

**Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Professor Dr. med. Jörg-Christian Tonn

Zerebrale Metastasierung und Immuntherapie
Pathophysiologie, Mikromilieu und klinischer Verlauf



Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

für das Fachgebiet der Experimentellen Neurochirurgie

vorgelegt von Dr. med. Philipp Karschnia

geboren am 20.02.1994 in Frankfurt am Main

2023

Fachmentorat:

Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn (Geschäftsführender Mentor)

Prof. Dr. Louisa von Baumgarten

Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

Inhaltsverzeichnis

0. Vorwort	1
1. Einleitung	2
2. Teilprojekt I: Pathophysiologie und therapeutische Ansätze zur Behandlung von Hirnmetastasen	5
3. Teilprojekt II: ZNS-spezifische Nebenwirkungen von Tumortherapien	10
4. Zusammenfassung der Ergebnisse	16
5. Diskussion	18
<i>5.1. Pathophysiologie und therapeutische Ansätze zur Behandlung von Hirnmetastasen</i>	18
<i>5.2. ZNS-spezifische Nebenwirkungen von Tumortherapien</i>	19
<i>5.3. Ausblick</i>	21
6. Literatur	23
7. Publikationsverzeichnis	27
<i>7.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor</i>	27
<i>7.2. Originalarbeiten als Ko-Autor</i>	30
<i>7.3. Kasuistiken und Letters to the Editor</i>	33
<i>7.4. Übersichtsartikel</i>	35
<i>7.5. Sonstige Veröffentlichungen</i>	37
8. Danksagung	38
9. Versicherung an Eides statt und Erklärung zur schriftlichen Habilitationsleistung	39
10. Curriculum vitae des Habilitanden	40

0. Vorwort

Durch den Habilitanden wird eine kumulative Habilitationsleistung angestrebt, welche die Inhalte der folgenden Originalarbeiten zusammenfasst und in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext einordnet:

Teilprojekt I: Pathophysiologie und therapeutische Ansätze zur Behandlung von Hirnmetastasen.

- ZHANG & KARSCHNIA & VON MUECKE-HEIM *et al.* in *Neoplasia*, 2021 (doi: 10.1016/j.neo.2021.09.001).
- KARSCHNIA & REJESKI *et al.* in *Neurology*, 2022 (doi: 10.1212/WNL.0000000000200608).
- KARSCHNIA *et al.* in *Neuroonc Pract*, 2020 (doi: 10.1093/nop/npz020).

Zusätzlich illustrieren folgende Übersichtsarbeiten klinische Handlungsempfehlungen und experimentelle therapeutische Ansätze in Hirnmetastasen:

- KARSCHNIA *et al.* in *Eur J Cancer*, 2021 (doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.032).
- KARSCHNIA & TESKE & BLOBNER *et al.* in *Cancers*, 2021 (doi: 10.3390/cancers13102503).

Teilprojekt II: ZNS-spezifische Nebenwirkungen von Tumortherapien.

- KARSCHNIA *et al.* in *Blood*, 2019 (doi: 10.1182/blood-2018-12-893396).
- SOKOLOV, KARSCHNIA *et al.* in *BMJ Neurol Open*, 2020 (doi: 10.1136/bmjno-2020-000054).
- SCHOEBERL & TIEDT, SCHMITT, BLUMENBERG, KARSCHNIA *et al.* in *Blood Adv*, 2022 (doi: 10.1182/bloodadvances.2021006144).
- REJESKI, ..., KARSCHNIA, .. *et al.* in *Blood*, 2021 (doi: 10.1182/blood.2020010543).
- WINTER, KLEIN, VAIOS, KARSCHNIA *et al.* in *Neurology*, 2021 (doi: 10.1212/WNL.0000000000012150).

Darüber hinaus stellt folgende Übersichtsarbeit mögliche Therapieansätze zur Behandlung von neurotoxischen Nebenwirkungen einer Tumortherapie dar:

1. KARSCHNIA *et al.* in *Lancet Oncol*, 2019 (doi: 10.1016/S1470-2045(18)30938-0).

1. Einleitung

Hirnmetastasen verursacht durch initial distante Krebsleiden stellen die häufigste zerebrale Tumorerkrankung dar. Bis zu 40% aller Krebspatienten mit soliden Tumoren entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine zerebrale Metastasierung.¹⁷ Hierbei charakterisiert die sekundäre Hirnbeteiligung meist ein fortgeschrittenes Stadium der initial extra-kraniellen Tumorerkrankung und ist regelhaft mit einer infausten Prognose vergesellschaftet. Zusätzlich sind Betroffene durch epileptische Anfälle sowie fokalneurologische Defizite in ihrer Lebensqualität meist deutlich eingeschränkt. Während bei oligometastatischer, lokalisierter Hirnbeteiligung vorrangig ein radio- oder neurochirurgisches Vorgehen zusätzlich zur medikamentösen Therapie empfohlen ist, wird beim Vorliegen multipler bzw. diffuser Hirnmetastasen insbesondere eine zerebrale Bestrahlung zum Erreichen einer lokalen Tumorkontrolle angewendet.⁹ Durch die Anwendung solcher multimodaler, aggressiver Therapiekonzepte kann die klinische Symptomatik eines Patienten oftmals gemildert werden (*Abbildung 1*), die Überlebenszeit jedoch meist nur um wenige Monate verlängert werden. Die Identifizierung neuer Therapiestrategien zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Hirnmetastasen ist daher unabdingbar.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann *Abbildung 1* der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die folgende Originalpublikation verwiesen:

THON N, KARSCHNIA P, VON BAUMGARTEN L, NIYAZI M, STEINBACH JP, TONN JC (2023) Neurosurgical Interventions for Cerebral Metastases of Solid Tumors. *Dtsch Arztebl Int*, doi: 10.3238/arztebl.m2022.0410.

Abbildung 1: Symptomkontrolle durch chirurgische Resektion einer zerebralen Mammakarzinom-Metastase. **A, B:** Prä- (A) und postoperatives MRT (B) mit Darstellung der rechts temporo-occipitalen Raumforderung (Pfeile) und konsekutiver Kompression der Radiatio optica (in den Kontrastmittel-gewichtete T1-Sequenzen), wobei eine bildmorphologische Komplettresektion der Metastase erzielt werden konnte. **C, D:** Perimetrische Untersuchung mit präoperativer homonymen Hemianopsie (C) und vollständiger Befundregredienz in der postoperativen Kontrolle (D). Thon, Karschnia et al. in *Dtsch Arztebl Int.*, 2023 (doi: 10.3238/arztebl.m2022.0410; in Druck).

Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich Teilprojekt I des vorliegenden Habilitationsantrags mit den pathophysiologischen Mechanismen der Hirnmetastasierung und neuartigen

Therapieansätzen. In den vergangenen Jahren rückte die komplexe Wechselwirkung zwischen neoplastischen Tumorzellen und nicht-neoplastischen (ZNS-residenten oder peripher-migrierenden) Zellen in den Fokus. Insbesondere tumorassoziierte Mikroglia und Makrophagen (TAM/M) repräsentieren eine endogene Zellpopulation, welche in hoher Zahl in Hirnmetastasen migrieren und dort (beispielsweise über die CX3CL1/CX3CR1-Achse) in engen Kontakt mit den neoplastischen Tumorzellen treten. Dabei wird eine immunologische Nische gebildet,^{16,25} welche durch ihre immunosuppressiven und anti-inflammatorischen Eigenschaften zur Metastasenentstehung und -wachstum beiträgt. Durch ein vertieftes Verständnis der hierbei stattfindenden zellulären Interaktionen könnten sich dann verschiedene (experimentelle) Therapieansätze eröffnen, welche auf der Modifikation des lokalen Tumor-Mikromilieus beruhen. In diesem Rahmen könnte beispielsweise eine therapeutische Modulation der Signalwege (wie die CX3CL1/CX3CR1-Achse) erfolgen, welche für den Austausch der TAM/M mit den Tumorzellen entscheidend sind. Als Alternative zu dieser *indirekten* Methode könnte auch die *direkte* Transfusion von genetisch modifizierten Immun-Effektorzellen erfolgen, welche nach intratumoraler Migration sowohl anti-tumoröse als auch pro-inflammatorische Aktivität ausüben und so das Tumorstadium behindern. Beispielsweise stehen zur Therapie hämatologischer Erkrankungen *Chimeric Antigen Receptor* (CAR) T-Zellen zur Verfügung. Diese repräsentieren eine neuartige Klasse zellulärer Immuntherapeutika, in welcher durch eine genetische Modifikation die Effektorfunktion von autologen T-Lymphozyten gegen ein Tumorantigen (wie das pan-B-Zell-Antigen CD19) gerichtet wird.^{7,13} Aufgrund potentieller neurotoxischer Nebenwirkungen ist bisher nicht untersucht, ob CAR T-Zellen auch für Patienten mit (solitärer oder konkomitanter) Hirnmetastasierung eine geeignete Therapie darstellen. Insgesamt ist die Effektivität solcher *indirekter* und *direkter* Therapieansätze zur Behandlung von Metastasen des adulten Gehirns damit unklar und soll deshalb im Rahmen dieser Habilitation beleuchtet werden.

Der Erfolg innovativer immuntherapeutischer Konzepte ist jedoch oftmals durch eine Vielzahl an Toxizitäten limitiert. **In diesem Kontext fokussiert sich Teilprojekt II auf die ZNS-spezifischen Nebenwirkungen von (neuartigen immuntherapeutischen) Tumorthérapien.** Konventionelle Tumorthérapien wie eine systemische Chemotherapie oder eine zerebrale Bestrahlung zur Behandlung von Hirnmetastasen gehen häufig mit Nebenwirkungen einher, die eher im längerfristigen Verlauf auftreten. Diese sind vorrangig durch eine fortschreitende Neurodegeneration bedingt, welche auf der Basis einer axonalen Schädigung des Marklagers

entsteht (*Abbildung 2*).¹⁰ Demgegenüber stehen neue immuntherapeutische Therapiekonzepte, welche vorrangig durch das Auftreten von Akuttoxizitäten gekennzeichnet

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann *Abbildung 2* der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die folgende Originalpublikation verwiesen:

KARSCHNIA P, PARSONS MW, DIETRICH J (2019) Pharmacologic management of cognitive impairment induced by cancer therapy. *Lancet Oncol*, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30938-0.

Abbildung 2: Mechanismen der ZNS-spezifischen Nebenwirkungen von konventionellen Tumortherapien. Karschnia et al. in *Lancet Oncol*, 2019.

sind. In diesem Zusammenhang ist insbesondere das Nebenwirkungsprofil von CAR T-Zellen erwähnenswert. In etwa 60% aller Krebspatienten mit einer systemischen Tumorerkrankung, welche mit CAR T-Zellen behandelt wird, kommt es zu akuten neurologischen Ausfällen.³⁰

Insgesamt versterben etwa 3% aller Patienten aufgrund einer tiefen neurotoxischen Symptomatik bedingt durch die Transfusion der Immun-Effektorzellen.³³ Als Teil der vorliegenden Habilitation soll nun sowohl eine klinische als auch pathogenetische Einordnung der Neurotoxizität erfolgen und zusätzlich prädiktive Biomarker zur Vorhersage der CAR T-Zell-induzierten Toxizitäten definiert werden.

Insgesamt verwendet die vorliegende Habilitation experimentelle, translationale und klinische Ansätze, um das wissenschaftliche Verständnis in Bezug auf Hirnmetastasen zu vertiefen und damit die klinische Versorgung betroffener Patienten zu verbessern.

2. Teilprojekt I: Pathophysiologie und therapeutische Ansätze zur Behandlung von Hirnmetastasen

Hirnmetastasen entstehen typischerweise auf Basis eines extra-kraniellen Tumors, welcher durch hämatogene Dissemination das Gehirn sekundär affiziert und mit den ZNS-spezifischen Parenchymzellen interagiert. Im ersten Abschnitt des Teilprojekts I wird ein klinisch relevantes Tiermodell eingeführt, welches die Beobachtung der pathophysiologischen Einzelschritte der hämatogenen Hirnmetastasierung und die Interaktion der Tumorzellen mit den TAM/M erlaubt. Auf Basis des Modells soll dann die TAM/M als Teil des Tumor-Mikromilieus als möglicher therapeutischer Ansatzpunkt *in vivo* untersucht werden. Anschließend soll in einer weiteren Arbeit auf CAR T-Zellen als neuartiger immunologischer Behandlungsansatz für Hirnmetastasen eingegangen werden. Der abschließende Abschnitt des Teilprojekts I konzentriert sich auf distante ZNS-Metastasen von hirneigenen Tumoren als seltene Sonderform der Hirnmetastasen.

ZHANG & KARSCHNIA & VON MUECKE-HEIM *et al.* in Neoplasia, 2021:

Bronchialkarzinome haben im Vergleich mit anderen soliden Tumoren die höchste Wahrscheinlichkeit, dass im Krankheitsverlauf Hirnmetastasen auftreten. Dabei beträgt das Überleben betroffener Patienten meist nur wenige Monate.⁵ Zur *in vivo*-Visualisierung des Metastasenwachstums erfolgte nun die Etablierung eines transgenen CX3CR1^{GFP/wt}-Mausmodells (Abbildung 3). Dieses erlaubt die prospektive Untersuchung der Interaktion von

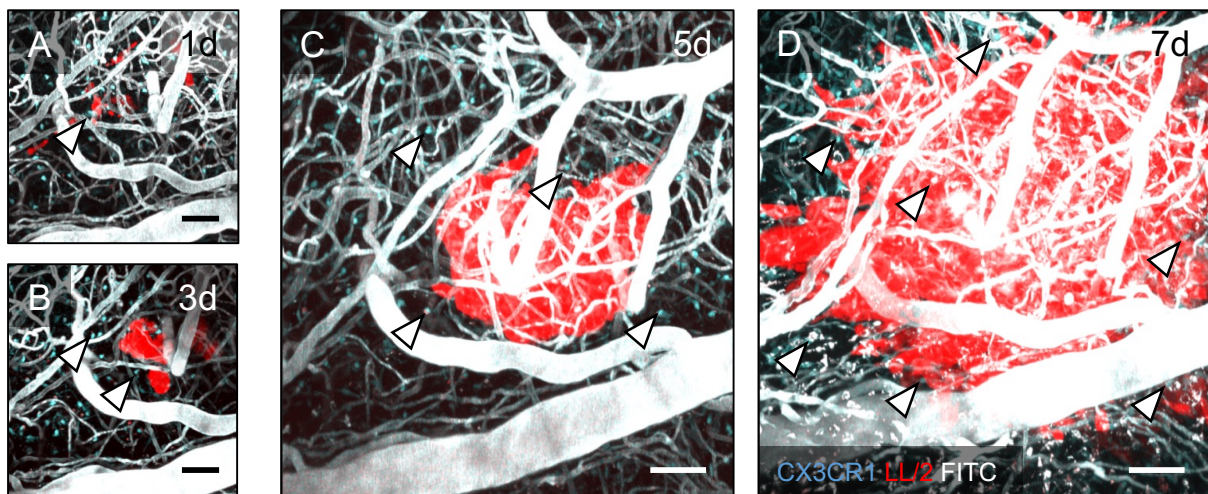


Abbildung 3: *In vivo*-Mikroskopie der Hirnmetastasierung durch Bronchialkarzinom-Zellen. **A:** Extravasation einzelner Tumorzellen (rot) aus dem zerebralen Gefäßbett (weiß) nach intra-arterieller Injektion. **B:** Proliferation der Einzelzellen zu einer Mikrometastase (≤ 50 Tumorzellen). **C, D:** Exponentielles Wachstum der Mikrometastase zu einer Makrometastase (> 50 Tumorzellen). Während der einzelnen Metastasierungsschritte kommt es zu einer Akkumulation von CX3CR1-positiven TAM/M (blau; Pfeilspitzen). Maßstab: A, B: 50 μm ; C, D: 33 μm . Zhang & Karschnia & von Muecke-Heim *et al.* in *Neoplasia*, 2021.

TAM/M mit metastasierten Bronchialkarzinom-Zellen über einen Zeitraum von Wochen mittels Multiphotonen-Laser-Scanning-Mikroskopie durch ein kranial implantiertes Glasfenster.³⁸ Zu diesem Zweck wurde die intrakardiale Injektion von Tumorzellen zur Simulation der hämatogenen Dissemination mit einer anschließenden *in vivo*-Mikroskopie der fluoreszenz-markierten Tumorzellen sowie CX3CR1⁺TAM/M kombiniert. Auf Basis des resultierenden Modells konnten dann die einzelnen pathophysiologischen Schritte der zerebralen Metastasierung (intravaskulärer Tumorzell-Arrest → Extravasation → Bildung einer Mikrometastase → Wachstum zur Makrometastase) erfolgreich dargestellt werden. Parallel zum fortschreitenden Wachstum der einzelnen Metastasen wurde eine peri- und intratumorale Akkumulation von TAM/M beobachtet, was mit einer morphologischen TAM/M-Aktivierung (hin zu einem pro-tumorösen Phänotyp) begleitet war.

Wie bereits von Kienast *et al.* beschrieben,¹⁵ war der gesamte Hirnmetastasierungs-Prozess

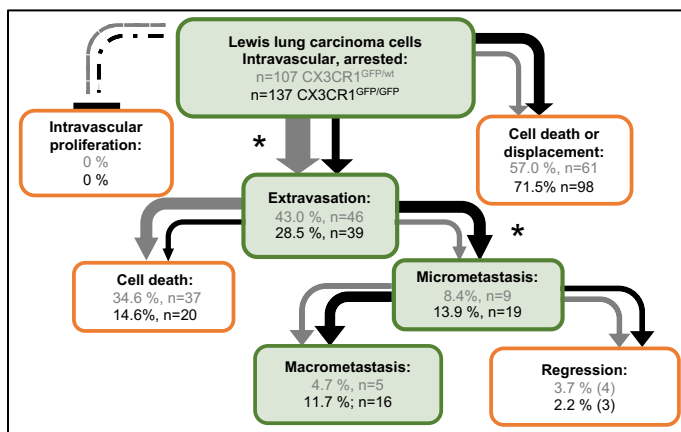


Abbildung 4: Einfluss eines CX3CR1-Knockouts auf die Hirnmetastasierung. Die Beobachtung einzelner Tumorzellen erfolgte sowohl in CX3CR1-profizienten (grau) und -defizienten Mäusen (schwarz) über die einzelnen Schritte der Hirnmetastasierung hinweg. Zhang & Karschnia & von Muecke-Heim *et al.* in *Neoplasia*, 2021.

auch im hiesigen Modell jedoch recht ineffektiv, sodass nur etwa 5% aller (intravaskulär beobachteten) Tumorzellen eine Makrometastase bildeten (Abbildung 4). Überraschenderweise konnte hier belegt werden, dass eine Tumorzell-Phagozytose durch TAM/M während früher Stadien der Metastasierung zu diesem ineffektiven Wachstumsmuster beiträgt. Entsprechend dieser pro- als auch anti-tumorösen Wirkung der TAM/M konnte ein transgener Knock-Out des TAM/M-Rezeptors CX3CR1 zur therapeutischen Modulation zwar die Extravasation von individuellen Tumorzellen vermindern, allerdings resultierte dies in einer gesteigerten Bildung von Mikrometastasen und damit in einer vergleichbaren Anzahl von Makrometastasen zwischen Tieren mit und ohne CX3CR1-Inhibition. Eine unspezifische CX3CR1-Inhibition scheint basierend auf diesen Daten damit keine vielversprechende Methode zur Therapie oder Prävention von Hirnmetastasen zu sein. Gleichzeitig unterstreicht die Arbeit allerdings deutlich die Relevanz von TAM/M in der Bildung von Hirnmetastasen und etabliert ein klinisch hochrelevantes Tiermodell zur Untersuchung der Interaktion von TAM/M und Tumorzellen in Hirnmetastasen.

KARSCHNIA & REJESKI et al. in Neurology, 2022:

Ein weiterer innovativer Ansatz zur Behandlung von Hirnmetastasen stellen CAR T-Zellen dar. Durch den genetisch eingefügten CAR richten sich die autologen T-Zellen gegen ein Tumorantigen (*Abbildung 5A*). Eine Therapie mit CAR T-Zellen ist für systemische Tumorerkrankungen wie B-Zell-Lymphome zugelassen; bei Patienten mit ZNS-Metastasen findet sich das angezielte Tumorantigen jedoch innerhalb der Blut-Hirn-Schranke. Dadurch wird theoretisch eine zerebrale T-Zellinfiltration induziert, was möglicherweise in substantiellen neurotoxischen Symptomen resultieren könnte (siehe Teilprojekt II). Entsprechend sind Patienten mit ZNS-Befall bisher von relevanten Zulassungsstudien ausgeschlossen worden,^{20,33} sodass weder die Effektivität noch das Sicherheitsprofil von CAR T-Zellen im Kontext von Hirnmetastasen klar ist.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann *Abbildung 5* der Originalpublikationen nicht abgedruckt werden und es wird auf die folgenden Originalpublikationen verwiesen:

KARSCHNIA P*, TESKE N*, THON N, ET AL. (2021) CAR T-cells for glioblastoma: current concepts, challenges and future perspectives. *Neurology*, doi: 10.1212/WNL.00000000000012193.

KARSCHNIA P*, REJESKI K*, WINKELMANN M, ET AL. (2022) Toxicities and response rates of secondary CNS lymphoma after adoptive immunotherapy with CD19-directed CAR T-cells. *Neurology*, doi: 10.1212/WNL.0000000000200608.

Abbildung 5: CAR T-Zellen in der Behandlung von Hirnmetastasen. **A:** Schematische Darstellung der CAR-Struktur mit extrazellulärer Domäne zur Antigenerkennung und intrazellulärer Domäne zur T-Zell-Stimulation. Karschnia & Teske et al. in *Neurology*, 2021. **B:** Partielle Remission eines sekundären ZNS-Lymphoms in rechts temporaler Lokalisation (Pfeil; Kontrastmittel-gewichtete T1-Sequenzen jeweils links) nach CAR T-Zell Transfusion. Auch das Tumor-bedingte vasogene Ödem (FLAIR-gewichtete Sequenzen jeweils rechts) zeigt sich nach Behandlung deutlich regredient. Karschnia & Rejeski et al. in *Neurology*, 2022.

Auf Basis dieser Rationale erfolgte die retrospektive Untersuchung aller Patienten mit einem B-Zell-Lymphom, welche im Rahmen der immuntherapeutischen Versorgung am *LMU Klinikum der Universität München* behandelt worden sind, auf einen ZNS-Befall zum Zeitpunkt der CAR T-Zell Transfusion.¹¹ Es konnten zehn Patienten identifiziert werden, von denen sieben einen soliden parenchymatösen und drei einen leptomeningealen ZNS-Befall („sekundäres ZNS-Lymphom“) aufwiesen. Nach der Transfusion von CAR T-Zellen waren neurotoxische Nebenwirkungen zwar häufig (6/10, 60%), jedoch meist transient (wenige Tage) und nur mild (\leq ASTCT Grad 3) verlaufen. Hinsichtlich des ZNS-spezifischen Tumorstatus konnten eine beeindruckende Ansprechrate von 70% mit teilweise monatelanger vollständigen Remission erfasst werden (*Abbildung 5B*). Zusätzlich zeigten die Analysen, dass

das Ansprechen des ZNS-Befalls mit dem Ansprechen der systemischen Erkrankung korreliert: Patienten mit systemischer Remission wiesen häufig auch eine Remission des ZNS-Befalls auf. Interessanterweise war weder die ZNS-Tumormanifestation (solide *versus* leptomeningeal) noch die Anzahl an Vortherapien mit einem besonderen Ansprechen oder Nebenwirkungsprofil assoziiert.

Basierend auf den erhobenen Daten lässt sich zusammenfassend ein günstiges Sicherheitsprofil von CAR T-Zellen zur Behandlung von Hirnmetastasen in Lymphompatienten ableiten, welches in etwa dem bekannten Toxizitätsprofil aus prospektiven CAR T-Zell-Studien für extra-axiale Tumore entspricht.^{20,35} Darüber hinaus erscheint die Effektivität einer solchen Therapie auch innerhalb des ZNS vielversprechend, sodass prospektive Studien in diesem Patientenkollektiv gerechtfertigt imponieren.

KARSCHNIA et al. in Neuroonc Pract, 2020:

Neben extra-axialen Tumoren könnten auch hirneigene Neoplasien distante Absiedlungen

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann *Abbildung 6* der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die folgende Originalpublikation verwiesen:

KARSCHNIA P, BARBIERO FJ, SCHWAIBLMAIR MH, PIEPMEIER JM, HUTTNER AJ, BECKER KP, FULBRIGHT RK, BAEHRING JM (2020)

Leptomeningeal dissemination from low-grade neuroepithelial CNS tumors in adults: a 15-year experience. *Neuroonc Pract*, doi: 10.1093/nop/npz020.

Abbildung 6: Zerebelläre leptomeningeale Aussaat eines Gangliozytoms WHO Grad I. **A:** Hyperintensität (Pfeile) entlang der zerebellären Foliae in FLAIR-gewichteten MRT-Sequenzen ohne korrespondierende Kontrastmittelaufnahme. **B, C:** H&E-Färbung (B) mit leptomeningealer Infiltration durch monomorphe gliale Tumorzellen (Pfeilspitzen). Die immunhistochemische Synaptophysin-Färbung (C) färbt die neoplastischen Zellen und bestätigt damit deren Herkunft aus einem Gangliozytom. Karschnia et al. in *Neuroonc Pract*, 2020.

innerhalb des ZNS bilden, wobei dies typischerweise durch eine leptomeningeale Aussaat entlang der Liquorräume geschieht. Dieser Prozess wird häufig im Rahmen von höhergradigen Gliomen oder pädiatrischen Tumorerkrankungen beobachtet, während das Wachstum von Metastasen auf der Basis niedrig-gradiger glialer Tumore bei adulten Patienten als überaus selten erachtet wird (*Abbildung 6*). Entsprechend ist sowohl der natürliche klinische Verlauf als auch die optimale Therapie solcher Sonderfälle unklar. Zur genaueren Charakterisierung der leptomeningealen Dissemination durch niedrig-gradige

hirneigene Tumore als Sonderform der Hirnmetastasierung wurden sämtliche Patienten mit niedrig-gradigen neuroepithelialen Tumoren (WHO Grad I-II; entsprechend der WHO-Klassifikation 2016), welche zwischen 2002 und 2017 an der Klinik für Neurologie der *Yale School of Medicine* (in New Haven, USA) behandelt wurden, auf eine leptomeningeale Aussaat untersucht.⁶ Mit einer Inzidenz von 2.3% konnten elf von 475 Patienten mit einer solchen leptomeningealen Dissemination identifiziert werden. Wie auch durch vorangehende Arbeiten suggeriert,^{24,27} stellten Ependymome die häufigste histopathologische Entität und die hintere Schädelgrube die häufigste Primärtumor-Lokalisation in unserer Kohorte dar. Entsprechend waren die führenden Symptome in betroffenen Patienten bedingt durch die (meist zerebelläre) leptomeningeale Aussaat und den konsekutivem okklusiven oder malresorptiven Hydrozephalus. Zur symptomatischen Therapie erfolgte deshalb oftmals die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts, wodurch meist eine rasche und anhaltende Symptomregredienz erzielt werden.

Zur spezifischen Tumorthherapie wurde neben einer (radio-)chirurgischen Therapie symptomatischer nodulärer Läsionen entweder eine systemische Chemotherapie oder eine Bestrahlung der gesamten Neuroachse angewendet. Damit war das mediane Gesamtüberleben in der kompletten Patientenkohorte nach Diagnose der leptomeningealen Aussaat mit 102 Monaten überraschend günstig. In Patienten, die mit einer kombinierten systemischen (chemotherapeutischen) und lokalisierten (chirurgischen oder radiotherapeutischen) Behandlung therapiert worden, betrug die mediane Überlebenszeit sogar 189 Monate.

Damit zeigt die vorliegende Arbeit, dass ein sekundärer leptomeningealer Befall im Kontext niedrig-gradiger hirneigener Tumore keineswegs eine zwingend terminale Tumorsituation darstellt, sondern durch chirurgische bzw. radiotherapeutische und medikamentöse Therapieansätze eine adäquate Symptom- und lange Krankheitskontrolle erzielt werden kann. Insbesondere in Patienten mit einem Ependymom bzw. einer Tumorerkrankung der hinteren Schädelgrube sollte aufgrund der engen Lagebeziehung zu den Liquorräumen bei unklarer Symptomkonstellation eine leptomeningeale Dissemination ausgeschlossen werden.

3. Teilprojekt II: ZNS-spezifische Nebenwirkungen von Tumortherapien

Die neurotoxischen Nebenwirkungen von Immuntherapien sind bislang insuffizient charakterisiert. Insbesondere nach einer CAR T-Zell-Transfusion kommt es regelhaft neben einem Sepsis-ähnlichen Krankheitsbild (dem sogenannten „*cytokine release syndrome*“) zu einer neurologischer Symptomatik unterschiedlichen Schweregrades und Phänotyps. Im ersten Abschnitt des Teilprojekts II soll die klinische, laborchemische und bildmorphologische Einordnung der ZNS-spezifischen Nebenwirkungen einer Therapie mit CAR T-Zellen erfolgen, wobei insbesondere auch auf den Einfluss dieser Nebenwirkung auf das Überlebensprofil betroffener Patienten eingegangen werden soll. Anschließend werden das klinische Erscheinungsbild und die elektroenzephalographischen Befunde einer CAR T-Zell-induzierten Aphasie als häufigstes Symptom einer Neurotoxizität durch eine CAR T-Zell-Therapie ausgeführt. Im zweiten Abschnitt des Teilprojekts II werden prädiktive Biomarker zur Vorhersage des Schweregrades bzw. des Auftretens einer neurotoxischen (oder hämatologischen) Nebenwirkung nach CAR T-Zell-Transfusion etabliert. Zuletzt soll dann auf das *SMART*-Syndrom als Sonderform einer ZNS-Toxizität durch Hirnbestrahlung eingegangen werden.

KARSCHNIA et al. in Blood, 2019:

Um die klinischen Phänotypen der CAR T-Zell-induzierten Neurotoxizität zu charakterisieren, wurden alle Patienten untersucht, die aufgrund neu aufgetretener neurologischer Ausfälle nach CAR T-Zell Transfusion zwischen 2016 und 2018 an der Klinik für Neurologie des *Massachusetts General Hospitals* (in Boston, USA) behandelt wurden.⁸ So wurden 25 Neurotoxizität-Patienten retrospektiv identifiziert, von denen 24 mit CD19-gerichteten und ein Patient mit AFP-gerichteten CAR T-Zellen behandelt wurden. Insgesamt wiesen zwölf Patienten eine leichte (CTCAE Grad 1-2) und 13 eine schwere Symptomatik (CTCAE Grad 3-4) auf. Dabei kam es am häufigsten zu:

- in der Subkohorte mit niedriggradiger Neurotoxizität: 1. milde Enzephalopathie mit Verwirrtheit oder Vigilanzminderung (92%); 2. leichte Aphasie mit führend expressiver Komponente (50%); Tremor (33%).
- in der Subkohorte mit hochgradiger Neurotoxizität: 1. schwere Enzephalopathie mit Agitation oder Somnolenz bis hin zu Koma (100%); 2. massive

Aphasie mit führend expressiver Komponente (85%); 3. unwillkürliche motorische Entäußerungen (77%).

Interessanterweise konnten parallel zum Auftreten der Neurotoxizität in den meisten Patienten (92% mit hochgradiger Neurotoxizität; 50% mit niedriggradiger Neurotoxizität)

Hier wird aufgrund von Urheberrechten auf die folgende Originalpublikation verwiesen:
KARSCHNIA P, JORDAN JT, FORST DA, ET AL. (2019) Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T-cells. *Blood*, doi: 10.1182/blood-2018-12-893396.



Abbildung 7: Diagnostische Ergebnisse bei CAR T-Zell-induzierter Neurotoxizität. **A, B:** EEG mit periodischen epileptiformen Entladungen (A) und MRT mit FLAIR-Hyperintensitäten (B; Pfeilspitzen) in zwei Patienten 10 bzw. 30 Tagen nach CAR T-Zell Infusion. Karschnia et al. in *Blood*, 2019. **C:** Autopsiebefunde eines Patienten mit Hirnstammsschwellung inkl. Mikroblutungen (Pfeile), welcher 53 Tage nach CAR T-Zell Transfusion aufgrund schwerster Neurotoxizität verstarb. Maßstab: 5cm. Karschnia et al. in *HemaSphere*, 2021.

EEG-Muster auf dem ictal-interiktalen Kontinuum abgeleitet werden, was Krampfäquivalente als pathogenetischen Mechanismus suggeriert (*Abbildung 7A*). Weder in den durchgeführten CT- noch den detaillierteren MRT-Untersuchungen konnte ein bildmorphologisches Charakteristikum der neurotoxischen Symptomatik herausgearbeitet werden, und nur in wenigen Patienten wurden unspezifische Änderungen im Bereich des Marklagers oder des Hirnstamms detektiert (*Abbildung*

7B). Laborchemisch war eine erhöhte Serumkonzentration des Biomarkers LDH mit dem Auftreten einer schweren Neurotoxizität assoziiert; und Patienten mit hochgradiger Neurotoxizität zeigten ein deutlich verringertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit niedriggradiger Neurotoxizität (medianes Gesamtüberleben: 22 Wochen *versus* nicht erreicht, $p = 0.013$ bei HR 6.8). Insgesamt verstarben drei Patienten innerhalb von 30 Tagen aufgrund schwerer neurotoxischer Symptome (*Abbildung 7C*).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit heben damit die klinische und prognostische Relevanz der Neurotoxizität als Nebenwirkung von CAR T-Zellen hervor. Durch den Nachweis einer möglicherweise ictalen Genese einiger Symptome wird gleichzeitig ein potentiell kausaler Ansatz zur Intervention aufgezeigt.

SOKOLOV, KARSCHNIA et al. in *BMJ Neurol Open*, 2020:

Neben einer generalisierten Enzephalopathie konnte in der vorangehenden Arbeit eine

Aphasie als häufigstes fokale-neurologisches Symptom einer (sowohl niedrig- als auch hochgradigen) CAR T-Zell-induzierten Neurotoxizität identifiziert werden. Es erfolgte deshalb nun die besondere Fokussierung auf Patienten, welche sich nach CD19-gerichteter CAR T-Zell Transfusion mit Sprachstörungen an der Klinik für Neurologie des *Massachusetts General Hospitals* (in Boston, USA) vorstellten.³⁴ Dabei fiel besonders auf, dass die Aphasie typischerweise ein sehr frühes neurotoxisches Symptom nach CAR T-Zell Transfusion darstellte (meist innerhalb der ersten 14 Tage). Bemerkenswerterweise wiesen alle Patienten mit schwerer Sprachstörung pathologische bzw. iktale EEG-Aktivität (beispielsweise rhythmische Delta-Aktivität bzw. periodische epileptiforme Entladungen) auf, und sämtliche der so betroffenen Patienten entwickelten im weiteren Verlauf eine schwerwiegende Enzephalopathie (CTCAE Grad 3-4). Damit scheinen insbesondere Sprachstörungen ein Prodromalsymptom weiterer schwerer Neurotoxizität zu sein, und betroffene Patienten sollten dringend engmaschig auf das Auftreten weiterer (möglicherweise foudroyant einsetzender) Symptome überwacht werden. Die nachgewiesene enge Beziehung der Symptomatik zu EEG-Pathologien bietet eine Rationale für die klinisch bereits angewendete (prophylaktische) Therapie mit Antiepileptika im Falle eines hohen Risikos für Neurotoxizität.

SCHOEBERL & TIEDT, SCHMITT, BLUMENBERG, KARSCHNIA et al. in Blood Adv, 2022:

Das dargelegte, bedrohliche Nebenwirkungsprofil einer CAR T-Zell Therapie limitiert deren klinischen Erfolg und verhindert, dass Patienten unmittelbar nach CAR T-Zell Transfusion ambulant geführt werden können. Das beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten und resultiert in erheblichen gesundheitsökonomischen Kosten. Biomarker, die Patienten mit einem hohen Risiko für Nebenwirkungen bereits frühzeitig identifizieren, sind deshalb potentiell von hohem klinischem Interesse.

In diesem Kontext erfolgte in einer bi-institutionellen Kohorte von 96 Patienten mit systemischen B-Zell Tumoren, die am *Klinikum der Universität München* bzw. der *Universität Heidelberg* mittels CD19-gerichteten CAR T-Zellen therapiert wurden, die retrospektive Analyse der Serumkonzentration des Proteins *Neurofilament Light Chain (NfL)*; einem Marker für neuro-axonale Schädigung).³² Dabei konnte belegt werden, dass eine schwere Neurotoxizität (ASTCT Grad 2-4) mit einer höheren *NfL*-Serumkonzentration assoziiert ist als in Patienten mit ausbleibenden oder nur leichten neurologischen Beschwerden (ASTCT Grad

0-1). Hier bestand sogar eine direkte, lineare Korrelation zwischen Schweregrad der Neurotoxizität und *NfL*-Konzentration nach CAR T-Zell Transfusion (*Abbildung 8A*).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann *Abbildung 8* der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die folgende Originalpublikation verwiesen:

SCHOEBERL F, TIEDT S, SCHMITT A, BLUMENBERG V, **KARSCHNIA P**, GRANJA BUBANO V, BUECKLEIN V, REJESKI K, SCHMIDT C, BUSCH G, VON BERGWELT-BAILDON M, TONN JC, SCHMITT M, SUBKLEWE M, VON BAUMGARTEN L (2022) Neurofilament light chain predicts severe neurotoxicity after treatment with chimeric antigen receptor T-cells. *Blood Adv*, doi: 10.1182/bloodadvances.2021006144.

Abbildung 8: Serum-Konzentrationen von *NfL* nach CAR T-Zell Transfusion. **A:** Lineare Beziehung zwischen Grad der Neurotoxizität und Serum-Konzentration von *NfL* nach CAR T-Zell Transfusion. **B:** Signifikante höhere initiale Serum-Konzentration von *NfL* bei schwerer Neurotoxizität (ASTCT Grad 2-4). **C:** ROC-Analyse mit einer Sensitivität/Spezifität von 0.88/0.50 bei einer *NfL* Serum-Konzentration von 74.8 pg/ml als Cutoff-Wert vor CAR T-Zell Transfusion. Schoeberl & Tiedt et al. in *Blood Adv.*, 2022.

Überraschenderweise konnten außerdem in Patienten, welche nach CAR T-Zell Transfusion eine schwere Neurotoxizität entwickelten, höhere *NfL*-Serumkonzentrationen bereits vor CAR T-Zell Transfusion detektiert werden. Weitere statistische Analysen belegten den vielversprechenden Wert von *NfL* vor CAR T-Zell Transfusion als prädiktiven Marker einer Neurotoxizität (AUC in der ROC-Analyse: 0.71 mit CI 0.58-0.84) (*Abbildung 8B, C*). Somit scheint *NfL* tatsächlich als Serum-Biomarker für Neurotoxizität dienen zu können, was die Identifikation von Risikopatienten ermöglichen und die Sicherheit einer CAR T-Zell Therapie deutlich erhöhen könnte.

REJESKI, ..., KARSCHNIA, .. et al. in Blood, 2021:

Zusätzlich zu neurologischen Nebenwirkungen geht eine CAR T-Zell Therapie oftmals mit einer (Pan-)Zytopenie einher, was mit einem relevanten Transfusionsbedarf, erhöhtem Blutungs- und Infektrisiko sowie negativen Konsequenzen für die weitere Therapiefähigkeit im Falle eines Tumorrezidivs assoziiert ist. Auch hier wäre eine Möglichkeit zur Abschätzung des Zytopenie-Risikos von Relevanz, um beispielsweise eine ambulante CAR T-Zell Therapie zu ermöglichen oder eine medikamentöse Zytopenie-Prävention einzuleiten. Vor diesem Hintergrund wurde basierend auf einer multi-institutionellen Patientenkohorte aus sechs internationalen Zentren ein Scoring-System zur Abschätzung des Zytopenie-Risiko

entwickelt.²⁹

Innerhalb einer Trainings-Kohorte von 58 Lymphom-Patienten, welche mit CAR T-Zellen behandelt wurden, erfolgte die Evaluation von Markern, welche sich biologisch als prädiktiv für eine Zytopenie erweisen könnten. In diesem Rahmen wurden mithilfe des Youden-Index, einer multivariaten Analyse und einer zusätzlichen Wichtung biologisch besonders relevanter Faktoren optimale Marker-Cutoffs zur Trennung von Patienten mit einem hohem Risiko von Patienten mit einem niedrigen Risiko für eine Zytopenie ermittelt. Basierend auf den so identifizierten prädiktiven Markern der hämatopoetischen Reserve (Anzahl der neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten, Hämoglobin-Wert) sowie der systemischen Inflammation (Ferritin, C-reaktives Protein) wurde das Scoring-System *CAR-HEMATOTOX* entworfen (*Abbildung 9*).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann *Abbildung 9* der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die folgende Originalpublikation verwiesen:

REJESKI K, PEREZ A, SESQUES P, HOSTER E, BERGER C, JENTZSCH L, MOUGIAKAKOS D, FRÖLICH L, ACKERMANN J, BÜCKLEIN V, BLUMENBERG V, SCHMIDT C, JALLADES L, FEHSE B, FAUL C, **KARSCHNIA P**, WEIGERT O, DREYLING M, LOCKE FL, VON BERGWELT-BAILDON M, MACKENSEN A, BETHGE W, AYUK F, BACHY E, SALLES G, SUBKLEWE M (2021) CAR-HEMATOTOX: A multivariate score to predict hematotoxicity after CD19-specific CAR T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*, doi: 10.1182/blood.2020010543.

Abbildung 9: Das Scoring-System *CAR-HEMATOTOX*. Dieses errechnet sich aus laborchemischen Markern der hämatopoetischen Reserve sowie der systemischen Inflammation. Durch Berechnung des Scores lassen sich Patienten mit einem niedrigen, intermediären und hohem Risiko für eine Zytopenie identifizieren. Rejeski et al. in *Blood*, 2021.

In einer separaten europäischen (91 Patienten) sowie einer amerikanischen Patienten-Kohorte (109 Patienten) validierte sich der *CAR-HEMATOTOX*, sodass eine milde Zytopenie (von weniger als 14 Tagen) von einer schwerwiegenderen, anhaltenden Zytopenie (von mehr als 14 Tagen) abgegrenzt werden konnte (AUC 0.89; Sensitivität/Spezifität: 0.89/0.68). Die Stratifizierung der Patienten gemäß des *CAR-HEMATOTOX* zeigte dabei Relevanz für alle drei hämatopoetischen Zellreihen, sodass sowohl eine Neutropenie, Thrombozytopenie als auch Anämie vorhergesehen werden konnte. Somit erlaubt der hier etabliert *CAR-HEMATOTOX* eine akkurate Risikostratifizierung von Patienten unter CAR T-Zell Therapie hinsichtlich der möglichen hämatologischen Nebenwirkungen einer solchen Behandlung.

WINTER, KLEIN, VAIOS, KARSCHNIA et al. in Neurology, 2021:

Neben neuartigen Therapiekonzepten wie CAR T-Zellen kommen konventionelle Ansätze wie eine zerebrale Bestrahlung in der Behandlung von Hirnmetastasen (noch) deutlich häufiger zum Einsatz. Während viele Toxizitäten der Radiotherapie mittlerweile gut charakterisiert sind, kommt es in einem Bruchteil der so behandelten Patienten zu ungewöhnlichen

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann *Abbildung 10* der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die folgende Originalpublikation verwiesen:

WINTER SF, KLEIN JP, VAIOS EJ, KARSCHNIA P, ET AL. (2021) Clinical presentation and management of SMART syndrome. *Neurology*, doi: 10.1212/WNL.00000000000012150.

Abbildung 10: MRT bei SMART-Syndrom. Vier Tage nach Symptombeginn ist eine gyrale Hyperintensität mit Kontrastmittel-Aufnahme zu sehen (Pfeile), welche von einem lokal erhöhten Blutvolumen und -fluss (Pfeilspitzen) begleitet wird. Winter et al. in *Neurology*, 2021.

Symptomen mit (transienter) Schlaganfall-ähnlicher Symptomatik gepaart mit Migräne-artigen Cephalgien. Zur genaueren prognostischen und ätiologischen Einordnung des sogenannten *Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy (SMART)*-Syndroms wurden die klinischen und diagnostischen Daten aller sieben Patienten analysiert, die zwischen 2013 und 2020 aufgrund eines SMART-Syndroms am *Massachusetts General Hospital, Brigham and Women's Hospital* sowie am *Dana-Farber Cancer Institute* (allesamt in Boston, USA) behandelt wurden.³⁷

Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass die beschriebene Symptomatik mit einem pathognomonischen MRT-Muster aus kortikaler Kontrastmittel-Aufnahme entlang der zerebralen Gyrierung in Verbindung mit einem vermehrten Blutfluss einhergeht (*Abbildung 10*). Dabei war stets exklusiv das bestrahlte Hirnareal betroffen, und erst nach dem Eintreten der beschriebenen bildmorphologischen Veränderungen konnten iktale Veränderungen im EEG abgeleitet werden. Interessanterweise erholten sich fast alle Patienten (5/7, 71%) spontan unter supportiver Therapie, wobei in den Fällen mit inkompletter Symptomregredienz eine Migräne-Anamnese eruierbar war. Damit zeigt die vorliegende Studie auf, dass das SMART-Syndrom am ehesten auf einer vaskulären Hyperreagibilität beruht (und iktale Veränderungen eher als Epiphänomen zu betrachten sind). Aufgrund des prinzipiell gutartigen Verlaufs ist das Erkennen des SMART-Syndroms als Nebenwirkung einer Hirnbestrahlung entscheidend, um unnötige Therapien im Rahmen alternativer Verdachtsdiagnosen (wie beispielsweise eine Chemotherapie beim Tumorrezidiv oder systemische Lysetherapie beim ischämischen Schlaganfall) zu vermeiden.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsarbeit wurden experimentelle, translationale und klinische Ansätze genutzt, um das wissenschaftliche Verständnis in Bezug auf Hirnmetastasen zu vertiefen.

Dabei wurden in **Teilprojekt I** auf die Pathophysiologie der zerebralen Hirnmetastasierung sowie deren therapeutische Behandlung eingegangen und folgende Erkenntnisse gewonnen:

1. Die Kombination aus kraniell implantiertem Fenster, Multiphotonen-Laser-Scanning-Mikroskopie und intrakardialer Injektion von fluoreszenz-markierten Tumorzellen stellt in der transgenen Maus ein verlässliches Tiermodell zur Untersuchung der Einzelschritte der Hirnmetastasierung dar. Initial weisen TAM/M eher anti-tumoröse Eigenschaften auf und polarisieren während des zunehmenden Tumorwachstums zugunsten eines pro-tumorösen Phänotyps dabei findet eine peri- und intratumorale TAM/M-Akkumulation statt. Entsprechend verändert ein therapeutischer Knockout des TAM/M-Rezeptors CX3CR1 zwar die Einzelschritte der Metastasierung, jedoch wird die finale Anzahl an beobachteten Makrometastasen nicht reduziert.
2. Eine Therapie mit CD19-gerichteten CAR T-Zellen scheint in B-Zell Lymphom-Patienten mit aktivem solidem und leptomeningealen ZNS-Befall vielversprechend. Hierbei ist das neurotoxische Nebenwirkungsprofil einer solchen Behandlung zwar beachtlich, jedoch nicht substantiell schwerwiegender als für CAR T-Zell-Patienten ohne ZNS-Befall beschrieben. Gleichzeitig kann in einigen Patienten klinisch relevante anti-tumoröse Wirkung auf den ZNS-Befall nachgewiesen werden, welche teilweise in einer langanhaltenden Komplettremission resultiert.
3. Ein leptomeningealer Befall im Rahmen von neuroepithelialen hirneigenen Tumoren WHO Grad I-II tritt in etwa 2% aller Fälle auf. Insbesondere Patienten mit einem Tumor in enger Lagebeziehung zu den inneren Liquorräumen (Ependymom, hintere Schädelgrube) sind hierfür gefährdet. Trotz des fortgeschrittenen Krankheitsbildes haben Patienten eine lange Überlebenszeit nach Diagnose des leptomeningealen Befalls, sodass eine symptomatische (wie ein ventrikulo-peritonealer Shunt) oder krankheitsspezifische Therapie (Chemotherapie, Bestrahlung, Operation) durchaus sinnvoll erscheinen kann.

Anschließend fokussierte sich **Teilprojekt II** auf die (ZNS-spezifischen) Nebenwirkungen von Tumorthérapien, wobei hier folgende Erkenntnisse erzielt werden konnten:

1. Eine Enzephalopathie mit Vigilanzminderung unterschiedlicher Ausprägung und eine (expressiv-betonte) Aphasie sind die führenden klinischen Symptome einer Neurotoxizität nach CAR T-Zell Transfusion. Regelmäßig lassen sich hierbei Auffälligkeiten im EEG ableiten, während eine Bildgebung des Neurokraniums keine richtungsweisende Befunde erbringt. Während klinisch insbesondere eine deutliche Sprachstörung als Ausdruck pathologischer EEG-Aktivität einer lebensbedrohlichen Enzephalopathie vorausgeht, so scheint laborchemisch vorrangig eine LDH-Erhöhung zum Zeitpunkt der Transfusion mit einer späteren hochgradigen Neurotoxizität vergesellschaftet. Durch das Auftreten von neurologisch-bedingten Todesfällen trägt die Neurotoxizität relevant zur Mortalität einer CAR T-Zell Therapie bei.
2. Das Protein *NfL* als Indikator für neuro-axonale Schädigung konnte als prädiktiver Biomarker einer Neurotoxizität unter Therapie mit CAR T-Zellen etabliert werden. Dabei bilden erhöhte *NfL*-Serumkonzentrationen nicht nur den Verlauf der Symptomatik ab, sondern scheinen auch schon vor CAR T-Zell Transfusion selektiv in Patienten erhöht, die später eine schwere Neurotoxizität entwickeln. Zur klinischen Abschätzung des Risikos einer Zytopenie als Nebenwirkung einer CAR T-Zell Therapie konnte außerdem das klinische Scoring-System *CAR-HEMATOTOX* entwickelt werden, welches eine akkurate Risikostratifizierung hinsichtlich der möglichen hämatologischen Nebenwirkungen erlaubt.
3. Das *SMART*-Syndrom ist als seltene Nebenwirkung einer zerebralen Radiotherapie mit einem pathognomonischen MRT-Muster vergesellschaftet. Pathophysiologisch scheint insbesondere eine Veränderung des zerebralen Blutflusses ausschlaggebend, während Krampfanfälle im Verlauf als Epiphänomen auftreten. Durch die insgesamt günstige Prognose mit häufig kompletter Symptomregredienz ist insbesondere die Abgrenzung zu anderen (therapiebedürftigen) Alternativdiagnosen entscheidend.

5. Diskussion

5.1. Pathophysiologie und therapeutische Ansätze zur Behandlung von Hirnmetastasen

In selektiven Fällen der Hirnmetastasierung wie in Patienten mit leptomeningealer Dissemination im Rahmen niedrig-gradiger hirneigener Tumore bieten konventionelle Therapieverfahren eine adäquate Krankheitskontrolle. In den meisten Patienten mit Hirnmetastasen ist die Prognose jedoch sehr eingeschränkt und die Identifizierung neuer Therapiestrategien deshalb unabdingbar. Präklinische Modelle zur Untersuchung neuer Behandlungsansätze sind für primäre Hirntumore zuverlässig etabliert,^{23,36} für sekundäre Hirntumore jedoch meist entweder ob des fehlenden longitudinalen Beobachtungszeitraums (beispielsweise im Rahmen histologischer Methoden), der insuffizienten Auflösung (beispielsweise im Rahmen Biofluoreszenz-basierter Methode) oder der unzureichend abgebildeten biologischen Mechanismen (beispielsweise im Rahmen direkter Hirninjektion von Tumorzellen) nur von limitierter Aussagekraft. Das in der vorliegenden Habilitationsarbeit etablierte syngene, klinisch hochrelevante Tiermodell ermöglicht nun die Untersuchung neuartiger Therapieansätze mit Visualisierung der zellulären Interaktion zwischen Tumorzellen und TAM/M über einen Zeitraum von Wochen.

Basierend auf diesem Tiermodell konnte übereinstimmend mit vorausgehenden Studien nachgewiesen werden,^{16,25} dass die TAM/M als Teil des Tumormikromilieus aufgrund ihrer engen Interaktion mit den neoplastischen Tumorzellen ein attraktives Ziel für therapeutische Interventionen darstellen könnten. Im Gegensatz zu hirneigenen Tumoren scheint jedoch eine ubiquitäre therapeutische Intervention entlang der TAM/M-spezifischen CX3CL1/CX3CR1-Achse in Hirnmetastasen des Bronchialkarzinoms therapeutisch nicht zielführend zu sein.^{2,19} Interessanterweise konnte nichtsdestotrotz im CX3CR1-Knockout-Modell im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen ein geringerer Anteil an Tumorzellen festgestellt werden, die erfolgreich aus dem Gefäßlumen in das zerebrale Parenchym extravasieren. Auch wenn dieser Effekt in den darauffolgenden Metastasierungsschritten durch eine erhöhte Effizienz der Mikrometastasen-Bildung konterkariert wurde, könnte beispielsweise eine selektiv an der Blut-Hirn-Schranke einsetzende CX3CR1-Inhibition die Rate an erfolgreich in das Hirngewebe extravasierenden Tumorzellen verringern. Entsprechende intravaskulär wirksame *in vivo*-Antikörper stehen für eine experimentelle Therapie im Tiermodell zur Verfügung,²¹ wobei die Penetranz des Antikörpers über die Blut-Hirn-Schranke

noch nicht suffizient charakterisiert ist. Eine Kombination einer TAM/M-gerichteten Therapie zur Verstärkung der Effizienz einer Checkpoint-Inhibition ist Gegenstand aktueller präklinischer Forschung als Fortführung der Habilitation.¹⁴

Ein alternativer Ansatz zur immuntherapeutischen Behandlung von Hirnmetastasen über eine Modifikation des Tumormikromilieus stellen CAR T-Zellen dar. Die initiale Zulassungsstudien wie JULIET,³³ ZUMA-2³⁵ oder ZUMA-7,²⁰ welche CD19-gerichteten CAR T-Zellen zur Behandlung von B-Zell Neoplasien etablierten, exkludierten aufgrund der möglicherweise aggravierten Neurotoxizität Patienten mit ZNS-Beteiligung. In der vorliegenden Arbeit wurde in einer retrospektiven Kohorte an Patienten mit aktivem ZNS-Befall zum Zeitpunkt der CAR T-Zell Transfusion eine ähnlich hohe Rate an neurotoxischen Symptomen beobachtet wie in den genannten Zulassungsstudien, wobei diese meist milder und transienter Natur waren. Gemeinsam mit vergleichbaren Beobachtungen aus anderen Zentren,^{3,4} rechtfertigt die vorliegende Arbeit mit einer vielversprechenden anti-tumorösen CAR T-Zell Aktivität innerhalb des ZNS somit sowohl die Anwendung von CAR T-Zellen in Patienten mit ZNS-Befall, andererseits aber auch prospektive Studien an Patienten mit primären ZNS-Lymphom (beispielsweise die CAROUSEL-Studie, NCT04443829). Die Behandlung von Hirnmetastasen solider Tumore wie des Bronchialkarzinoms wird unter Verwendung des in der vorliegenden Arbeit etablierten Tiermodells unter Beteiligung des Habilitanden untersucht (*Abbildung 11*).

5.2. ZNS-spezifische Nebenwirkungen von Tumortherapien

Der Therapieerfolg einer Behandlung mit CAR T-Zellen wird durch die auftretenden Toxizitäten begrenzt, und hierbei zählt die Neurotoxizität neben dem *cytokine release syndrome* zu den am häufigsten und bedrohlichsten Effekten.¹² In der aktuellen Habilitationsarbeit wurden mit einer (eher unspezifischen) Enzephalopathie, einer (expressiv betonten) Aphasie und unwillkürlicher motorischer Entäußerungen (inkl. Tremor) die Kardinalsymptome einer Neurotoxizität charakterisiert. Eine Abfrage der genannten Symptome hat Eingang in den *Immune Effector Cell-associated Encephalopathy (ICE)*-Score der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)* gefunden, welcher zum Grading einer Neurotoxizität klinisch standardmäßig genutzt wird.¹⁸

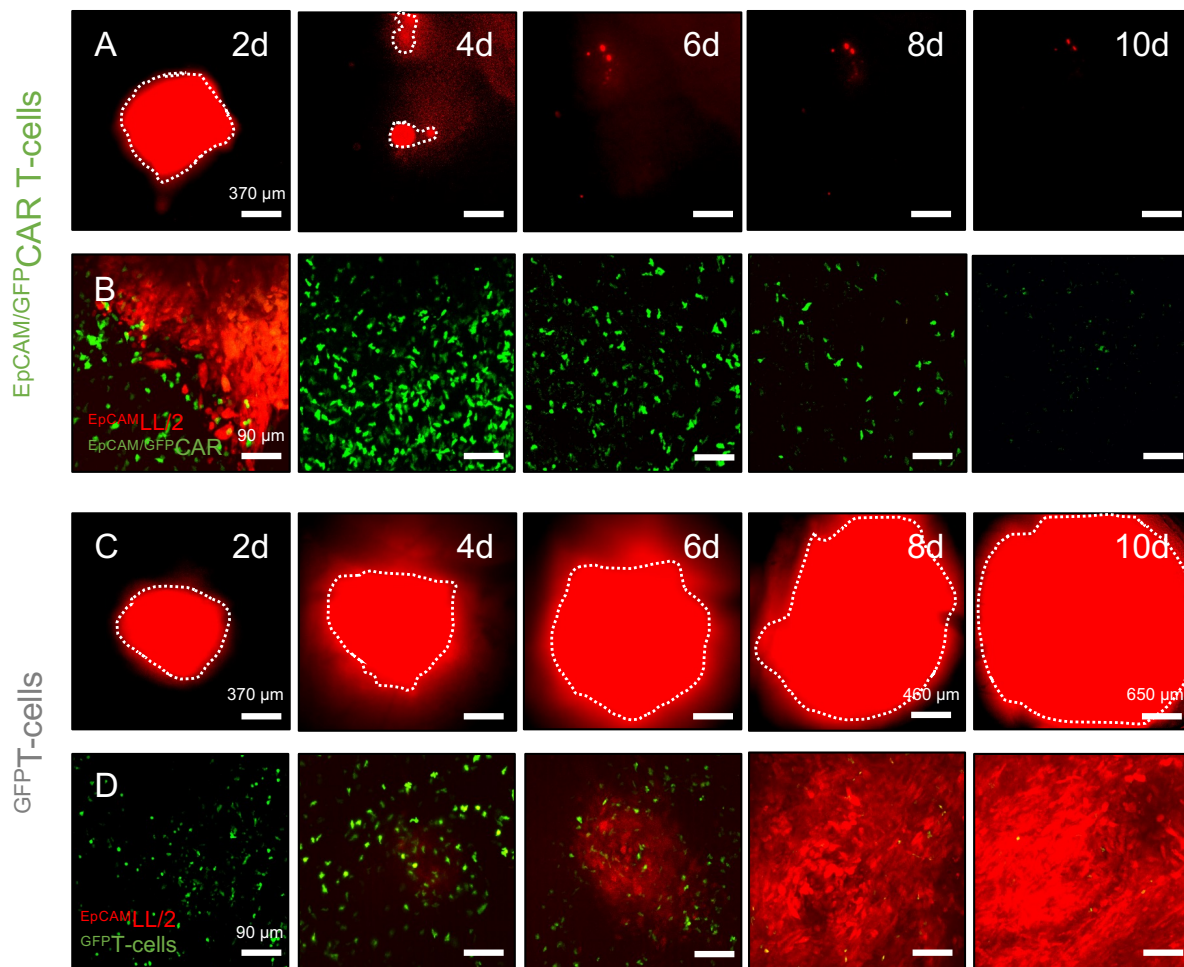


Abbildung 11: Behandlung einer zerebralen $EpCAM^+$ Bronchialkarzinom-Metastase (rot) mit EpCAM-gerichteten CAR T-Zellen (A, B) bzw. ungerichteten T-Zellen als Kontrollen (C, D) (grün) im Mausmodell des kraniellen Fensters. Der Beobachtungszeitraum beträgt zehn Tage nach Injektion der CAR T-Zellen in das distante Hirnparenchym. A, C: Epifluoreszenz des Tumorstwachstums mit Nachweis der Tumorregression nach Injektion der EpCAM-gerichteten CAR T-Zellen (A) bzw. exponentielles Tumorstwachstum in der Kontrollgruppe (C). B, D: Maximum-Intensity-Projections von dreidimensionalen Aufnahmen mittels Multiphotonen-Laser-Scanning-Mikroskopie mit Nachweis einer deutlichen intra- bzw. peritumoralen Akkumulation von EpCAM-gerichteten CAR T-Zellen. Maßstab: A, C: 370 μm (Ausnahmen in Grafik angegeben); B, D: 90 μm . Xu & Karschnia & Cadilha et al. in *Oncolmmunology*, 2023 (doi: 10.1080/2162402X.2022.2163781; in Druck).

Die zellulären Abläufe, die zum Entstehen einer Neurotoxizität beitragen, verbleiben weitgehend unverstanden. Neben eines on-target-off-tumor Effekts der CAR T-Zellen gegen Zellen, die an der Integrität der Blut-Hirn-Schranke beteiligt sind,²⁶ konnte sowohl ein passiver Einstrom systemischer Zytokine in das ZNS (beispielsweise IFN- γ oder TNF- α) als auch eine ZNS-spezifische Produktion von pro-inflammatorischen Zytokine (beispielsweise MCP-1, IL-6 oder IL-8) nachgewiesen werden.³¹ Bildmorphologisch können eher unspezifische Befunde erhoben werden, sodass eine Bildgebung des Neurokraniums im Kontext der Neurotoxizität vorrangig zum Ausschluss alternativer Verdachtsdiagnosen dient. Gleichzeitig kommt es jedoch zu kortikalen Funktionsstörungen, welche in pathologischer bzw. ichtaler EEG-Aktivität Ausdruck finden und nicht nur in der vorliegenden Arbeit, sondern auch durch andere Zentren

beschrieben wurden.¹ Ob diese pathologische EEG-Aktivität wie beim *SMART*-Syndrom ein Epiphänomen auf Basis (mit konventionellen bildmorphologischen Methoden nicht abbildbarer) struktureller Veränderungen darstellt, ist Gegenstand aktueller Forschung unter Beteiligung des Habilitanden. Unabhängig davon gilt die Relevanz EEG-morphologischer Veränderungen als gut belegt, sodass in der klinischen Praxis die (präventive) Abdeckung von Patienten mit hohem Risiko für schwere Neurotoxizität (beispielsweise bei beginnenden leichter Symptomatik, bekannter struktureller Epilepsie oder ausgedehntem intrazerebralem Tumorbefall) erfolgt.³ Im Übrigen beruht die Therapie einer Neurotoxizität vorrangig auf Corticosteroiden,²² die jedoch möglicherweise dem gewünschten anti-tumorösen Effekt der CAR T-Zellen entgegenstehen. Zusätzlich erfolgt die engmaschige (intensivmedizinische) Überwachung und supportive Maßnahmen.

Zur Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für schwere Neurotoxizität wurde der Biomarker *NfL* an einer multi-institutionellen Kohorte etabliert. Zwar sind bereits klinische Scoring-Systeme zur Abschätzung des Neurotoxizität-Risikos bereits verfügbar,³⁰ diese sind jedoch mit multiplen Variablen komplex und beruhen teilweise auf Markern, die erst nach CAR T-Zell Transfusion erhoben werden können. Demgegenüber steht *NfL* als leicht zu bestimmender, objektiver Serumparameter, der eine akkurate Risikostratifizierung von CAR T-Zell Patienten erlaubt. Ähnlich akkurat ermöglicht das Scoring-System *CAR-HEMATOTOX* die Prädiktion einer Zytopenie unter CAR T-Zell Therapie, welche oftmals Transfusionsbedarf und (möglicherweise fatale) Infektionen zur Folge hat.²⁸ Patienten mit hohen *NfL*-Serumkonzentrationen bzw. *CAR-HEMATOTOX*-Werten könnten damit zu einer engmaschigeren Überwachung triagiert werden, während Patienten mit niedrigen Werten möglicherweise ambulant geführt werden könnten um gesundheitsökonomischen Kosten zu senken und die Lebensqualität solcher Patienten zu erhöhen.

5.3. Ausblick

Basierend auf klinisch relevanten *in vivo*-Modellen vertieft sich das Verständnis der pathophysiologischen Abläufe der Hirnmetastasierung, wobei mögliche therapeutische Angriffspunkte identifiziert werden. Präklinisch als wirkungsvoll erachtete Behandlungen können dann rasch in klinische Studien translatiert werden, um ergänzend zu konventionellen Therapien die Versorgung von Patienten mit Hirnmetastasen zu verbessern. In diesem

Zusammenhang nimmt insbesondere das Management der Nebenwirkungen neuartiger Tumorthérapien einen großen Stellenwert ein, um die Sicherheit der betroffenen Patienten hierbei nicht zu gefährden.

6. Literatur

1. Beuchat I, Danish HH, Rubin DB, et al. EEG findings in CAR T-cell-associated neurotoxicity: Clinical and radiological correlations. *Neuro Oncol.* 2022; 24(2):313-325.
2. Erreni M, Solinas G, Brescia P, et al. Human glioblastoma tumours and neural cancer stem cells express the chemokine CX3CL1 and its receptor CX3CR1. *Eur J Cancer.* 2010; 46(18):3383-3392.
3. Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Blood.* 2022; 139(15):2306-2315.
4. Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2019; 134(11):860-866.
5. Goldberg SB, Schalper KA, Gettinger SN, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5):655-663.
6. Karschnia P, Barbiero FJ, Schwaiblmair MH, et al. Leptomeningeal dissemination of low-grade neuroepithelial CNS tumors in adults: a 15-year experience. *Neurooncol Pract.* 2020; 7(1):118-126.
7. Karschnia P, Blobner J, Teske N, et al. CAR T-Cells for CNS Lymphoma: Driving into New Terrain? *Cancers (Basel).* 2021; 13(10).
8. Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, et al. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. *Blood.* 2019; 133(20):2212-2221.
9. Karschnia P, Le Rhun E, Vogelbaum MA, et al. The evolving role of neurosurgery for central nervous system metastases in the era of personalized cancer therapy. *Eur J Cancer.* 2021; 156:93-108.
10. Karschnia P, Parsons MW, Dietrich J. Pharmacologic management of cognitive impairment induced by cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2):e92-e102.
11. Karschnia P, Rejeski K, Winkelmann M, et al. Toxicities and Response Rates of Secondary CNS Lymphoma After Adoptive Immunotherapy With CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Neurology.* 2022.

12. Karschnia P, Strübing F, Teske N, et al. Clinicopathologic Findings in Fatal Neurotoxicity After Adoptive Immunotherapy With CD19-Directed CAR T-Cells. *Hemasphere*. 2021; 5(3):e533.
13. Karschnia P, Teske N, Thon N, et al. CAR T-Cells for Glioblastoma: Current Concepts, Challenges and Future Perspectives. *Neurology*. 2021.
14. Karschnia P, Xu T, Fitzinger E, et al. TAMI-02. DEPLETION OF INTRATUMORAL TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES AND MICROGLIA (TAM/M) IMPROVES CHECKPOINT-INHIBITION THERAPY FOR BRAIN METASTASIS FROM LUNG CANCER. *Neuro-Oncology*. 2021; 23(Supplement_6):vi198-vi198.
15. Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M, et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med*. 2010; 16(1):116-122.
16. Klemm F, Maas RR, Bowman RL, et al. Interrogation of the Microenvironmental Landscape in Brain Tumors Reveals Disease-Specific Alterations of Immune Cells. *Cell*. 2020; 181(7):1643-1660.e1617.
17. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021; 32(11):1332-1347.
18. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(4):625-638.
19. Lee S, Latha K, Manyam G, Yang Y, Rao A, Rao G. Role of CX3CR1 signaling in malignant transformation of gliomas. *Neuro Oncol*. 2020; 22(10):1463-1473.
20. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022; 386(7):640-654.
21. Low S, Wu H, Jerath K, et al. VHH antibody targeting the chemokine receptor CX3CR1 inhibits progression of atherosclerosis. *MAbs*. 2020; 12(1):1709322.
22. Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(2).

23. Mulazzani M, Fräßle SP, von Mücke-Heim I, et al. Long-term in vivo microscopy of CAR T cell dynamics during eradication of CNS lymphoma in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(48):24275-24284.
24. Nakamura M, Ishii K, Watanabe K, et al. Long-term surgical outcomes for myxopapillary ependymomas of the cauda equina. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009; 34(21):E756-760.
25. Niesel K, Schulz M, Anthes J, et al. The immune suppressive microenvironment affects efficacy of radio-immunotherapy in brain metastasis. *EMBO Mol Med*. 2021; 13(5):e13412.
26. Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-Cell Analyses Identify Brain Mural Cells Expressing CD19 as Potential Off-Tumor Targets for CAR-T Immunotherapies. *Cell*. 2020; 183(1):126-142.e117.
27. Qian X, Goumnerova LC, De Girolami U, Cibas ES. Cerebrospinal fluid cytology in patients with ependymoma: a bi-institutional retrospective study. *Cancer*. 2008; 114(5):307-314.
28. Rejeski K, Kunz WG, Rudelius M, et al. Severe *Candida glabrata* pancolitis and fatal *Aspergillus fumigatus* pulmonary infection in the setting of bone marrow aplasia after CD19-directed CAR T-cell therapy - a case report. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1):121.
29. Rejeski K, Perez Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: A model for CAR T-cell related hematological toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021.
30. Rubin DB, Al Jarrah A, Li K, et al. Clinical Predictors of Neurotoxicity After Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *JAMA Neurol*. 2020; 77(12):1536-1542.
31. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov*. 2018; 8(8):958-971.
32. Schoeberl F, Tiedt S, Schmitt A, et al. Neurofilament light chain serum levels correlate with the severity of neurotoxicity after CAR T cell treatment. *Blood Adv*. 2022.
33. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017; 377(26):2545-2554.
34. Sokolov E, Karschnia P, Benjamin R, et al. Language dysfunction-associated EEG findings in patients with CAR-T related neurotoxicity. *BMJ Neurology Open*. 2020; 2(1):e000054.

35. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020; 382(14):1331-1342.
36. Winkler F, Kienast Y, Fuhrmann M, et al. Imaging glioma cell invasion in vivo reveals mechanisms of dissemination and peritumoral angiogenesis. *Glia.* 2009; 57(12):1306-1315.
37. Winter SF, Klein JP, Vaios EJ, et al. Clinical Presentation and Management of SMART Syndrome. *Neurology.* 2021.
38. Zhang W, Karschnia P, von Mücke-Heim IA, et al. In vivo two-photon characterization of tumor-associated macrophages and microglia (TAM/M) and CX3CR1 during different steps of brain metastasis formation from lung cancer. *Neoplasia.* 2021; 23(11):1089-1100.

7. Publikationsverzeichnis

45 publizierte Arbeiten / kumulativer Impact Factor (IF): 331.7 / mittlerer IF: 7.4

7.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor (chronologisch)

Bisher konnten 13 Erst- bzw. Letztautorschaften (inkl. 5 geteilte Erst-Autorschaften; **kumulativer IF: 89.87**) publiziert werden:

1. **KARSCHNIA P**, YOUNG JS, DONO A, HÄNI L, SCIORTINO T, BRUNO F, JUENGER ST, TESKE N, MORSHED RA, HADDAD AF, ZHANG Y, STOECKLEIN S, WELLER M, VOGELBAUM M, BECK J, TANDON N, HERVEY-JUMPER S, MOLINARO AM, RUDÀ R, BELLO L, SCHNELL O, ESQUENAZI Y, RUGE MI, GRAU SJ, BERGER MS, CHANG M, VAN DEN BENT MJ, TONN JC (2022) Prognostic validation and refinement of a classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol*, 10.1093/neuonc/noac193.
IF: 13.03 (2021)
2. KUNZ M*, **KARSCHNIA P***, BORGGRAEFE I, NOACHTAR S, TONN JC, VOLLMAR C (2022) Seizure-free outcome and safety of repeated epilepsy surgery for persistent or recurrent seizures. *J Neurosurg*, 10.3171/2022.4.JNS212753 [online ahead of print].
IF: 5.41 (2021) *geteilte Erst-Autorenschaft
3. **KARSCHNIA P***, REJESKI K*, WINKELMANN M, SCHÖBERL F, BÜCKLEIN VL, BLUMENBERG V, SCHMIDT C, BLOBNER J, VON BERGWELT-BAILDON M, TONN JC, KUNZ W, SUBKLEWE M, VON BAUMGARTEN L (2022) Toxicities and response rates of secondary CNS lymphoma after adoptive immunotherapy with CD19-directed CAR T-cells. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000200608 [online ahead of print].
IF: 11.80 (2021) *geteilte Erst-Autorenschaft
4. TESKE N*, **KARSCHNIA P***, WELLER J, SILLER S, DOROSTKAR MM, HERMS J, VON BAUMGARTEN L, TONN JC, THON N (2022) Extent, pattern, and prognostic value of MGMT promotor methylation: does it differ between glioblastoma and IDH-wildtype/TERT-mutated astrocytoma? *J Neurooncol*, 156: 317-327.
IF: 4.51 (2021) *geteilte Erst-Autorenschaft

5. **KARSCHNIA P**, WELLER J, BLOBNER J, STOECKLEIN VM, DOROSTKAR MM, REJESKI KD, FORBRIG R, NIYAZI M, VON BAUMGARTEN L, DIETRICH J, TONN JC, THON N (2021) Subventricular zone involvement is associated with worse outcome in glioma WHO grade 2 depending on molecular marker. *Sci Rep*, 11: 20045.
IF: 5.00 (2021)
6. ZHANG W*, **KARSCHNIA P***, VON MÜCKE-HEIM IA*, MULAZZANI M, ZHOU X, XU T, BLOBNER J, TESKE N, LANGER S, THON N, ISHIKAWA-ANKERHOLD H, STRAUBE A, TONN JC, VON BAUMGARTEN L (2021) In vivo two-photon characterization of tumor-associated macrophages and microglia (TAM/M) and CX3CR1 during different steps of brain metastasis formation from lung cancer. *Neoplasia*, 23: 1089-1100.
IF: 6.22 (2021) *geteilte Erst-Autorenschaft
7. **KARSCHNIA P**, TESKE N, DOROSTKAR MM, SILLER S, WELLER J, BAEHRING JM, DIETRICH J, VON BAUMGARTEN L, HERMS J, TONN JC, THON N (2020) Extent and prognostic value of MGMT promotor methylation in glioma WHO grade II. *Sci Rep*, 10: 19758.
IF: 4.38 (2020)
8. GROSSHANS HK, HUTTNER AJ, PIEPMEIER JM, KAULEN LD, FULBRIGHT RK, BAEHRING JM, **KARSCHNIA P** (2020) Primary melanotic tumors of the nervous system. *Eur J Neurol*, 27: 2303-2307.
IF: 6.09 (2020)
9. **KARSCHNIA P**, BARBIERO FJ, SCHWAIBLMAIR MH, PIEPMEIER JM, HUTTNER AJ, BECKER KP, FULBRIGHT RK, BAEHRING JM (2020) Leptomeningeal dissemination from low-grade neuroepithelial CNS tumors in adults: a 15-year experience. *Neuroonc Pract*, 7: 118-126.
IF: 1.93 (2020)
10. **KARSCHNIA P**, BATCHELOR TT, JORDAN JT, SHAW B, WINTER SF, BARBIERO FJ, KAULEN LD, THON N, TONN JC, HUTTNER AJ, FULBRIGHT RK, LOEFFLER J, DIETRICH J, BAEHRING JM (2020) Primary dural lymphomas: clinical presentation, management, and outcome. *Cancer*, 126: 2811-2820.
IF: 6.86 (2020)

11. BERGHAUS T*, **KARSCHNIA P***, HABERL S, SCHWAIBLMAIR MG (2020) Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med*, 14: 106120.
IF: 3.42 (2020) *geteilte Erst-Autorenschaft
12. **KARSCHNIA P**, JORDAN JT, FORST DA, ARILLAGA-ROMANY IC, BATCHELOR TT, BAEHRING JM, CLEMENT NF, GONZALEZ CASTRO NL, HERLOPIAN A, MAUS MV, SCHWAIBLMAIR MH, SOUMERAI JD, TAKVORIAN RW, HOCHBERG EP, BARNES JA, ABRAMSON JS, FRIGAULT MJ, DIETRICH J (2019) Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T-cells. *Blood*, 133: 2212-2221.
IF: 17.54 (2019)
13. **KARSCHNIA P**, SCHEUER C, HEß A, SPÄTER T, MENGER MD, LASCHKE MW (2018) Erythropoietin promotes network formation of transplanted adipose tissue-derived microvascular fragments. *Eur Cell Mater*, 35: 268-280.
IF: 3.68 (2018)

7.2. Originalarbeiten als Ko-Autor (chronologisch)

Bisher konnten 16 Ko-Autorschaften (**kumulativer IF: 98.76**) publiziert werden:

1. SCHOEBERL F, TIEDT S, SCHMITT A, BLUMENBERG V, **KARSCHNIA P**, GRANJA BUBANO V, BUECKLEIN V, REJESKI K, SCHMIDT C, BUSCH G, VON BERGWELT-BAILDON M, TONN JC, SCHMITT M, SUBKLEWE M, VON BAUMGARTEN L (2022) Neurofilament light chain predicts severe neurotoxicity after treatment with chimeric antigen receptor T-cells. *Blood Adv*, bloodadvances.2021006144 [online ahead of print].
IF: 7.64 (2021)
2. REJESKI K, PEREZ A, SESQUES P, HOSTER E, BERGER C, JENTZSCH L, MOUGIAKAKOS D, FRÖLICH L, ACKERMANN J, BÜCKLEIN V, BLUMENBERG V, SCHMIDT C, JALLADES L, FEHSE B, FAUL C, **KARSCHNIA P**, WEIGERT O, DREYLING M, LOCKE FL, VON BERGWELT-BAILDON M, MACKENSEN A, BETHGE W, AYUK F, BACHY E, SALLES G, SUBKLEWE M (2021) CAR-HEMATOTOX: A multivariate score to predict hematotoxicity after CD19-specific CAR T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*, 138: 2499-2513.
IF: 25.48 (2021)
3. WINTER SF, KLEIN JP, VAIOS EJ, **KARSCHNIA P**, LEE EQ, SHIH HA, LOEBEL F, DIETRICH J (2021) Clinical presentation and management of SMART syndrome. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000012150 [online ahead of print].
IF: 11.80 (2021)
4. BICZOK A, **KARSCHNIA P**, VITALINI R, LENSKI M, GREVE T, THORSTEINSDOTTIR J, EGENSERGER R, DORN F, TONN JC, SCHICHOR C (2021) Past medical history of tumors other than meningioma is a negative prognostic factor for tumor recurrence in meningiomas WHO grade I. *Acta Neurochir*, 163: 2853-2859.
IF: 2.82 (2021)
5. WELLER J, KATZENDOBLER S, **KARSCHNIA P**, LIETKE S, EGENSERGER R, THON N, WELLER M, KRETH FW, SUCHORSKA B, TONN JC (2021) PCV chemotherapy alone for WHO grade 2 oligodendroglioma: prolonged disease control with low risk of malignant progression. *J Neurooncol*, 153: 283-291.
IF: 4.51 (2021)

6. KAULEN LD, ERSON-OMAY EZ, HENEGARIU O, KARSCHNIA P, HUTTNER AJ, GUNEL M, BAEHRING JM (2021) Exome sequencing identifies SLIT2 variants in primary CNS lymphoma. *Br J Haematol*, 193: 375-379.
IF: 8.62 (2021)
7. SILLER S, LAUSEKER M, KARSCHNIA P, NIYAZI M, EIGENBROD S, GIESE A, TONN JC (2021) The number of methylated CpG sites within the MGMT promoter region linearly correlates with outcome in glioblastoma receiving alkylating agents. *Acta Neuropathol Commun*, 9: 35.
IF: 7.58 (2021)
8. KAULEN LD, KARSCHNIA P, DIETRICH J, BAEHRING JM (2020) Autoimmune disease-related primary CNS lymphoma: systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*, 149: 153-159.
IF: 4.13 (2020)
9. SOKOLOV E, KARSCHNIA P, BENJAMIN R, HADDEN RDM, ELWES R, DRUMMOND L, AMIN D, PAIVA V, PENNISI A, HERLOPIAN A, FRIGAULT M, SANDERSON R, INAM S, COLE AJ, DIETRICH J (2020) Language dysfunction-associated EEG findings in patients with CAR-T cell-mediated neurotoxicity. *BMJ Neurol Open*, 2: e000054.
IF: (noch) kein Impact Factor verfügbar
10. WINTER SF, VAIOS EJ, MUZIKANSKY A, MARTINEZ-LAGE M, BUSSIÈRE MR, SHIH HA, LOEFFLER J, KARSCHNIA P, LOEBEL F, VAJKOCZY P, DIETRICH J (2020) Defining treatment-related adverse effects in patients with glioma: distinctive features of pseudoprogression and treatment-induced necrosis. *Oncologist*, 25: e1221-e1232.
IF: 5.55 (2020)
11. LASCHKE MW, KONTAXI E, SCHEUER C, HEß A, KARSCHNIA P, MENGER MD (2019) Insulin-like growth factor 1 stimulates the angiogenic activity of adipose tissue-derived microvascular fragments. *J Tissue Eng*, 10: 2041731419879837.
IF: 5.51 (2019)
12. LASCHKE MW, HEß A, SCHEUER C, KARSCHNIA P, KONTAXI E, MENGER MD (2019) University of Wisconsin solution for the xeno-free short-term storage of adipose-tissue derived microvascular fragments. *Regen Med*, 14: 681-691.
IF: 2.60 (2019)

13. KAULEN LD, GALLUZZO D, HUI P, BARBIERO F, **KARSCHNIA P**, HUTTNER AJ, FULBRIGHT RK, BAEHRING JM (2019) Prognostic markers for primary central nervous system lymphoma in immunocompromised hosts. *J Neurooncol*, 144: 107-115.
IF: 3.27 (2019)
14. LASCHKE MW, HEß A, SCHEUER C, **KARSCHNIA P**, MENGER MD (2019) Subnormothermic short-term cultivation improves the vascularization capacity of adipose tissue-derived microvascular fragments. *J Tissue Eng Regen Med*, 13: 131-142.
IF: 3.08 (2019)
15. SPÄTER T, FRUEH FS, **KARSCHNIA P**, MENGER MD, LASCHKE MW (2018) Enoxaparin does not affect network formation of adipose tissue-derived microvascular fragments. *Wound Repair Regen*, 26: 36-45.
IF: 2.85 (2018)
16. LASCHKE MW, **KARSCHNIA P**, SCHEUER C, HEß A, METZGER W, MENGER MD (2018) Effects of cryopreservation on adipose tissue-derived microvascular fragments. *J Tissue Eng Regen Med*, 12: 1020-1030.
IF: 3.32 (2018)

7.3. Kasuistiken und Letters to the Editor (chronologisch)

Bisher konnten 7 Kasuistiken (inkl. 6 Erstautorschaften; **kumulativer IF: 41.16**) sowie ein *Letter to the Editor* (**kumulativer IF: 11.80**) publiziert werden:

1. **KARSCHNIA P**, REJESKI K, SUBKLEWE M, VON BAUMGARTEN L (2022) Reader Response: Long-term neurological safety in B-cell lymphoma patients treated with anti-CD19 CAR T-cell therapy. *Neurology*, <https://n.neurology.org/content/reader-response-long-term-neurological-safety-b-cell-lymphoma-patients-treated-anti-cd19-car>.
IF: 11.80 (2021)
2. **KARSCHNIA P**, KAULEN LD, THON N, BAEHRING J (2022) Clinical Reasoning: A 64-year-old man with history of meningitis presenting with proximal weakness of the arms. *Neurology*, 98: 208-213.
IF: 11.80 (2021)
3. **KARSCHNIA P**, STRÜBING F, TESKE N, BLUMENBERG V, BÜCKLEIN VL, SCHMIDT C, SCHÖBERL F, DIMITRIADIS K, FORBRIG R, STEMMLER HJ, TONN JC, VON BERGWELT-BAILDON M, SUBKLEWE M, VON BAUMGARTEN L (2021) Clinicopathologic findings in fatal neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19-directed CAR T-cells. *HemaSphere*, 5: e553.
IF: 8.30 (2021)
4. REJESKI K, KUNZ WG, RUDELIUS M, BÜCKLEIN VL, BLUMENBERG V, SCHMIDT C, **KARSCHNIA P**, SCHÖBERL F, DIMITRIADIS K, VON BAUMGARTEN L, STEMMLER J, WEIGERT O, DREYLING M, VON BERGWELT-BAILDON M, SUBKLEWE M (2021) Severe *Candida glabrata* pancolitis and fatal *Aspergillus fumigatus* pulmonary infection in the setting of bone marrow aplasia after CD19-directed CAR T-cell therapy – a case report. *BMC Infect Dis*, 21: 121.
IF: 3.67 (2021)
5. **KARSCHNIA P**, ERSON-OMAY EZ, HUTTNER AJ, KAULEN LD, DURAN D, FULBRIGHT RK, GÜNEL M, BAEHRING JM (2020) Genomic alterations in Turcot syndrome: Insights from whole exome sequencing. *J Neurol Sci*, 417: 117056.
IF: 3.18 (2020)
6. **KARSCHNIA P**, SENGUPTA S, DIETRICH J (2020) MRI findings in trigeminal neuropathy: bilateral Meckel's cave lesions. *Acta Neurol Belg*, 120: 171-173.
IF: 2.40 (2020)

7. **KARSCHNIA P**, FULBRIGHT RK, BAEHRING JM (2019) Vertebral artery loop in a case of recurrent transient global amnesia. *J Neurol Sci*, 396: 213-215.
IF: 3.12 (2019)
8. **KARSCHNIA P**, FULBRIGHT RK, LAURANS MS, BARBIERO FJ, HUTTNER AJ, BAEHRING JM (2018) Clinical Reasoning: A 58-year old woman with systemic scleroderma and progressive cervical cord compression. *Neurology*, 91: e1262-e1264.
IF: 8.69 (2018)

7.4. Übersichtsartikel (chronologisch)

Bisher konnten 8 Übersichtsarbeiten (inkl. 6 (geteilte) Erstautorschaften; **kumulativer IF: 90.05**) publiziert werden:

1. **KARSCHNIA P**, LE RHUN E, VOGELBAUM MA, VAN DEN BENT M, GRAU SJ, PREUSSER M, SOFFIETTI R, VON BAUMGARTEN L, WESTPHAL M, WELLER M, TONN JC (2021) The evolving role of neurosurgery for central nervous system metastases in the era of personalized cancer therapy. *Eur J Cancer*, 156: 93-108.
IF: 10.00 (2021)
2. **KARSCHNIA P***, TESKE N*, THON N, SUBKLEWE M, TONN JC, DIETRICH J, VON BAUMGARTEN L (2021) CAR T-cells for glioblastoma: current concepts, challenges and future perspectives. *Neurology*, 97: 218-230.
IF: 11.80 (2021) *geteilte Erst-Autorenschaft
3. **KARSCHNIA P***, BLOBNER J*, TESKE N*, SCHÖBERL F, FITZINGER E, DREYLING M, TONN JC, THON N, SUBKLEWE M, VON BAUMGARTEN L (2021) CAR T-cells for CNS lymphoma: driving into new terrain? *Cancers*, 13: 2503.
IF: 6.58 (2021) *geteilte Erst-Autorenschaft
4. **KARSCHNIA P**, VOGELBAUM MA, VAN DEN BENT M, CAHILL DP, BELLO L, NARITA Y, BERGER MS, WELLER M, TONN JC (2021) Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *Eur J Cancer*, 149: 23-33.
IF: 10.00 (2021)
5. **KARSCHNIA P**, PARSONS MW, DIETRICH J (2019) Pharmacologic management of cancer therapy-induced cognitive impairment. *Lancet Oncol*, 20: e92-e102.
IF: 33.75 (2019)
6. **KARSCHNIA P**, NISHIMURA S, LOUVI A (2019) Cerebrovascular disorders associated with genetic lesions. *Cell Mol Life Sci*, 76: 283-300.
IF: 6.50 (2019)
7. DURAN D, **KARSCHNIA P**, GAILLARD JR, KARIMY JK, YOUNGBLOOD MW, DILUNA ML, MATOUK CC, AAGAARD-KIENITZ B, SMITH ER, ORBACH DB, RODESCH G, BERENSTEIN A, GUNEL M, KAHLE KT (2018) Human genetics and molecular mechanisms of Vein of Galen malformation. *J Neurosurg Pediatr*, 21: 367-374.
IF: 2.17 (2018)

8. DIEDERICH S, BARTSCH L*, BERKMANN JC*, FRÖSE K*, HEITMANN J*, HOPPE C*, IGGENA D*, JAZMATI D*, **KARSCHNIA P***, LINSSENMEIER M*, MAULHARDT T*, MÖHRMANN L*, MORSTEIN J*, PAFFENHOLZ SV*, RÖPENACK P*, RÜCKERT T*, SANDIG L*, SCHELL M*, STEINMANN A*, VOSS G*, WASMUTH J*, WEINBERGER ME*, WULLENKORD R* (2016) The dark matter of the cancer genome: aberrations in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations. *EMBO Mol Med*, 8: 442-457.

IF: 9.25 (2016)

*geteilte Ko-Autorenschaft

7.5. Sonstige Veröffentlichungen (chronologisch)

Bisher konnten ein Buchartikel und 2 CME-Fortbildungsartikel (inkl. 1 Erstautorschaften) publiziert werden:

1. **KARSCHNIA P**, Omay SB, Fulbright R, Baehring JM (2022) Non-neoplastic mass lesions of the CNS. In: Newton HB (Ed). *Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging*, Dritte Edition. San Diego: Elsevier Ltd./Academic Press, 2022: 795-806.
IF: (noch) kein Impact Factor verfügbar
2. **KARSCHNIA P**, Quach S, Teske N, Thon N, Tonn JC, von Baumgarten L (2021) Diagnostik und Therapie des Glioblastoms: Molekulare Diagnosekriterien, Therapiekonzepte und innovative Behandlungsansätze. *Journal Onkologie*, Ausgabe 10 – 2021.
IF: (noch) kein Impact Factor verfügbar
3. Blobner J, Teske N, **KARSCHNIA P**, Dreyling M, von Baumgarten L (2021) Diagnostik und Therapie des primären ZNS-Lymphoms. *InFo Hämatologie + Onkologie*, Ausgabe 7/8 - 2021.
IF: (noch) kein Impact Factor verfügbar

8. Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Ordinarius und Mentor Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn, der bereits seit Beginn meiner ärztlichen Ausbildung wissenschaftlich und klinisch sehr verbindlich für mich eingetreten ist. Basierend auf seiner Begeisterung für die Wissenschaft und wohlwollendem Vertrauen in meine Person sind zahlreiche fruchtbare Diskussionen entstanden, welchen ich den Erfolg dieser Arbeit verdanke.

Prof. Dr. Louisa von Baumgarten möchte ich herzlichst für die Unterstützung über alle Arbeitsphasen hinweg danken. Ebenso danke ich Prof. Dr. Niklas Thon für seinen nahbaren und enthusiastischen Führungsstil, der mich in schwierigen Phasen ermunterte. Durch die freundschaftliche Anleitung der beiden, ihre bedachte und doch pragmatische Arbeitsweise sowie tatkräftigen Einsatz konnte ich mein wissenschaftliches Repertoire um zahlreiche Methoden, Ideen und Strukturen erweitern. Als Teil des Fachmentorates möchte ich meinen Dank auch Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt aussprechen, welcher die konstruktive interdisziplinäre Zusammenarbeit stets uneingeschränkt unterstützte.

Meinen langjährigen Mentoren Prof. Dr. Joachim M. Baehring und Prof. Dr. Jörg Dietrich sowie meinen Promotionsbetreuern Prof. Dr. Michael D. Menger und Prof. Dr. Dr. Matthias W. Laschke danke ich für ihre bedingungslose Unterstützung bereits zu den frühesten Anfängen meiner wissenschaftlichen Laufbahn. Durch sie konnte ich wissenschaftliche Ideen ausprobieren, zu denen ich sonst kaum den Mut gehabt hätte. Meinen Kollegen innerhalb und außerhalb der Neurochirurgie, namentlich Dr. Kai D. Rejeski, Dr. Nico Teske, Dr. Leon Kaulen und Dr. Sebastian Winter, danke ich für das herzliche interdisziplinäre Arbeitsklima.

Meiner wunderbaren Frau Michaela bin ich von Herzen zu Dank für ihren kontinuierlichen Rückhalt und der stetigen Toleranz langer wissenschaftlichen Arbeitsstunden neben einer bereits hohen klinischen Belastung verpflichtet. Ohne ihren positiven Zuspruch wäre das Erstellen dieser Arbeit nie möglich gewesen, ohne nicht auch mit meinem Privatleben zu brechen. Aus demselben Grund gilt mein Dank auch unserem Sohn Friedrich, von dem ich bereits schon in seinem jungen Alter viel gemeinsame Zeit genommen habe wenngleich er die Hintergründe meines wissenschaftlichen Ansporns sicher erst viel später begreifen wird.

9. Versicherung an Eides statt und Erklärung zur schriftlichen Habilitationsleistung

Hiermit erkläre ich, Herr Dr. med. Philipp Karschnia, geboren am 20. Februar 1994 in Frankfurt am Main, an Eides statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials in ordnungsgemäßer Weise kenntlich gemacht habe.

Weiterhin erkläre ich, dass ich an keiner anderen Hochschule ein Habilitationsgesuch eingereicht habe, ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe und mir kein akademischer Grad entzogen worden oder ein solches Verfahren anhängig ist beziehungsweise droht.

Dr. med. Philipp Karschnia
in München, den 01.09.2022

10. Curriculum vitae des Habilitanden

Name Philipp Karschnia, Dr. med., *20.02.1994
Adresse Ludwig-Maximilians-Universität
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Marchioninistrasse 15, 81377 München
Telefon +49 (0)89 4400-711365
E-Mail P.Karschnia@med.uni-muenchen.de

Mein detaillierter Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Habilitationsschrift nicht veröffentlicht.