärtumor (Metastase), ausgehend von einem Mammakarzinom, war.

Mediane Überlebenszeit	Exklusive lebende Hunde	Inklusive lebende Hunde	Exklusive Hunde verstorben in Bestrahlungsphase, inklusive Lebende
Overall-survival-time	266 (0-1945)	416 (0-2170)	422 (35-2170)
Disease-specific-survival-time	268 (0-1945)	436 (0-2170)	
Kurativ-bestrahlte Hunde	282 (0-1945)	422 (0-2170)	437 (27-2170)*
Palliativ-bestrahlte Hunde		41 (11-789)	
Hunde mit Operation		163 (13-989)	
Hunde ohne Operation		425 (0-2170)	

Tab. 7: tabellarischer Vergleich der verschiedenen Arten von medianen Überlebenszeiten in 3 Kategorien: exklusive lebende Hunde – inklusive lebende Hunde – exklusive während Bestrahlung verstorbene Hunde

(* inklusive Lebende+ exklusive während Bestrahlung-Verstorbene)

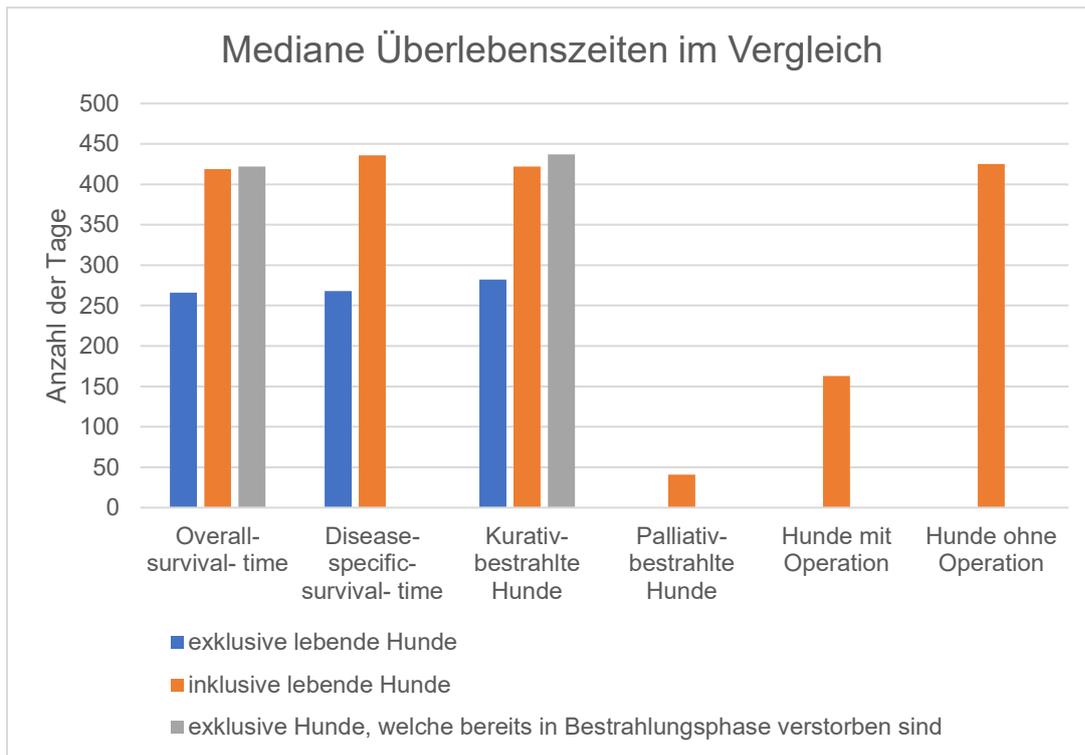


Abb. 23: Vergleich der verschiedenen Arten von medianen Überlebenszeiten in 3 Kategorien: exklusive lebende Hunde – inklusive lebende Hunde – exklusive während Bestrahlung verstorbene Hunde

5. Diskussion

Gehirntumore sind häufig auftretende Neoplasien bei Hunden, die eher Rassen mit einem höheren Körpergewicht betreffen und außerdem bestehen gewisse Rasseprädispositionen (Song et al. 2013). In dieser vorliegenden Studie waren Mischlinge mit einem Anteil von 25% am häufigsten vertreten, dicht gefolgt von Labradoren und Retrievern mit 19%. Dieses Ergebnis deckt sich mit vorangegangenen Studien, denn eine Rasseprädisposition für Gehirntumore bei Golden Retrievern und Labradoren wird in der Literatur häufig beschrieben (Snyder et al. 2006, Song et al. 2013, Sturges et al. 2008, Westworth et al. 2008). Brachycephale Rassen wie Boxer, Bullmastiffs und Französische Bulldoggen werden ebenso auffallend häufig mit Gehirntumoren assoziiert, was sich auch in der vorliegenden Studie widerspiegelt, denn die drittstärkste Gruppe war mit einem Anteil von 12% die Gruppe der Molossoide (Boxer, Shar Pei, Bullmastiff, Cane Corso Italiano). 6% der Gesamtpopulation waren der Rasse der Französischen Bulldoggen zugeordnet. Verschiedenste Terrier-Rassen werden sowohl in vorangegangenen Studien als auch in der aktuellen wissenschaftlichen Untersuchung vermehrt in Zusammenhang mit intrakraniellen Tumoren gebracht, sie machten in der letztgenannten einen prozentualen Anteil von 10% aus (Snyder et al. 2006, Song et al. 2013).

Laut Literatur gibt es keine bekannte Geschlechterprädisposition für das Auftreten von Gehirntumoren, somit stimmen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit dieser Erkenntnis überein, denn es gab ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis mit insgesamt 34 männlichen und 34 weiblichen Tieren (Sturges et al. 2008, Westworth et al. 2008).

Das mittlere Alter zu Beginn der Bestrahlung betrug in dieser Studie $9,3 \text{ Jahre} \pm 2,6$, was mit Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmt, denn die Mehrheit der Fälle wird bei Hunden beschrieben, die älter als 5 Jahre sind (Bagley et al. 1999, Brearley et al. 1999, Spugnini et al. 2000). Es wurde außerdem das mittlere Körpergewicht der Patientenkohorte erhoben. Dieses lag bei $22,7 \text{ kg} \pm 11,3$. Da generell häufiger größere Hunderassen von Gehirntumoren betroffen sind, spiegelt sich dies auch in einem eher höheren mittleren Körpergewicht wider (Song et al. 2013). In anderen Studien lag das mittlere Gewicht in einem ähnlichen Bereich wie in der vorliegenden, nämlich bei $23,6 \text{ kg}$ (Song et al. 2013), bei $26,84 \text{ kg} \pm 10,45$ (Magalhães et al. 2021) und $24,3 \text{ kg}$ (van Asselt et al. 2020).

Das häufigste neurologische Symptom, das bei 52% der Hunde der vorliegenden Studie beobachtet wurde, waren epileptische Anfälle, was wiederum auch mit anderen Studien übereinstimmt (Bagley et al. 1999, Brearley et al. 1999, Flickinger et al. 2013, Snyder et al. 2006). Auch eine Veränderung des Allgemeinverhaltens (51%) trat ähnlich häufig wie in wissenschaftlichen Untersuchungen anderer Autoren auf (Snyder et al. 2006, van Asselt et al. 2020). Weitere stark vertretene Symptome waren Gangbildstörungen (46%), Kreisgehen und

Drangwandern (28%), Kopfschiefhaltung (18%) und ein eingeschränktes Sehvermögen (16%). In einer anderen Studie waren die häufigsten neurologischen Symptome nach epileptischen Anfällen (43%), Veränderung des Allgemeinverhaltens (39%) und Vestibularsyndrom (23%) (Snyder et al. 2006). In einer weiteren Studie waren die häufigsten Veränderungen des Neurostatus abgesehen von epileptischen Anfällen: Kreisgehen, Ataxie und Kopfschiefhaltung (Bagley et al. 1999). In einer Studie mit 30 Meningeompatienten wiesen 47% Gangbildstörungen und/oder eine Kopfschiefhaltung auf, bei 10% wurde ein eingeschränktes Sehvermögen festgestellt (Griffin et al. 2016). In einer anderen wissenschaftlichen Untersuchung waren die häufigsten neurologischen Symptome nach epileptischen Anfällen: Defizite der cranialen Nerven (48%), Gangbildstörungen (40%) und Verhaltensänderungen (33%). Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines hochgradig verändertem Neurostatus und der medianen progressionsfreien Überlebenszeit (progression-free survival, PFS) gefunden werden (van Asselt et al. 2020). In der vorliegenden Studie gab es insgesamt bei 91% der Tiere einen veränderten Neurostatus, es war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit verändertem und der mit unverändertem Neurostatus in Bezug auf die Überlebenszeit zu beobachten. Mögliche Gründe dafür könnten sein, dass die Probandenanzahl zu gering war, um eine Signifikanz zu erreichen. Möglicherweise wäre eine graduelle Einteilung der neurologischen Symptome sinnvoll gewesen. Es wäre außerdem denkbar, dass der Parameter „PFS“, wie er in der Studie von van Asselt et al. erhoben wurde, exaktere statistische Zusammenhänge ermöglicht hätte. Die MÜZ allein war vermutlich in der vorliegenden Studie nicht ausreichend, um einen signifikanten Zusammenhang mit dem Neurostatus zu zeigen. Die Studie war jedoch dadurch limitiert, dass nicht mit allen Patientenbesitzern ein kontinuierlicher Kontakt bestand, da viele Patienten wieder an ihre Haustierärzte zurücküberwiesen wurden und somit meist kein genaues Datum eruiert werden konnte, zu dem der Gehirntumor wieder progressiv wurde und zu einer erneuten Verschlechterung des Neurostatus führte. Einige Autoren anderer Studien fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der MÜZ und dem Neurostatus. Es zeigte sich eine deutlich schlechtere Prognose bei erhöhtem Schweregrad der neurologischen Symptome (Griffin et al. 2016, Schwarz et al. 2018, Théon und Feldman 1998). Der genaue Schweregrad des Neurostatus konnte aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie nicht detektiert werden.

In dieser Studie stellten Meningeome mit einem prozentualen Anteil von 47% (32/68) den am häufigsten diagnostizierten Tumorsubtyp dar, was in der Literatur deckungsgleich beschrieben wird. Meningeome machen in Studien anderer Autoren etwa 45-52% aller diagnostizierten Gehirntumoren bei Hunden aus (Snyder et al. 2006, Song et al. 2013). Bei Astrozytomen (13-60%) und Oligodendrogliomen (1-23%) schwanken die Prozentsätze der beschriebenen

Prävalenzen in wissenschaftlichen Untersuchungen relativ stark (Song et al. 2013, Vail et al. 2020). Gliome waren in dieser Studie mit 16% (11/68) am zweithäufigsten vorzufinden, somit fällt auch diese Zahl in den Bereich vorangegangener Untersuchungen. Mit 7% (5/68) waren Plexus choroideus Tumoren in der vorliegenden Studie eher selten vertreten, was ebenso mit der Literatur übereinstimmt, hier werden sie etwa bei 6% der Gehirntumore beschrieben (Song et al. 2013).

In der vorliegenden Studie wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorsubtyp und der Überlebenszeit gefunden. Dies stimmt mit einer Studie von 2005 überein, in der weder Tumorgöße, noch Tumorsubtyp oder neurologische Symptome bei Vorstellung einen Einfluss auf die Lebenserwartung hatten (Rohrer Bley et al. 2005). In der vorliegenden Studie lebte zwar jeder einzelne Lymphompatient länger als beispielsweise die Meningeom- und Gliom-Patienten, dennoch konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Vermutlich war die Stichprobengröße der Lymphompatienten zu gering, um eine statistische Signifikanz zu zeigen. In der vorliegenden Studie zeichnete sich außerdem unter den Tumorsubtypen augenscheinlich ein Vorreiter ab, was die Lebenserwartung betraf. Hunde mit Plexus choroideus Tumoren hatten mit 842 Tagen zwar die längste MÜZ im Vergleich zu Meningeomen (266 T), Hypophysentumoren (298 T), Gliomen (105 T) und Lymphomen (ÜZ: 438 T, 677 T und 1553 T). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant, was allerdings auf die geringe Anzahl von fünf Hunden mit Plexus choroideus Tumoren zurückzuführen sein könnte. Die niedrigste MÜZ mit 105 T wurde bei der Gruppe der Gliome beobachtet. Annähernd ähnlich niedrige Zahlen lassen sich auch in der Literatur finden, weshalb Gliome häufig mit einer schlechteren Prognose beurteilt werden. So hatten die Hunde mit Gliomen einer Studie etwa eine MÜZ von 226 T. In derselben Untersuchung stellte der Tumorsubtyp im Gegensatz zur vorliegenden Studie sehr wohl einen prognostischen Faktor für das Überleben dar, denn Hunde mit Gliomen (MÜZ=226 T) lebten signifikant kürzer als Hunde mit Meningeomen (MÜZ=811T) (Schwarz et al. 2018). Allerdings fand eine andere Studie, die sich ebenso mit Unterschieden in MÜZ von verschiedenen Tumorsubtypen beschäftigte, ähnlich wie die aktuellen Untersuchungsergebnisse zeigen, keinen signifikanten Unterschied zwischen den MÜZ von Gliomen (512 T) und Meningeomen (536 T) (Magalhães et al. 2021). In dieser Studie wird dafür plädiert, dass ein Umdenken stattfinden solle und Gliome im Gegensatz zu früheren Annahmen als prognostisch vergleichbar gut wie andere Tumorsubtypen angesehen werden sollen. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Ergebnisse unserer Studie wiederum von den Erkenntnissen von Magalhães et al. Auch wenn unsere Studie keinen signifikanten Beweis liefern kann für eine schlechtere Prognose bei Gliomen, so zeichnet sich zumindest eine beobachtbare Tendenz von einer niedrigeren MÜZ (105 T) bei dieser Art von Gehirntumor ab. Während sich bei Magalhães et al. eine annähernd idente MÜZ bei Meningeomen (536 T) und Gliomen (512 T)

mit einer Differenz von 24 T ergibt, so besteht in unserer Studie eine größere Differenz von 161 T zwischen der Gruppe der Meningeome und der Gliome (Magalhães et al. 2021). Interessanterweise war der Hund mit der höchsten Überlebenszeit (2170 T) der gesamten aktuellen Studie verdachtsdiagnostisch ein Gliom-Patient. Eine Limitation dieser vorliegenden Studie war das Fehlen von histopathologischen Untersuchungen bei den meisten Hunden. Nur 21% (14/68) der radiologisch ermittelten Verdachtsdiagnosen den Tumorsubtyp betreffend, wurden auch pathohistologisch bestätigt. Obwohl MRI und CT zu den weit verbreiteten Diagnostikstandards in der Veterinärmedizin für Gehirntumore zählen (Bentley 2015), so ist doch zu bedenken, dass in einer Studie die Genauigkeit der Unterscheidung zwischen verschiedenen Tumorarten mittels MRI nur bei 70% lag. Ohne pathohistologische Untersuchung ist also kein absoluter Verlass auf die statistischen Unterschiede zwischen den Tumorsubtypen möglich (Ródenas et al. 2011).

Ähnlich wie der Tumorsubtyp war auch die Tumorlokalisation in dieser Studie kein signifikant prognostischer Faktor bezogen auf das Überleben. Weder die Lage in Bezug auf das Hirnparenchym (intra-, extraaxial, hypophysär) noch die Lage nach Gehirnregion hatte Einfluss auf die MÜZ. Dies deckt sich ebenfalls mit Studien anderer Autoren, in denen die Lokalisation der Gehirntumore ebenso keine Prognose für die MÜZ lieferte (Flickinger et al. 2013, Rohrer Bley et al. 2005).

In vorangegangenen Studien wurden häufig ähnliche Protokolle (16 x 3Gy) für die Bestrahlung von Gehirntumoren verwendet, wie in dieser Studie für die kurative Behandlungsform gewählt wurde (Flickinger et al. 2013, Kent et al. 2007, Spugnini et al. 2000). Einige wissenschaftliche Untersuchungen entschieden sich hingegen für hypofraktionierte Protokolle mit höherer Gy-Anzahl pro Fraktion (12 x 4Gy) (Evans et al. 1993, Heidner et al. 1991, Sawada et al. 2018). In dieser Studie wurde die 16 x 3Gy Variante bevorzugt, da sich gezeigt hat, dass das Risiko von spät auftretender Toxizität bzw. Nebenwirkungen steigt, wenn größere Dosen pro Fraktion verabreicht werden (Brearley et al. 1999). Ein kleinerer Anteil von 9% (6/68) der Patienten wurde in der vorliegenden Studie palliativ mit 5 x 4Gy bestrahlt. Dabei wurde eine deutliche Differenz der MÜZ von 381 Tagen zwischen der kurativ-bestrahlten (422 T) und der palliativ-bestrahlten (41 T) Gruppe beobachtet. Der auf den ersten Blick drastisch erscheinende Unterschied zwischen beiden Gruppen, ließ sich jedoch nicht statistisch signifikant beweisen. Es ist anzunehmen, dass die beiden Gruppengrößen nicht ähnlich genug waren, um einen signifikanten Unterschied zu zeigen, denn es gab 62 Tiere, die kurativ bestrahlt wurden, während nur 6 Tiere palliativ bestrahlt wurden. In einer anderen Studie konnte ebenso kein signifikanter Unterschied in der MÜZ zwischen einem kurativen und einem palliativen Bestrahlungsprotokoll gefunden werden (Magalhães et al. 2021). Es gibt auch Berichte, in denen ein Teil der Patienten mit einer ähnlich geringen Gesamt-Gy-Anzahl (20-30 Gy)

bestrahlt wurde, jedoch handelt es sich hierbei um eine stereotaktische Strahlentherapieform, was sich nicht mit unserer Studie vergleichen lässt (Griffin et al. 2016, Kelsey et al. 2018).

Eine chirurgische Tumoresektion wurde in der aktuellen Studie bei 9% (6/68) der Gesamtpopulation zusätzlich zur Bestrahlungstherapie vorgenommen. Die MÜZ der operierten Hunde betrug 163 T, während sich die MÜZ der ausschließlich bestrahlten Hunde (ohne Operation) auf 425 T belief. Es wurde kein statistischer Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden, obwohl die Hunde ohne operativen Eingriff augenscheinlich länger lebten.

Welche Therapie bzw. welche Kombinationen an Therapiemöglichkeiten die beste darstellt ist zur Zeit noch ungeklärt. Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich MÜZ konnte zwischen einer ausschließlich bestrahlten Gruppe und der Gruppe mit Bestrahlung und Operation festgestellt werden (Keyerleber et al. 2015). Eine andere Studie hingegen zeigte einen Vorteil einer zusätzlichen Bestrahlung zu einer Tumoresektion. Es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen einer Gruppe von ausschließlich operierten Hunden (MÜZ=7 Monate) und einer Gruppe mit Hunden, die sowohl operiert als auch bestrahlt (MÜZ=16,5 M) wurden. Laut dieser Studie konnte eine Bestrahlung die Lebenserwartung zusätzlich zu einem chirurgischen Eingriff steigern und positiv beeinflussen (Axlund et al. 2002).

Von den 59 Tieren, die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung noch neurologische Symptome aufwiesen und keine chirurgische Tumorentfernung erhielten, verbesserte sich der Neurostatus im Laufe der Strahlentherapie um 80% (47/59). Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus anderen Studien, in denen sich der Neurostatus aufgrund der Bestrahlung bei 75-87% der Hunde verbesserte (Hansen et al. 2019, Sawada et al. 2018, van Asselt et al. 2020). Es existieren allerdings auch Studien, welche deutlich niedrigere Verbesserungsraten von beispielsweise 50% erzielen konnten (Evans et al. 1993). Die Studie von Flickinger et al. wurde ebenso wie die aktuelle Forschungsarbeit auf der Kleintieronkologie an der Veterinärmedizinischen Universität Wien durchgeführt. Es bestanden also dieselben Rahmenbedingungen und Therapieansätze, nur dass die Daten aus den vorherigen Jahren (2006-2010) stammten. Ein Vergleich der Daten mit dieser Studie ist daher besonders interessant, um zu sehen was sich im Laufe der Jahre verändert hat. Flickinger et al. erzielten eine Symptomverbesserung von 93% der behandelten Gehirntumorpatienten. Dass sich der Neurostatus in den darauffolgenden Jahren prozentual gesehen (80%) bei weniger Hunden verbesserte, könnte sich damit erklären lassen, dass die Onkologie in der Veterinärmedizin in den vergangenen Jahren immer populärer geworden ist. Inzwischen sind mehr Patientenbesitzer bereit ihre Haustiere strahlentherapeutisch behandeln zu lassen, sogar dann wenn sich Tiere schon in einem gesundheitlich schlechteren Zustand befinden.

In der vorliegenden Studie verbesserten sich Hunde der Kategorie „Störungen des Sehvermögens“ am wenigsten oft. 20% (3/15) der betroffenen Tiere erreichten durch die

Strahlentherapie eine Besserung in diesem Bereich. Hingegen positiv hervorzuheben ist, dass 29% (2/7) der zu Beginn blind gewesenen Tiere nach der Bestrahlung wieder sehen konnten. Die höchste Verbesserungsrate konnte bei epileptischen Anfällen verzeichnet werden, diese lag bei 74% (26/35), jedoch erhielt der Großteil der Patienten auch schon vor, während und nach der Bestrahlungstherapie Antiepileptika und Cortison als Begleittherapie, wodurch die Bestrahlung als alleiniger Einflussfaktor nicht untersucht werden konnte.

Von den 64% (7/11) aller Hypophysentumoren, die einen Hyperadrenokortizismus aufwiesen, konnte die Strahlentherapie bei 43% (3/7) eine deutliche Verbesserung der Cushing-Symptome bewirken. Bei 2 der 7 Tiere konnte aufgrund der Bestrahlung die Trilostantherapie gänzlich abgesetzt werden, was durchaus ein Ansprechen mancher funktioneller Hypophysentumoren auf Strahlung zeigt. In einer Studie zu Hypophysentumoren mit einem anderen Protokoll (12 x 4 Gy) wurde hingegen berichtet, dass bei keinem der Hunde ein Absetzen der Therapie möglich war. Denn trotz des klinisch guten Ansprechens der Patienten auf die Bestrahlung, wurden weder Plasma-ACTH noch die Serum Cortisol Konzentration durch die Bestrahlung beeinflusst (Sawada et al. 2018). In einer anderen Studie konnte mithilfe einer Strahlentherapie keine zufriedenstellende Symptomverbesserung bei 5 von 6 Hunden mit Hyperadrenokortizismus erzielt werden, während sich die Tumorgröße jedoch bei allen 6 Tieren reduzierte (Goossens et al. 1998).

Nur wenige Patientenbesitzer (34%) entschlossen sich zu einer Kontroll-Bildgebung. Bezogen auf ausschließlich diejenigen Hunde, von denen die Information über eine Kontroll-Bildgebung vorhanden ist, erlebten 17% (4/23) eine Komplettremission. Eine andere Studie überprüfte das Ansprechen von Hypophysentumoren auf eine Bestrahlung mithilfe von CT-Scans im Rahmen von Kontrollterminen. Es zeigte sich nur bei einem der 11 Hunde eine Komplettremission, dafür konnte bei 10 von 11 Hunden eine Tumorverkleinerung um >30% erzielt werden (Fornel et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit konnte bei 44% eine Tumorverkleinerung mittels Bildgebung verifiziert werden.

Es wurde ein signifikant prognostischer Faktor gefunden, der zeigte, dass in der aktuellen Studie Hunde signifikant länger lebten, wenn sie eine Komplettremission erlebten, als wenn der Tumor stabil blieb oder progressiv wurde. Dieses Ergebnis war das einzig signifikante der gesamten Studie und lässt sich auch logisch begründen. Die beste Prognose hatten Tiere, bei denen nach der Bestrahlung gar kein Tumor mehr radiologisch nachweisbar war (MÜZ= 989 T). Während im Vergleich dazu Tiere, bei denen sich der Gehirntumor entweder nicht verändert (MÜZ= 422 T) oder sogar vergrößert hat (MÜZ= 238 T), signifikant früher starben. Dies spricht dafür, dass eine Kontroll-Bildgebung durchaus sinnvoll ist, um dem Patientenbesitzer eine bessere Prognoseeinschätzung geben zu können. Die Ergebnisse dieser statistischen Auswertung, zeigen jedoch die Wichtigkeit einer Überprüfung des

Therapieerfolgs, denn im Falle einer Tumorprogression oder einer stabilen Erkrankung kann eventuell eine zweite Bestrahlungstherapie hilfreich sein, um das Leben des Patienten weiter zu verlängern, wobei immer auf den Erhalt der Lebensqualität Wert gelegt werden muss.

Nach wie vor ist die Strahlentherapie die wichtigste Behandlungsmethode bei intrakraniellen Tumoren, jedoch kann sie mit Nebenwirkungen einhergehen. Bei Hunden zählen Erytheme, feuchte Desquamation, Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis mit Hornhautvaskularisation, Otitis, pharyngeale Mukositis und akute Toxizität des zentralen Nervensystems zu häufig detektierten akuten Nebenwirkungen (Keyerleber et al. 2015). In der vorliegenden Studie wurde als häufigste Nebenwirkung eine Mukositis mit 37% (25/68) gefolgt von Otitis bei 6% (4/68) und Konjunktivitis bei 6% (4/68) beobachtet. Insgesamt traten bei 44% (30/68) der Hunde akute Nebenwirkungen auf. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Studie, die von 2006-2010 ebenso auf der Veterinärmedizinischen Universität Wien durchgeführt wurde, so ergibt sich eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der adversen Reaktionen, außer dass damals keine Nebenwirkungen der Augen aufgetreten waren. In dem Zeitraum wurden bei 23% eine pharyngeale Mukositis, bei 11% eine Otitis externa und bei 6% eine Dermatitis im Stirnbereich beschrieben (Flickinger et al. 2013). Zum Vergleich wurden in einer anderen Studie am häufigsten Keratokonjunktivitis sicca und pharyngeale Mukositis zu jeweils 10%, Otitis externa bei 7% und Konjunktivitis bei 3% der Patienten detektiert (Spugnini et al. 2000). In einer Studie mit Hypophysentumoren wurden insgesamt bei 22% der Hunde akute Nebenwirkungen dokumentiert (Hansen et al. 2019). Tendenziell zeigt sich, dass häufig die Mukositis als meist aufgetretene akute Nebenwirkung genannt wird, was den aktuellen Ergebnissen entspricht. In einigen Studien wird auch eine Verschlechterung der neurologischen Symptome innerhalb der ersten 6 Monate als akute Nebenwirkung einer Strahlentherapie gezählt, was beispielsweise bei 34% der Meningeompatienten einer Studie der Fall war (Kelsey et al. 2018). Allerdings gibt es auch Berichte, die im Gegensatz zu der vorliegenden Studie nur minimale akute Nebenwirkungen bei 5,5% (van Asselt et al. 2020) bzw. gar keine Nebenwirkungen (Sawada et al. 2018) verzeichneten.

Neben den akuten Nebenwirkungen treten auch chronische Toxizitäten im Zusammenhang mit Strahlentherapien auf. Häufig beschrieben werden in der Literatur Taubheit, Katarakt, Keratitis und späte Bestrahlungsnekrosen (Hu et al. 2015). In der vorliegenden Studie wurden bei insgesamt 6% (4/68) aller Hunde chronische Nebenwirkungen beobachtet, wobei am häufigsten mit 4% (3/68) Taubheit beschrieben wurde und ein Hund zeigte Katarakt. Da es sich jedoch um ältere Tiere handelte, ist es oft sehr schwierig, diese beobachteten chronischen Erscheinungen sicher der Strahlentherapie zuzuschreiben, da man nicht weiß, ob die Hunde nicht vielleicht auch ohne Bestrahlung taub geworden wären.

Es zeigte sich ein Unterschied im Auftreten von Nebenwirkungen bei Hunden, welche mit 4 oder 2 Feldern bestrahlt worden sind. Nur 37% (18/49) der Tiere, die mit 4 Feldern bestrahlt wurden, hatten Nebenwirkungen, während sich die Zahl auf 79% (15/19) unter denjenigen erhöhte, welche mit 2 Feldern bestrahlt wurden. In einer anderen Studie kam es in Folge der Strahlentherapie ebenfalls zu chronischen Nebenwirkungen der Ohren, allerdings handelte sich dabei um eine chronische bilaterale Otitis mit einer Hörverminderung bei 33% der Tiere (Sawada et al. 2018). Gelegentlich werden auch andere chronische Nebenwirkungen in der Literatur genannt, wie etwa von der Haut (nicht näher beschrieben). Es wurden beispielsweise in einer wissenschaftlichen Untersuchung bei 23% der Probanden chronische Veränderungen von Haut, des ZNS und der Augen (Katarakt) beschrieben (Keyerleber et al. 2015). Eine Studie, welche mit einer Gesamtdosis von 38 Gy in einmal wöchentlich verabreichten, sich steigernden Fraktionen, arbeitete, verzeichnete bei 14% eine spät eintretende Toxizität in Form von Bestrahlungsnekrosen. Zwar wurden nur bei 5% Sektionen durchgeführt, welche die Nekrosen bestätigten. Jedoch zeigten die übrigen 9% denselben Krankheitsverlauf von sehr raschem neurologischen Verfall, Status epilepticus und komatösen Zuständen, woraufhin in weiterer Folge das Protokoll für künftige Patienten neu angepasst wurde (Brearley et al. 1999). Im Vergleich gab es einen Bericht, in dem nur bei einem Hund postmortem Veränderungen einer Bestrahlungsnekrose entdeckt worden sind (Griffin et al. 2016). In einer weiteren Studie, welche nur bei 5,5% akute Nebenwirkungen beschrieb, wurden gar keine chronischen Nebenwirkungen beobachtet. Jedoch konnte bei 56% der Patienten, welche nach einiger Zeit eine neurologische Progression erfuhren, nicht ganz ausgeschlossen werden, dass die Hunde nicht doch an chronischen Nebenwirkungen litten (van Asselt et al. 2020). Eine Limitation der vorliegenden Studie war auch das Fehlen von pathohistologischen Sektionen bei 79% (54/68) der Hunde, wodurch die chronischen Veränderungen im ZNS vermutlich besser detektiert worden wären. Eine Studie mit 51 Hunden fand im Rahmen von pathohistologischen Sektionen bei 2 Patienten potentielle Bestrahlungsschäden (Blutungen und Nekrose; Meningoenzephalitis), obwohl bei den Hunden keine neurologische Verschlechterung stattgefunden hat (Mariani et al. 2015).

In dieser Studie verstarben 10% der Patienten bereits vor Beendigung der Strahlentherapie durch Euthanasie (7%) oder von selbst (3%). In einer anderen Studie mit 52 Gehirntumorpatienten wurden während der Bestrahlung 4% der Tiere euthanasiert und 4% verstarben (van Asselt et al. 2020).

Die Spanne an MÜZ, die in der Literatur mit einer Strahlentherapie erreicht werden konnten, reicht von 139-906 T (Hu et al. 2015). Studien, die so wie die vorliegende mit einer konventionellen Bestrahlung gearbeitet haben, erreichten MÜZ von 489 T (Evans et al. 1993), 590 T (Flickinger et al. 2013), 306 T (Brearley et al. 1999), 322 T (Turrel et al. 1984), 961 T

(Marcinowska et al. 2015) sowie 502 T (Axlund et al. 2002). Die gesamte MÜZ aller Hunde dieser Studie nach Bestrahlungsanwendung lag bei 416 T. Die MÜZ unserer Studie liegt somit im mittleren Bereich dieser Spanne und lässt sich somit als valides und gutes Protokoll einordnen, um das Leben von Hunden mit Gehirntumoren zu verlängern. Besonders interessant ist der Vergleich mit der Vorgängerstudie aus den Jahren davor von Flickinger et al., bei dem zwischen 2006-2010 sich trotz gleichem Protokoll, selbem Bestrahlungsgerät und Klinik eine vergleichsweise höhere MÜZ von 590 T ergab (Flickinger et al. 2013). Da sich die Behandlungsform auf der Veterinärmedizinischen Universität Wien in der Zwischenzeit nicht verändert, ist anzunehmen, dass die aktuell vergleichsweise etwas gesunkene MÜZ von 416 T eventuell damit zusammenhängen könnte, dass in den letzten Jahren zunehmend mehr Patienten behandelt wurden, die sich gesundheitlich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden. Die Bereitschaft der Patientenbesitzer ihr Tier onkologisch behandeln zu lassen, ist laut dem persönlichen Empfinden der behandelnden Tierärzte in letzter Zeit angestiegen. Wenn nur die Hunde für die Berechnung berücksichtigt wurden, die auch wirklich an einem Gehirntumor verstorben waren und andere Todesursachen außer Acht gelassen wurden, so ergab sich eine tumorspezifische Überlebenszeit von 436 T. Dieser Parameter unterscheidet sich jedoch kaum von der gesamten MÜZ (416 T). Dahingehend unterscheiden sich andere Studien, denn bei einigen konnte diese Berücksichtigung, der ausschließlich an Gehirntumoren Verstorbenen, zu deutlich besseren Ergebnissen im Vergleich zur gesamten MÜZ führen. So betrug etwa die tumorspezifische Überlebenszeit in einer Studie über 3D konformale Strahlentherapie von 46 Hypophysentumoren 1174 T, während die gesamte MÜZ bei 699 T lag (Rohrer Bley et al. 2005). In einer weiteren Studie, in welcher mit stereotaktischer Radiochirurgie gearbeitet wurde, machte die tumorspezifische Überlebenszeit 493 T und die gesamte mediane Überlebenszeit 399 T aus (Mariani et al. 2015). Bei Keyerleber et al. gab es im Rahmen einer 3D konformalen Strahlentherapie einen Anstieg um 329 T, wenn man die gesamte MÜZ (577 T) mit der tumorspezifischen Überlebenszeit (906 T) vergleicht (Keyerleber et al. 2015). Die Zahlen der letztgenannten Studien sind jedoch nicht direkt mit unseren vergleichbar, da es sich dabei um andere Bestrahlungsarten, wie 3D konformale und stereotaktische Bestrahlung handelt. In der vorliegenden Studie konnten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 43% (29/68), eine 2-Jahres-Überlebensrate von 24% (16/68) und eine 3-Jahres-Überlebensrate von 13% (9/68) erreicht werden, was wiederum tendenziell etwas schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien wie beispielsweise Flickinger et al. sind. Damals wurden Überlebensraten von je 71%, 46% und 26% beobachtet (Flickinger et al. 2013). Eine Studie mit stereotaktischer Radiochirurgie hatte eine 1-Jahres-Überlebensrate von 64% und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 24% (Kelsey et al. 2018). Ähnliche Überlebensraten wie in der vorliegenden Studie ergaben sich bei einer Untersuchung mittels stereotaktischer

Radiochirurgie von Mariani et al.: die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 50% und die 2-Jahres-Überlebensrate 20% (Mariani et al. 2015).

Bei 21% (14/68) der Hunde konnten Zweittumoren (Basaliome, Hämangiosarkome, Adenokarzinome, Melanome,...) diagnostiziert werden, die unabhängig von dem Primärtumor entstanden waren. In einer postmortem Studie, wo 173 Hunde mit primären cerebralen Massen untersucht wurden, zeigten 23% der Tiere zusätzliche, von ihrem Gehirntumor unabhängige Neoplasien (Snyder et al. 2006). Ein zusätzlicher oftmals maligner Tumor kann einen großen Einfluss auf die gesamte Prognose eines Patienten haben. Daher sollten onkologische Patienten im Vorfeld diagnostisch sehr genau abgeklärt werden, um ein Übersehen eines Zweittumors zu vermeiden.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie ergaben sich mehrere Limitierungen, denn es konnten im Nachhinein oftmals keine Informationen über das jeweilige Ableben einiger Hunde eingeholt werden, da die Besitzer beispielsweise nicht mehr erreichbar waren. Außerdem konnte nicht bei allen Tieren eine objektive Einschätzung getroffen werden, um die Verbesserung des neurologischen Status genau in Grade einteilen zu können und diese Ergebnisse in die prognostische Beurteilung einfließen zu lassen. Es wurde auch nur bei 23 Tieren eine Kontroll-Bildgebung durchgeführt, was die Erfassung des konkreten Ansprechens auf die Bestrahlung der Gesamtkohorte nicht ermöglichte. Zusätzlich konnten meist nur Verdachtsdiagnosen gestellt werden, da eine pathohistologische Untersuchung häufig fehlte.

Trotz einiger Einschränkungen konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass sich eine Strahlentherapie durchaus zur Behandlung von Gehirntumoren bei Hunden eignet und auch erfolgreich das Leben verlängern und die Lebensqualität verbessern bzw. aufrechterhalten kann. Sogar das Sehvermögen konnte durch die Bestrahlung bei 29% der zuvor erblindeten Tiere wieder zurückerlangt werden. Die erreichte MÜZ von 416 T ist ein gutes Ergebnis für diese Form der konventionellen Strahlentherapie. Dieses täglich fraktioniert verabreichte Behandlungsprotokoll ist eine effiziente und sichere Therapiemethode, die sowohl als Monotherapie als auch als adjuvante Therapie gute Erfolge liefert. Die MÜZ liegt im mittleren Bereich der Spanne an MÜZ von vergleichbaren Studien. Somit kann zusammenfassend gesagt werden, dass das verwendete Strahlentherapieprotokoll durchaus zu empfehlen und sicher ist. Die Studie zeigt außerdem, dass eine Kontroll-Bildgebung eine informative Prognose bezüglich der Überlebenszeit liefern kann, da Hunde mit einer Komplettremission erkannt werden und diese signifikant länger leben als Hunde mit einer stabilen Erkrankung bzw. Progression.

Es sollten in Zukunft noch weitere prospektive Studien mit einer größeren Patientenkohorte, einer genaueren graduellen Einteilung des Neurostatus und womöglich auch mit einer größeren Anzahl an histopathologischen Bestätigungen der Tumorsubtypen-

Verdachtsdiagnosen durchgeführt werden. Es wäre außerdem von Vorteil in zukünftigen Studien bei mehr Tieren eine Aussage bezüglich der Reaktion auf die Bestrahlung mittels Bildgebung treffen zu können, um eine Prognose besser abschätzen und die Therapie für canine Gehirntumore weiter verbessern zu können.

6. Zusammenfassung

Gehirntumore sind häufig auftretende Erkrankungen bei Hunden und können nicht nur das Leben drastisch verkürzen, sondern auch die Lebensqualität stark einschränken. Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der Hunde mit unterschiedlichen Gehirntumor-Subtypen nach einer Strahlentherapie evaluiert wurden. Es wurden 68 Hunde in diese Studie aufgenommen, welche zwischen 2011 und 2019 an der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund eines intrakraniellen Tumors mittels Strahlentherapie und manchmal auch einer zusätzlichen Operation behandelt wurden. Die Diplomarbeit diente dem Aufzeigen eines Überblicks über die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse bezüglich caniner Gehirntumoren. Außerdem wurden mögliche Therapieansätze für diese Erkrankung erläutert und prognostische Faktoren sowie Prädispositionen besprochen. Das Ziel war die dokumentierten Parameter und erhobenen statistischen Ergebnisse mit denen anderer internationaler Forschungsarbeiten zu vergleichen und gegebenenfalls Unterschiede aufzuzeigen. Besonders rückte dabei die Überlebenszeit in den Fokus des Vergleichs.

Die erfassten Daten zeigten, dass sich gewisse Rasseprädispositionen in dieser Studie bestätigten. Am häufigsten waren Mischlingshunde mit einem Prozentanteil von 25% von Gehirntumoren betroffen. Es gab ein vermehrtes auftreten bestimmter Rassen, wie etwa Golden Retriever/ Labradore (19%), Terrier-Rassen (10%), brachycephale Rassen, wie etwa Boxer und andere Molossoide (12%) und Französische Bolldoggen (6%). Das Geschlechterverhältnis war genau ausgeglichen, es lag bei 50% weibliche und 50% männliche Tiere. Das mittlere Körpergewicht lag bei 22,7 kg und das mittlere Alter war 9,3 Jahren. Der häufigste Tumorsubtyp war mit 47% das Meningeom, gefolgt von Gliomen (24%), Hypophysentumoren (16%), Plexus choroideus Tumoren (7%), Lymphomen (4%) und sekundären Tumoren (2%). Die MÜZ nach einem kurativen (16 x 3Gy) oder palliativen (5 x 4Gy) Bestrahlungsprotokoll lag bei 416 Tagen. Alter, Geschlecht, Neurostatus, Allgemeinverhalten, Tumorsubtyp, Tumorlokalisation, Bestrahlungsprotokoll (kurativ oder palliativ) und zusätzliche chirurgische Eingriffe zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeit und waren somit keine prognostischen Faktoren. Der einzige signifikante Unterschied konnte gefunden werden zwischen Hunden, die eine Komplettremission erlebten im Vergleich zu Hunden, dessen Gehirntumor stabil blieb oder progressiv wurde. Insgesamt ist bei einer retrospektiven Studie stets mit gewissen Limitierungen zu rechnen, welche die Aussagekraft beeinträchtigen. Deshalb sollten in Zukunft weitere prospektive Studien mit einem größeren Patientenumfang zu caninen Gehirntumoren getätigt werden.

7. Summary

Brain tumors are common diseases in dogs and are not only decreasing lifespan drastically, but also severely reduce the quality of life. This thesis is a retrospective study where dogs with different brain tumor subtypes after radiation therapy were evaluated. 68 dogs with intracranial tumors were included in this study, which were treated with a radiation therapy and in some cases also an additional surgery between 2011 and 2019 at the University of Veterinary Medicine Vienna. The thesis provides an overview of the current scientific findings regarding canine brain tumors. In addition, possible therapeutic approaches for this disease were explained and prognostic factors and predispositions were discussed. The aim was to compare the documented parameters and the statistical results with other international studies. The comparison particularly focused on survival time.

The results of this thesis agreed with certain breed predisposition that were described previously. Mixed breed dogs were most commonly affected by brain tumors with a percentage of 25%. There was an increased incidence of certain breeds, such as golden retrievers / labradors (19%), terriers (10%), brachycephalic breeds such as boxers and other molossoids (12%) and french bulldogs (6%). The sex ratio was exactly balanced (50% females, 50% males). The mean body weight was 22.7 kg and the mean age was 9.3 years. The most common tumorsubtypes were meningioma (47%), followed by gliomas (24%), pituitary tumors (16%), choroidplexustumors (7%), lymphomas (4%) and secondary tumors (2%).

The MST after a curative (16 x 3Gy) or palliative (5 x 4Gy) radiation protocol was 416 days. Parameters like age, gender, neurological symptoms, behavior, tumorsubtype, tumorlocation, radiation protocol and additional surgical interventions did not show any significant differences in relation to the MST. The only significant prognostic factor was found between dogs that experienced complete remission compared to dogs with a stable or progressive disease. As in every retrospective study, the validity is limited. Therefore, further prospective studies with a larger number of patients with canine brain tumors should be performed in the future.

8. Abkürzungsverzeichnis

BCNU	-	Carmustin, Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
CED	-	Convection-enhanced Delivery Procedure
CI	-	Konfidenzintervall
CCNU	-	Lomustine, Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CT	-	Computertomographie
Fx	-	Fraktion
GTV	-	gross tumor volume, makroskopisches Tumolvolumen
Gy	-	Gray
IMRT	-	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
MRI	-	Magnetresonanztomographie
MÜZ	-	Mediane Überlebenszeit
N	-	Anzahl
NW	-	Nebenwirkung
oB	-	ohne Besonderheiten
PFS	-	progression-free survival, progressionsfreie Überlebenszeit
PTV	-	Planungszielvolumen
Rx	-	Bestrahlung
SRT	-	stereotaktische Radiotherapie
T	-	Tag
TIS	-	Tierspitalinformationssystem
TMZ	-	Temozolomid
ÜZ	-	Überlebenszeit
VRTOG	-	„Veterinary Radiation Therapy Oncology Group“
WHO	-	World Health Organization
ZNS	-	Zentrales Nervensystem

Literaturverzeichnis

- Alves A, Prada J, Almeida JM, Pires I, Queiroga F, Platt SR, Varejão ASP. 2006. Primary and secondary tumours occurring simultaneously in the brain of a dog. *The Journal of small animal practice*, 47 (10): 607–610. DOI 10.1111/j.1748-5827.2006.00066.x.
- Axlund TW, McGlasson ML, Smith AN. 2002. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (11): 1597–1600. DOI 10.2460/javma.2002.221.1597.
- Bagley RS, Gavin PR. 1998. Seizures as a complication of brain tumors in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13 (3): 179–184. DOI 10.1016/S1096-2867(98)80039-X.
- Bagley RS, Gavin PR, Moore MP, Silver GM, Harrington ML, Connors RL. 1999. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215 (6): 818–819.
- Bailey CS, Higgins RJ. 1986. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with primary brain tumors in the dog: a retrospective study. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188 (4): 414–417.
- Barthel PY, Nyland TG, Feldman EC. 1995. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207 (9): 1180–1183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7559065/>.
- Beaumont A, Whittle IR. 2000. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta neurochirurgica*, 142 (1): 1–15. DOI 10.1007/s007010050001.
- Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. 2013. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *Journal of veterinary internal medicine*, 27 (6): 1292–1304. DOI 10.1111/jvim.12192.
- Bentley RT. 2015. Magnetic resonance imaging diagnosis of brain tumors in dogs. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 205 (2): 204–216. DOI 10.1016/j.tvjl.2015.01.025.
- Bentley RT, Burcham GN, Heng HG, Levine JM, Longshore R, Carrera-Justiz S, Cameron S, Kopf K, Miller MA. 2016. A comparison of clinical, magnetic resonance imaging and pathological findings in dogs with gliomatosis cerebri, focusing on cases with minimal magnetic resonance imaging changes(‡). *Veterinary and comparative oncology*, 14 (3): 318–330. DOI 10.1111/vco.12106.
- Betensky RA, Louis DN, Cairncross JG. 2002. Influence of unrecognized molecular heterogeneity on randomized clinical trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20 (10): 2495–2499. DOI 10.1200/JCO.2002.06.140.

Bigio Marcello A, Gieger TL, Jiménez DA, Granger LA. 2015. Detection of comorbidities and synchronous primary tumours via thoracic radiography and abdominal ultrasonography and their influence on treatment outcome in dogs with soft tissue sarcomas, primary brain tumours and intranasal tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 13 (4): 433–442. DOI 10.1111/vco.12063.

Brearley MJ, Jeffery ND, Phillips SM, Dennis R. 1999. Hypofractionated Radiation Therapy of Brain Masses in Dogs: A Retrospective Analysis of Survival of 83 Cases (1991–1996). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13 (5): 408. DOI 10.1892/0891-6640(1999)013<0408:HRTOBM>2.3.CO;2.

Buchholz J, Ludewig E, Brühschwein A, Nitzl D, Sumova A, Kaser-Hotz B. 2019. Radiation therapy planning using MRI-CT fusion in dogs and cats with brain tumors. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, 47 (1). DOI 10.1055/a-0806-6366.

Carter GL, Ogilvie GK, Mohammadian LA, Bergman PJ, Lee RP, Proulx DR. 2021. CyberKnife stereotactic radiotherapy for treatment of primary intracranial tumors in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 35 (3): 1480–1486. DOI 10.1111/jvim.16086.

Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. 2014. Treatment in canine epilepsy--a systematic review. *BMC Veterinary Research*, 10: 257. DOI 10.1186/s12917-014-0257-9.

Coffey RJ, Lunsford LD. 1987. Animal research stereotactic instrument modified for computed tomographic guidance. *Applied neurophysiology*, 50 (1-6): 81–86. DOI 10.1159/000100689.

DeLahunta A, Glass E, Kent M. 2021. *De Lahunta's veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. Fifth edition. Philadelphia PA: Elsevier, 599.

Dickinson PJ, Sturges BK, Kass PH, LeCouteur RA. 2006. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with intracranial meningiomas in dogs: 56 cases (1985-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228 (4): 564–567. DOI 10.2460/javma.228.4.564.

Dickinson PJ. 2014. Advances in diagnostic and treatment modalities for intracranial tumors. *Journal of veterinary internal medicine*, 28 (4): 1165–1185. DOI 10.1111/jvim.12370.

Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JL. 2002. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *The Journal of small animal practice*, 43 (6). DOI 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00066.x.

Dolera M, Malfassi L, Bianchi C, Carrara N, Finesso S, Marcarini S, Mazza G, Pavesi S, Sala M, Urso G. 2018. Frameless stereotactic radiotherapy alone and combined with temozolomide for presumed canine gliomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16 (1): 90–101. DOI 10.1111/vco.12316.

Evans SM, Dayrell-Hart B, Powlis W, Christy G, VanWinkle T. 1993. Radiation therapy of canine brain masses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7 (4): 216–219. DOI 10.1111/j.1939-1676.1993.tb01010.x.

Feldman EC, Nelson RW, Feldman MS. 1996. Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209 (4): 772–775. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8756877/>.

Flickinger I, Pakozdy A, Leschnik M, Kneissl S, Tichy A, Wolfesberger B, Kleiter M. 2013. Radiation therapy and outcome in dogs with intracranial neoplasms: 35 cases. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift*, 7-8 (100): 163–170.

Fornel P de, Delisle F, Devauchelle P, Rosenberg D. 2007. Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: a retrospective study of 12 cases. *The Canadian Veterinary Journal*, 48 (5): 481–486.

Gavrilovic IT, Posner JB. 2005. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Journal of neuro-oncology*, 75 (1): 5–14. DOI 10.1007/s11060-004-8093-6.

Gieger TL, Nolan MW. 2021. Treatment outcomes and target delineation utilizing CT and MRI in 13 dogs treated with a uniform stereotactic radiation therapy protocol (16 Gy single fraction) for pituitary masses: (2014-2017). *Veterinary and Comparative Oncology*, 19 (1): 17–24. DOI 10.1111/vco.12627.

Goossens MM, Feldman EC, Theon AP, Koblik PD. 1998. Efficacy of cobalt 60 radiotherapy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212 (3): 374–376.

Greco JJ, Aiken SA, Berg JM, Monette S, Bergman PJ. 2006. Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229 (3): 394–400. DOI 10.2460/javma.229.3.394.

Griffin LR, Nolan MW, Selmic LE, Randall E, Custis J, LaRue S. 2016. Stereotactic radiation therapy for treatment of canine intracranial meningiomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14 (4): e158-e170. DOI 10.1111/vco.12129.

Hansen KS, Zwingenberger AL, Théon AP, Kent MS. 2019. Long-term survival with stereotactic radiotherapy for imaging-diagnosed pituitary tumors in dogs. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 60 (2): 219–232. DOI 10.1111/vru.12708.

Hara Y, Tagawa M, Masuda H, Sako T, Koyama H, Orima H, Nakamura S, Takahashi K, Sanno N, Teramoto A. 2003. Transsphenoidal hypophysectomy for four dogs with pituitary ACTH-producing adenoma. *The Journal of veterinary medical science*, 65 (7): 801–804. DOI 10.1292/jvms.65.801.

Heading KL, Brockley LK, Bennett PF. 2011. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002-07). *Australian veterinary journal*, 89 (4): 109–116. DOI 10.1111/j.1751-0813.2011.00690.x.

Heidner GL, Kornegay JN, Page RL, Dodge RK, Thrall DE. 1991. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5 (4): 219–226. DOI 10.1111/j.1939-1676.1991.tb00952.x.

Herrtage ME, Ramsey IK. 2012. Canine hyperadrenocorticism. In: Mooney, Peterson, Mooney CT, Peterson ME, Hrsg. *BSAVA manual of canine and feline endocrinology*. Vierteth ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 167–189.

Hu H, Barker A, Harcourt-Brown T, Jeffery N. 2015. Systematic Review of Brain Tumor Treatment in Dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 29 (6): 1456–1463. DOI 10.1111/jvim.13617.

Jung D-I, Kim H-J, Park C, Kim J-W, Kang B-T, Lim C-Y, Park E-H, Sur J-H, Seo M-H, Hahm D-H, Park H-M. 2006. Long-term chemotherapy with lomustine of intracranial meningioma occurring in a miniature schnauzer. *The Journal of veterinary medical science*, 68 (4): 383–386. DOI 10.1292/jvms.68.383.

Kelsey KL, Gieger TL, Nolan MW. 2018. Single fraction stereotactic radiation therapy (stereotactic radiosurgery) is a feasible method for treating intracranial meningiomas in dogs. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 59 (5): 632–638. DOI 10.1111/vru.12636.

Kent MS, Bommarito D, Feldman E, Theon AP. 2007. Survival, Neurologic Response, and Prognostic Factors in Dogs with Pituitary Masses Treated with Radiation Therapy and Untreated Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (5): 1027. DOI 10.1892/0891-6640(2007)21[1027:snrapf]2.0.co;2.

Keyerleber MA, McEntee MC, Farrelly J, Thompson MS, Scrivani PV, Dewey CW. 2015. Three-dimensional conformal radiation therapy alone or in combination with surgery for treatment of canine intracranial meningiomas. *Veterinary and comparative oncology*, 13 (4): 385–397. DOI 10.1111/vco.12054.

Klopp LS, Rao S. 2009. Endoscopic-assisted intracranial tumor removal in dogs and cats: long-term outcome of 39 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23 (1): 108–115. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0234.x.

Klopp LS, Ridgway M. 2009. Use of an endoscope in minimally invasive lesion biopsy and removal within the skull and cranial vault in two dogs and one cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234 (12): 1573–1577. DOI 10.2460/javma.234.12.1573.

Koblik PD, Lecouteur RA, Higgins RJ, Bollen AW, Vernau KM, Kortz GD, Ilkiw JE. 1999. CT-guided brain biopsy using a modified Pelorus Mark III stereotactic system: experience with

50 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 40 (5): 434–440. DOI 10.1111/j.1740-8261.1999.tb00371.x.

Koch MW, Sánchez MD, Long S. 2011. Multifocal oligodendroglioma in three dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47 (5). DOI 10.5326/JAAHA-MS-5551.

Koehler JW, Miller AD, Miller CR, Porter B, Aldape K, Beck J, Brat D, Cornax I, Corps K, Frank C, Giannini C, Horbinski C, Huse JT, O'Sullivan MG, Rissi DR, Mark Simpson R, Woolard K, Shih JH, Mazcko C, Gilbert MR, LeBlanc AK. 2018. A Revised Diagnostic Classification of Canine Glioma: Towards Validation of the Canine Glioma Patient as a Naturally Occurring Preclinical Model for Human Glioma. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 77 (11): 1039–1054. DOI 10.1093/jnen/nly085.

Koestner A, Bilzer T., Fatzer R. 1999. *Histological classification of tumors of the nervous system of domestic animals*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 71.

Kondziolka D, Lunsford LD, Loeffler JS, Friedman WA. 2004. Radiosurgery and radiotherapy: observations and clarifications. *Journal of neurosurgery*, 101 (4): 585–589. DOI 10.3171/jns.2004.101.4.0585.

Kostolich M, Dulisch ML. 1987. A surgical approach to the canine olfactory bulb for meningioma removal. *Veterinary surgery : VS*, 16 (4): 273–277. DOI 10.1111/j.1532-950x.1987.tb00952.x.

Landolt H, Langemann H, Probst A, Gratzl O. 1994. Levels of water-soluble antioxidants in astrocytoma and in adjacent tumor-free tissue. *Journal of neuro-oncology*, 21 (2): 127–133. DOI 10.1007/BF01052896.

Lapointe S, Perry A, Butowski NA. 2018. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*, 392 (10145): 432–446. DOI 10.1016/S0140-6736(18)30990-5.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*, 114 (2): 97–109. DOI 10.1007/s00401-007-0243-4.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*, 131 (6): 803–820. DOI 10.1007/s00401-016-1545-1.

Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffiotti R, Deimling A von, Ellison DW. 2021. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology*. DOI 10.1093/neuonc/noab106.

Luginbuehl H. 1963. Comparative aspects of tumors of the nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 108: 702–721. DOI 10.1111/j.1749-6632.1963.tb13416.x.

Luginbühl H. 1964. Oligodendrogliomas in Animals. In: Zülch KJ, Hrsg. Classification of Brain Tumours / Die Klassifikation der Hirntumoren. Report of the International Symposium at Cologne 30th August -- 1st September 1961 / Bericht Über das Internationale Symposium in Köln Vom 30. August Bis 1. September 1961. Vienna: Springer Wien, 173–184.

Magalhães TR, Benoit J, NÉČovÁ S, North S, Queiroga FL. 2021. Outcome After Radiation Therapy in Canine Intracranial Meningiomas or Gliomas. *In vivo* (Athens, Greece), 35 (2): 1117–1123. DOI 10.21873/invivo.12357.

Mamelak AN, Owen TJ, Bruyette D. 2014. Transsphenoidal surgery using a high definition video telescope for pituitary adenomas in dogs with pituitary dependent hypercortisolism: methods and results. *Veterinary surgery* : VS, 43 (4): 369–379. DOI 10.1111/j.1532-950X.2014.12146.x.

Marcinowska A, Warland J, Brearley M, Dobson J. 2015. Comparison of two coarse fractionated radiation protocols for the management of canine pituitary macrotumor: an observational study of 24 dogs. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 56 (5): 554–562. DOI 10.1111/vru.12270.

Mariani CL, Schubert TA, House RA, Wong MA, Hopkins AL, Barnes Heller HL, Milner RJ, Lester NV, Lurie DM, Rajon DA, Friedman WA, Bova FJ. 2015. Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13 (4): 409–423. DOI 10.1111/vco.12056.

Marshall LF, Jennett B, Langfitt TW. 1974. Needle biopsy for the diagnosis of malignant glioma. *Journal of the American Medical Association*, 228 (11): 1417–1418.

Mayer MN, Treuil PL. 2007. Radiation therapy for pituitary tumors in the dog and cat. *The Canadian Veterinary Journal*, 48 (3): 316–318.

Mayousse V, Desquilbet L, Jeandel A, Blot S. 2017. Prevalence of neurological disorders in French bulldog: a retrospective study of 343 cases (2002-2016). *BioMed Central. Veterinary Research*, 13 (1): 212. DOI 10.1186/s12917-017-1132-2.

McDonnell JJ, Kalbko K, Keating JH, Sato AF, Faissler D. 2007. Multiple meningiomas in three dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43 (4): 201–208. DOI 10.5326/0430201.

Mcentee MC. 2006. Veterinary radiation therapy: review and current state of the art. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42 (2): 94–109. DOI 10.5326/0420094.

Meier V, Besserer J, Rohrer Bley C. 2020. Using biologically based objectives to optimize boost intensity-modulated radiation therapy planning for brainstem tumors in dogs. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 61 (1): 77–84. DOI 10.1111/vru.12815.

Meij B, Voorhout G, Rijnberk A. 2002. Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Molecular and cellular endocrinology*, 197 (1-2): 89–96. DOI 10.1016/s0303-7207(02)00283-6.

Miller AD, Miller CR, Rossmesl JH. 2019. Canine Primary Intracranial Cancer: A Clinicopathologic and Comparative Review of Glioma, Meningioma, and Choroid Plexus Tumors. *Frontiers in oncology*, 9: 1151. DOI 10.3389/fonc.2019.01151.

Mitchell DA, Fecci PE, Sampson JH. 2008. Immunotherapy of malignant brain tumors. *Immunological reviews*, 222: 70–100. DOI 10.1111/j.1600-065X.2008.00603.x.

Moirano SJ, Dewey CW, Wright KZ, Cohen PW. 2018. Survival times in dogs with presumptive intracranial gliomas treated with oral lomustine: A comparative retrospective study (2008-2017). *Veterinary and comparative oncology*, 16 (4): 459–466. DOI 10.1111/vco.12401.

Moissonnier P, Blot S, Devauchelle P, Delisle F, Beuvon F, Boulha L, Colle MA, Lefrancois T. 2002. Stereotactic CT-guided brain biopsy in the dog. *The Journal of small animal practice*, 43 (3): 115–123. DOI 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00041.x.

Moore MP, Rodney SB, Michael LH, Gavin PR. 1996. Intracranial Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26 (4): 759–777. DOI 10.1016/S0195-5616(96)50104-X.

Necova S, North S. 2016. Radiotherapy in Veterinary Medicine. *Small Animal Oncology - Veterinary Focus*, (Vol. 26(3)) (Zugriff 01.11.2016).

North SM, Banks TA. 2009. Chapter 7 - Principles of radiation oncology. In: North SM, Banks TA, Hrsg. *Small animal oncology. An introduction*. Edinburgh: Elsevier Saunders, 45–53.

Platt SR, Marlin D, Smith N, Adams V. 2006. Increased cerebrospinal fluid uric acid concentrations in dogs with intracranial meningioma. *The Veterinary record*, 158 (24): 830. DOI 10.1136/vr.158.24.830.

Plumb DC. 2011. *Plumb's veterinary drug handbook*. Pocket, Siebte ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 1567 S.

Priester WA, Mantel N. 1971. Occurrence of tumors in domestic animals. Data from 12 United States and Canadian colleges of veterinary medicine. *Journal of the National Cancer Institute*, 47 (6): 1333–1344.

Ródenas S, Pumarola M, Gaitero L, Zamora A, Añor S. 2011. Magnetic resonance imaging findings in 40 dogs with histologically confirmed intracranial tumours. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 187 (1): 85–91. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.10.011.

Rohrer Bley C, Meier V, Schwarz P, Roos M, Besserer J. 2017. A complication probability planning study to predict the safety of a new protocol for intracranial tumour radiotherapy in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15 (4): 1295–1308. DOI 10.1111/vco.12265.

- Rohrer Bley C, Staudinger C, Bley T, Marconato L, Sabattini S, Beckmann K. 2021. Canine presumed glial brain tumours treated with radiotherapy: Is there an inferior outcome in tumours contacting the subventricular zone? *Veterinary and Comparative Oncology*. DOI 10.1111/vco.12703.
- Rohrer Bley C, Sumova A, Roos M, Kaser-Hotz B. 2005. Irradiation of Brain Tumors in Dogs with Neurologic Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19 (6): 849. DOI 10.1892/0891-6640(2005)19[849:IOBTID]2.0.CO;2.
- Ros C, Fernández-Flores F, La Fuente C de, Pi D, Añor S, Planellas M, Pumarola M. 2018. Tumour-to-Tumour Metastasis Phenomenon: Metastatic Prostatic Adenocarcinoma within an Anaplastic Oligodendroglioma in the Brain of a Dog. *Journal of comparative pathology*, 165: 62–66. DOI 10.1016/j.jcpa.2018.09.009.
- Rossmeisl JH. 2014. New treatment modalities for brain tumors in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 44 (6): 1013–1038. DOI 10.1016/j.cvsm.2014.07.003.
- Rossmeisl JH, Clapp K, Pancotto TE, Emch S, Robertson JL, Debinski W. 2016. Canine Butterfly Glioblastomas: A Neuroradiological Review. *Frontiers in veterinary science*, (3: 40).
- Rossmeisl JH, Jones JC, Zimmerman KL, Robertson JL. 2013. Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242 (2): 193–198. DOI 10.2460/javma.242.2.193.
- Rossmeisl JH, Pancotto T. 2012. Intracranial neoplasia and secondary pathological effects. In: Platt S, Garosi L, Hrsg. *Small Animal Neurological Emergencies*. London: Manson Publishing Ltd., 461–478.
- Sampson JH, Archer G, Pedain C, Wembacher-Schröder E, Westphal M, Kunwar S, Vogelbaum MA, Coan A, Herndon JE, Raghavan R, Brady ML, Reardon DA, Friedman AH, Friedman HS, Rodríguez-Ponce MI, Chang SM, Mittermeyer S, Croteau D, Puri RK. 2010. Poor drug distribution as a possible explanation for the results of the precise trial. *Journal of neurosurgery*, 113 (2): 301–309. DOI 10.3171/2009.11.JNS091052.
- Sawada H, Mori A, Lee P, Sugihara S, Oda H, Sako T. 2018. Pituitary size alteration and adverse effects of radiation therapy performed in 9 dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Research in veterinary science*, 118: 19–26. DOI 10.1016/j.rvsc.2018.01.001.
- Schwartz M, Lamb CR, Brodbelt DC, Volk HA. 2011. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *The Journal of small animal practice*, 52 (12): 632–637. DOI 10.1111/j.1748-5827.2011.01131.x.
- Schwarz P, Meier V, Soukup A, Drees R, Besserer J, Beckmann K, Roos M, Rohrer Bley C. 2018. Comparative evaluation of a novel, moderately hypofractionated radiation protocol in 56 dogs with symptomatic intracranial neoplasia. *Journal of veterinary internal medicine*, 32 (6): 2013–2020. DOI 10.1111/jvim.15324.

Sehgal A, Berger MS. 2000. Basic concepts of immunology and neuroimmunology. *Neurosurgical focus*, 9 (6): e1. DOI 10.3171/foc.2000.9.6.2.

Sisó S, Marco-Salazar P, Moore PF, Sturges BK, Vernau W, Wisner ER, Bollen AW, Dickinson PJ, Higgins RJ. 2017. Canine Nervous System Lymphoma Subtypes Display Characteristic Neuroanatomical Patterns. *Veterinary pathology*, 54 (1): 53–60. DOI 10.1177/0300985816658101.

Snyder JM, Lipitz L, Skorupski KA, Shofer FS, van Winkle TJ. 2008. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986–2003). *Journal of veterinary internal medicine*, 22 (1): 172–177. DOI 10.1111/j.1939-1676.2007.0002.x.

Snyder JM, Shofer FS, van Winkle TJ, Massicotte C. 2006. Canine Intracranial Primary Neoplasia: 173 Cases (1986–2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20 (3): 669. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[669:CIPNC]2.0.CO;2.

Song RB, Vite CH, Bradley CW, Cross JR. 2013. Postmortem evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *Journal of veterinary internal medicine*, 27 (5): 1143–1152. DOI 10.1111/jvim.12136.

Spugnini EP, Thrall DE, Price GS, Sharp NJ, Munana K, Page RL. 2000. Primary irradiation of canine intracranial masses. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 41 (4): 377–380. DOI 10.1111/j.1740-8261.2000.tb02091.x.

Stacy BA, Stevenson TL, Lipsitz D, Higgins RJ. 2003. Simultaneously Occurring Oligodendroglioma and Meningioma in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17 (3): 357–359. DOI 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02462.x.

Stadler KL, Ruth JD, Pancotto TE, Werre, SR, Rossmeisl JH. 2017. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Are Equivalent in Mensuration and Similarly Inaccurate in Grade and Type Predictability of Canine Intracranial Gliomas. *Frontiers in veterinary science*, 4. DOI 10.3389/fvets.2017.00157.

Sturges BK, Dickinson PJ, Bollen AW, Koblik PD, Kass PH, Kortz GD, Vernau KM, Knipe MF, Lecouteur RA, Higgins RJ. 2008. Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22 (3): 586–595. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.00042.x.

Tamura S, Tamura Y, Ohoka A, Hasegawa T, Uchida K. 2007. A canine case of skull base meningioma treated with hydroxyurea. *The Journal of veterinary medical science*, 69 (12): 1313–1315. DOI 10.1292/jvms.69.1313.

Théon AP, Feldman EC. 1998. Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurologic signs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213 (2): 225–231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9676592/>.

Théon AP, Lecouteur RA, Carr EA, Griffey SM. 2000. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely

resected meningiomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216 (5): 701-7, 684-5. DOI 10.2460/javma.2000.216.701.

Thieke C. 2018. „Gross tumor volume“ (GTV) : Grundsätze, Methoden, Registrierung, Grenzen. *Der Radiologe*, 58 (8): 722–729. DOI 10.1007/s00117-018-0416-2.

Tong NM, Zwingenberger AL, Blair WH, Taylor SL, Chen RX, Sturges BK. 2015. Effect of screening abdominal ultrasound examination on the decision to pursue advanced diagnostic tests and treatment in dogs with neurologic disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 29 (3): 893–899. DOI 10.1111/jvim.12602.

Treggiari E, Maddox TW, Gonçalves R, Benoit J, Buchholz J, Blackwood L. 2017. Retrospective comparison of three-dimensional conformal radiation therapy vs. prednisolone alone in 30 cases of canine intratentorial brain tumors. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 58 (1): 106–116. DOI 10.1111/vru.12440.

Turrel JM, Fike JR, Lecouteur RA, Pflugfelder CM, Borcich JK. 1984. Radiotherapy of brain tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184 (1): 82–86.

Tzipory L, Vernau KM, Sturges BK, Zabka TS, Highland MA, Petersen SA, Wisner ER, Moore PF, Vernau W. 2009. Antemortem diagnosis of localized central nervous system histiocytic sarcoma in 2 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23 (2): 369–374. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0264.x.

Vail DM, Thamm DH, Liptak JM, Hrsg. 2020. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. Sechste edition, 842 Seiten.

van Asselt N, Christensen N, Meier V, Rohrer Bley C, Laliberte S, Poirier VJ, Desai N, Chen Y, Turek M. 2020. Definitive-intent intensity-modulated radiation therapy provides similar outcomes to those previously published for definitive-intent three-dimensional conformal radiation therapy in dogs with primary brain tumors: A multi-institutional retrospective study. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 61 (4): 481–489. DOI 10.1111/vru.12868.

van Meervenne S, Verhoeven PS, Vos J de, Gielen IMVL, Polis I, van Ham LML. 2014. Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Veterinary and comparative oncology*, 12 (1): 67–77. DOI 10.1111/j.1476-5829.2012.00336.x.

van Rijn SJ, Galac S, Tryfonidou MA, Hesselink JW, Penning LC, Kooistra HS, Meij BP. 2016. The Influence of Pituitary Size on Outcome After Transsphenoidal Hypophysectomy in a Large Cohort of Dogs with Pituitary-Dependent Hypercortisolism. *Journal of veterinary internal medicine*, 30 (4): 989–995. DOI 10.1111/jvim.14367.

Varenika V, Dickinson P, Bringas J, LeCouteur R, Higgins R, Park J, Fiandaca M, Berger M, Sampson J, Bankiewicz K. 2008. Detection of infusate leakage in the brain using real-time

imaging of convection-enhanced delivery. *Journal of neurosurgery*, 109 (5): 874–880. DOI 10.3171/JNS/2008/109/11/0874.

Westworth DR, Dickinson PJ, Vernau W, Johnson EG, Bollen AW, Kass PH, Sturges BK, Vernau KM, Lecouteur RA, Higgins RJ. 2008. Choroid plexus tumors in 56 dogs (1985-2007). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22 (5): 1157–1165. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0170.x.

Wisner ER, Dickinson PJ, Higgins RJ. 2011. Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 52 (1 Suppl 1): S52-61. DOI 10.1111/j.1740-8261.2010.01785.x.

Zeugswetter F, Pagitz M, Hittmair K, Schwendenwein I. 2011. Klinische Anwendung einer chemiluminometrischen ACTH-Bestimmung beim caninen Hyperadrenokortizismus. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 153 (3): 111–116. DOI 10.1024/0036-7281/a000164.