

**Untersuchung von quantitativen Gewebeparametern
als Maß für die Blut-Hirn-Schrankenstörungen bei
Glioblastomen unter Therapie mittels
Magnetresonanztomographie (MRT)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Felix Nicolas Schrader

aus Bergisch Gladbach

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Elke Hattingen
2. Gutachter: Prof. Dr. Torsten Pietsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.10.2019

Aus der Klinik für Radiologie
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Daniel Thomas

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	7
2. Einleitung	8
2.1 Fragestellung	8
2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	8
2.2.1 Prinzip der MRT	8
2.2.2 T1-Relaxation.....	9
2.2.2.1 T1-Gewichtung.....	10
2.2.2.2 Quantitative Messung der T1-Relaxationszeit (T1-Zeit).....	12
2.2.3 Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verkürzt die T1-Zeit.....	14
2.2.4 Vorteile der quantitativen MRT.....	15
2.3 Blut-Hirn-Schranke des Zentralen Nervensystems	16
2.3.1 Aufbau der Blut-Hirn-Schranke	16
2.3.2 Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke bei zerebralen Erkrankungen insbesondere bei Glioblastom und deren Auswirkung auf die Bildgebung.....	16
2.4 Glioblastom	17
2.4.1 Epidemiologie.....	17
2.4.2 Ätiologie und Pathologie	18
2.4.3 Klinik	19
2.4.4 Diagnostik	20
2.4.5 Therapie.....	22
2.4.5.1 Standardtherapie.....	22
2.4.5.2 Alternative Therapieansätze.....	24
2.4.5.3 Schwierigkeiten in der Diagnostik während der Therapie	25
2.4.5.3.1 Unterscheidung von Progress und Pseudoprogess	25

2.4.5.3.2 Einteilung des Krankheitsverlaufs anhand der RANO-Kriterien	28
2.4.5.4.3 Alternative bildgebende Verfahren	30
2.4.5.4 Therapie bei Rezidiv	31
2.4.5.5 Symptomatische Therapie.....	33
2.5. Quantitative MRT in der klinischen Tumorforschung.....	34
3. Methoden	36
3.1 Patienten	36
3.2 Studiendesign	36
3.3 MRT-Studienprotokoll	37
3.4 Verarbeitung der Bilddaten und Erstellung der quantitativen T1-Maps zur Berechnung der T1-Zeit	39
3.4.1 Koregistrierung und Interpolation	40
3.4.2 Quantitative kontrastmittelverstärkte T1-Subtraktionsmaps ($\Delta qT1KM$ -maps)	41
3.4.3 T1-gewichtete kontrastmittelverstärkte Subtraktionsmaps ($\Delta wT1KM$ -maps)	42
3.4.4 Native quantitative T1-Ödem-maps ($\Delta qT1\text{Ödem}$ -maps)	42
3.5 Volume Of Interest (VOI).....	44
3.5.1 Volumetrierung.....	44
3.5.2 VOI anreichernder Tumor und Wolke in peritumoraler Zone.....	46
3.5.3 VOI Ödem	46
3.6 Beurteilung des Tumorprogresses	48
3.6.1 Standard.....	48
3.6.2 Volumetrische Methode	49
3.7 Statistik	50
4. Ergebnisse	52
4.1 Patienten	52

4.2 Evaluation des Therapieverlaufs	55
4.2.1 Evaluation nach RANO	56
4.2.2 Evaluation nach volumetrischer Methode auf den $\Delta qT1KM$ -maps	56
4.3 Kontrastmittelanreicherung	58
4.3.1 Wolke	58
4.3.2 Anreichernder Tumor	62
4.4 Prädiktion des PFS anhand früher Volumenänderungen	62
4.4.1 Anreichernder Tumor	62
4.4.2 Wolke	64
4.4.3 Ödem	65
4.5 Korrelationen der VOIs.....	67
4.6 Wachstum des Ödems vor Progress und Pseudoprogress.....	71
5. Diskussion.....	73
5.1 Ist die quantitative T1-Bildgebung geeignet, um den Therapieverlauf bei Glioblastom zu evaluieren?.....	73
5.1.1 Vergleichende Therapieevaluation von volumetrischer Methode mittels $\Delta qT1KM$ -maps und den RANO-Kriterien.....	73
5.1.2 Vorteile der volumetrischen Evaluation	76
5.1.3 Vorteile der Evaluation anhand von $\Delta qT1KM$ -maps für die Klinik	77
5.1.4 Vor- und Nachteile der quantitativen MRT	79
5.1.5 Phänomen der Wolke.....	80
5.1.5.1 Pathophysiologischer Erklärungsansatz	81
5.1.5.1.1 Peritumorale Zone bei Glioblastom	82
5.2 Sind die in der quantitativen T1-Bildgebung gemessenen frühen Volumenänderungen der Tumor-Kompartimente prädiktiv für das Progression Free Survival (PFS)?	84

5.2.1 Das Intervall zwischen Zeitpunkt 0 und 1	85
5.2.2 Das Intervall zwischen Zeitpunkt 1 und 2	86
5.2.3 Nutzen einer frühen sechswöchigen postoperativen MRT-Untersuchung für das Therapiemonitoring	87
5.3 Ist darüber hinaus die Unterscheidung von Progress und Pseudoprogess mittels nativer quantitativer T1-Bildgebung möglich?	88
6. Zusammenfassung	92
7. Abbildungsverzeichnis	94
8. Tabellenverzeichnis	95
9. Literaturverzeichnis	96
10. Danksagung	113

1. Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under The Curve
cfRT	Conventionally Fractionated Radiotherapy
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HSFRT	Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy
KPS	Karnofsky Performance Status
KI	Konfidenzintervall
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
NifTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
OS	Overall Survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression Free Survival
qT1-maps	Quantitative T1-Relaxationszeit-maps
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group
rCBV	Regional Cerebral Blood Volume
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ROC	Receiver Operating Characteristic
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TP	Zeitpunkt
TR	Repetitionszeit
T1-Zeit	T1-Relaxationszeit
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VOI	Volume Of Interest
Wolke	Kompartiment, das flau (wolkenähnlich) Kontrastmittel anreichert
ZNS	Zentrales Nervensystem
Δ qT1KM-maps	Quantitative kontrastmittelverstärkte T1-Subtraktionsmaps
Δ qT1Ödem-maps	Native quantitative T1-Ödem-maps
Δ wT1KM-maps	T1-gewichtete kontrastmittelverstärkte Subtraktionsmaps

2. Einleitung

2.1 Fragestellung

1. Ist die quantitative T1-Bildgebung geeignet, um den Therapieverlauf bei Glioblastom zu evaluieren?

- ein Vergleich mit den Kriterien der Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group (RANO)

2. Sind die in der quantitativen T1-Bildgebung gemessenen frühen Volumenänderungen der Tumor-Kompartimente prädiktiv für das Progression Free Survival (PFS)?

3. Ist darüber hinaus die Unterscheidung von Progress und Pseudoprogess mittels nativer quantitativer T1-Bildgebung möglich?

2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

2.2.1 Prinzip der MRT

Die MRT misst im Wesentlichen die Signale der Kerne von Wasserstoffatomen, die aus einem Proton bestehen. Dieses Proton besitzt eine positive elektrische Ladung und damit ein magnetisches Moment. In einem äußeren Magnetfeld agiert es als Spin, das sich einem Kreisel ähnlich mit der für Protonen spezifischen Larmofrequenz um die eigene Achse dreht. Das magnetische Moment bewirkt, dass das Proton in einem Magnetfeld in eine Richtung ausgelenkt wird und bei Bewegung in einer Spule eine Spannung hervorruft. In einem von außen angelegten starken Magnetfeld können die Spins durch Anregung parallel entlang eines elektrischen Feldes ausgerichtet werden (siehe Abb. 1). Hierbei entsteht eine Längsmagnetisierung M_z . Diese Längsmagnetisierung M_z ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes und resultiert aus der Addition der einzelnen Protonen, die in einer zum Magnetfeld parallelen Ausrichtung einen energetisch günstigen Zustand erlangen. Durch einen

Hochfrequenzimpuls kann das Spin-System aus der Längsmagnetisierung M_z um 90° in eine transversale Magnetisierung M_{xy} ausgelenkt werden. Das ausgelenkte Spin-System steht nun senkrecht zur Achse des äußeren Magnetfeldes und induziert durch seine elektrische Eigenschaft eine Wechselspannung in der Spule. Diese gemessene Spannung wird dann in das MR-Signal umgewandelt. Durch die Relaxationsvorgänge T_1 (Spin-Gitter-Wechselwirkung) und T_2 (Spin-Spin-Wechselwirkung) gelangt das angeregte Spin-System nach und nach wieder in den energetisch günstigeren Zustand der Längsmagnetisierung M_z und das MR-Signal nimmt ab. (vgl. Weißhaupt, 2014a)

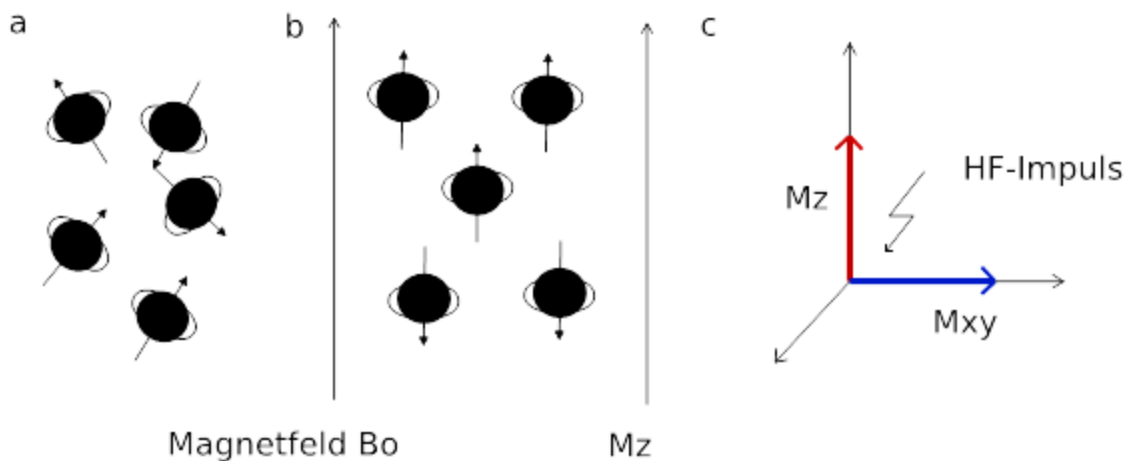


Abb. 1: **a.** Zufällige Ausrichtung der Spins; **b.** Parallele Ausrichtung der Spins bei Einwirkung eines äußeren Magnetfeldes B_0 , es befinden sich mehr Spins im energetisch günstigen Zustand; **c.** Längsmagnetisierung M_z , welche durch einen Hochfrequenzimpuls in die transversale Magnetisierung M_{xy} ausgelenkt wird.

2.2.2 T1-Relaxation

Die T1-Relaxation oder longitudinale Relaxation beschreibt die Abnahme des MR-Signals durch Rückverlagerung der Magnetisierung aus der transversalen Magnetisierung M_{xy} in den Ausgangszustand der Längsmagnetisierung M_z . Das Spin-System richtet sich dabei wie ein Vektor aus der Waagerechten zurück in Senkrechte auf und gibt Energie an die Umgebung ab. (vgl. Gowland und Stevenson, 2003; Weißhaupt, 2014b)

Dieser Ablauf wird T1-Relaxationszeit (T1-Zeit) beschrieben und durch folgende Gleichung ausgedrückt (Gleichung 1).

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1})$$

Gl. 1: M_z = Längsmagnetisierung; M_0 = Längsmagnetisierung im Gleichgewichtszustand; T_1 = Zeit bis System in Gleichgewichtszustand nach 90° Hochfrequenzimpuls zurückkehrt (M_z entspricht wieder M_0).

Die Wiederherstellung der Längsmagnetisierung wird durch schwankende Magnetfelder in der Umgebung bedingt. Ursächlich hierfür sind sogenannte Spin-Gitter-Wechselwirkungen der Protonen mit sich bewegenden Makromolekülen in der Umgebung. Die T_1 -Werte sind abhängig von der Konzentration der Makromoleküle, der Bindung zu Wasser und dem Wassergehalt. Dies bedingt den physiologischen Kontrast in der Bildgebung für T_1 : Gewebe mit hohem Wassergehalt weisen längere T_1 -Zeiten auf als solche mit niedrigem Wassergehalt. So besitzt die wasserhaltigere, graue Substanz des Gehirns längere T_1 -Zeiten als die myelinhaltige, weiße Substanz des Gehirns. (vgl. Gowland und Stevenson, 2003).

2.2.2.1 T1-Gewichtung

Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen wird Repetitionszeit (TR) genannt. Über die TR wird der Einfluss der T_1 -Zeit auf den Bildkontrast gesteuert. Je länger die TR, desto mehr Zeit haben die Spins im jeweiligen Gewebe in den stabilen Ausgangszustand zurückzukehren und desto mehr Magnetisierungsenergie steht einer erneuten Anregung zur Verfügung. Mit der Regulierung der TR kann ein Bild also T_1 -gewichtet werden. Dabei gilt: kurzes TR \rightarrow starke T_1 -Gewichtung, langes TR \rightarrow geringe T_1 -Gewichtung (siehe Abb. 2). (vgl. Weishaupt, 2014c)

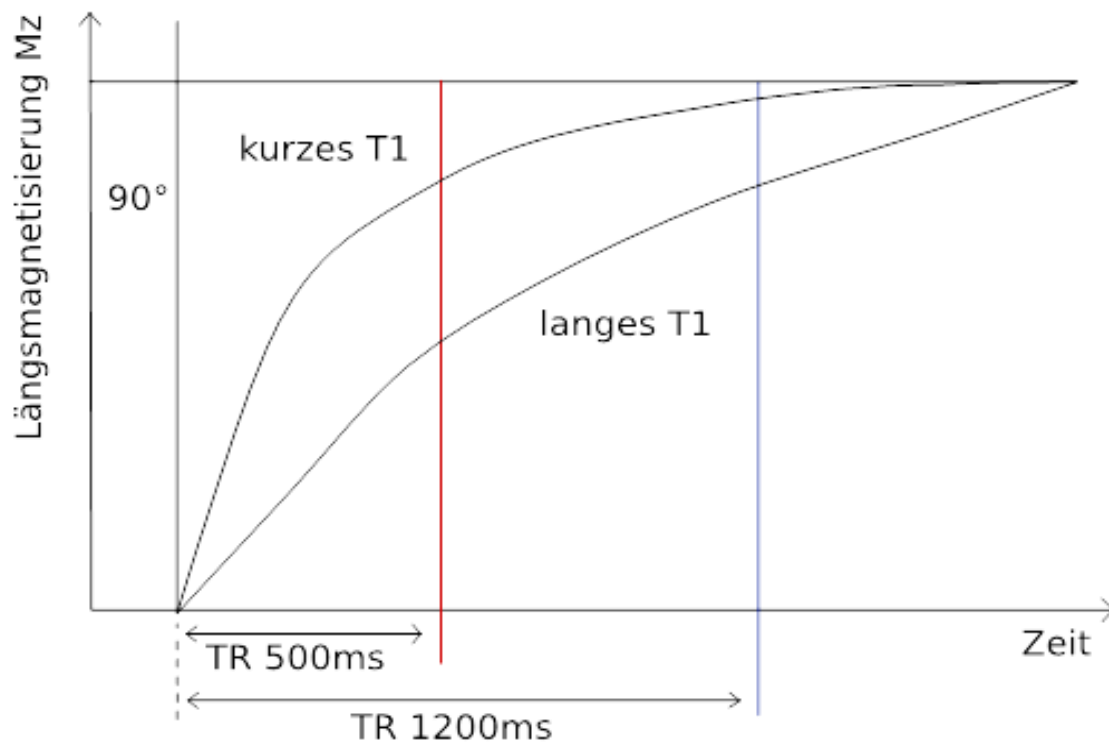


Abb. 2: Grafische Darstellung des Einflusses der Repetitionszeit (TR) auf den Bildkontrast. Gewebe mit kurzer T1-Zeit weisen bei starker T1-Gewichtung (kurze TR) eine stärkere Längsmagnetisierung auf und bedingen ein stärkeres Signal als Gewebe mit langer T1-Zeit. (vgl. Weißhaupt, 2014c)

In den T1-gewichteten Bildern scheinen Strukturen mit langer T1-Zeit hypointens, das heißt signalarm, da die Längsmagnetisierung M_z dieser Strukturen bei einer in dieser Gewichtung kurzen TR noch nicht wiederhergestellt ist. In T1-gewichteten Bildern können Gewebe anhand ihrer Signalintensitäten in grau-weiß Stufen unterschieden werden. Hier gilt: Gewebe mit kurzem T1 erscheinen auf T1-gewichteten Bildern hell, weil sie sich rascher erholen und deshalb mehr Signal geben; Gewebe mit langem T1 erscheinen auf T1-gewichteten Bildern dunkel, weil sie langsamer relaxieren und deshalb weniger Signal geben (Weishaupt, 2014c). Dementsprechend erscheinen graue Hirnsubstanz, Liquor oder auch pathologische Veränderungen im Gehirn mit erhöhtem Wassergehalt, wie perifokale Ödeme auf T1-gewichteten Bildern, dunkel (siehe Abb. 3).

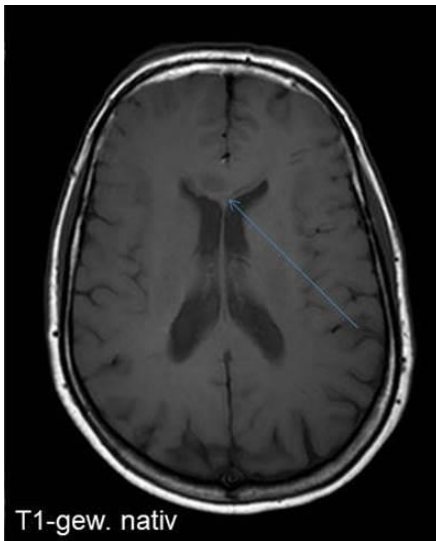


Abb. 3: Native T1-gewichtete axiale Aufnahme des Gehirns. Liquor, graue Hirnsubstanz und Tumor (Pfeil) erscheinen dunkel. Weiße Hirnsubstanz erscheint hell.

2.2.2.2 Quantitative Messung der T1-Relaxationszeit (T1-Zeit)

Mit Hilfe der quantitativen MRT lässt sich die T1-Zeit eines Gewebes direkt messen. Die Signalintensität eines Voxels entspricht dabei einer Zeit in ms und ist nicht, wie in der T1-gewichteten Messung, proportional zu einer induzierten Spannung. Die voxelweise berechneten T1-Zeiten lassen sich anschließend in einer map visualisieren (siehe Abb. 4).

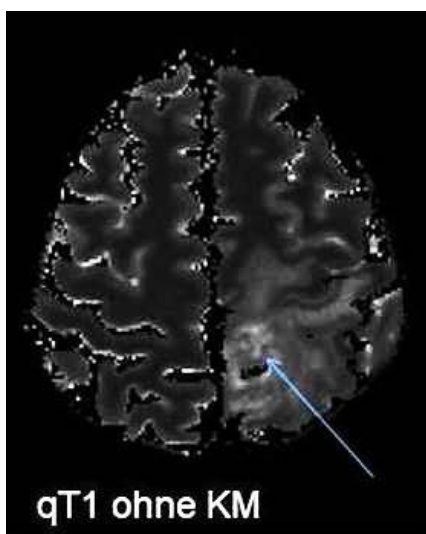


Abb. 4: Quantitative T1-map ohne Kontrastmittel, axiale Aufnahme des Gehirns. Graue Hirnsubstanz, Tumor (Pfeil) und Ödem erscheinen hell. Weiße Hirnsubstanz erscheint dunkel.

Der Bildkontrast basiert bei diesen quantitativ berechneten maps folglich aus den unterschiedlichen T1-Zeiten der einzelnen Voxel. Auf diese Weise lassen sich verschiedene Gewebe oder auch pathologisch veränderte Gewebe anhand ihrer spezifischen T1-Zeit charakterisieren. Für die Signalintensitäten in T1-maps gilt: Gewebe mit kurzer T1-Zeit werden dunkel dargestellt; Gewebe mit langer T1-Zeit werden auf T1-maps hell dargestellt. (vgl. Gowland und Stevenson, 2003).

Verglichen mit T1-gewichteten Bildern resultiert also der inverse Bildeindruck: Graue Hirnsubstanz, Liquor oder auch pathologische Veränderungen im Gehirn mit erhöhtem Wassergehalt, z.B. wie perifokale Ödeme erscheinen auf der T1-map hell.

Während das Signal in T1-gewichteten Sequenzen zwar hauptsächlich von der T1-Relaxationszeit beeinflusst wird, spielen auch andere Effekte eine nicht unwesentliche Rolle: dies sind vor allem die Protonendichte, die T2- und T2*-Relaxationszeiten und Inhomogenitäten des statischen und des B1-Magnetfeldes (Elster, 1988; Yokoo et al., 2010). Demgegenüber ist die Messung der T1-Zeit mittels quantitativer MRT nicht durch andere Relaxationszeiten, nicht durch die Protonendichte und zumindest nicht wesentlich von Feldinhomogenitäten beeinflusst. Zudem werden quantitative Werte in ms gemessen, während die Signalintensitäten in gewichteten Bildern auch von den Bildverarbeitungsprogrammen abhängen.

Die T1-Zeit entspricht einer biophysikalischen Konstante. Die gemessenen T1-Zeiten können deshalb zwischen verschiedenen MR-Geräten, zwischen verschiedenen Probanden und innerhalb longitudinaler Studien direkt miteinander verglichen werden. Insofern können die T1-Zeiten auch als Marker zur Verlaufs- und Therapiekontrolle in klinischen Studien herangezogen werden. (vgl. Gowland und Stevenson, 2003)

Es gibt zwei verschiedene Methoden, die T1-Zeit zu quantifizieren: die Flip angle Methode und die Methode, die Inversionsimpulse nutzt (Gowland und Stevenson, 2003; Deoni et al., 2004).

Zur Berechnung der T1-Zeit wurde in dieser Arbeit eine Inversion-Recovery-Sequenz verwendet. Hierbei wird die Längsmagnetisierung M_z durch einen 180° Impuls invertiert. Im Anschluss stellt sich die Längsmagnetisierung M_z nach der Zeitkonstanten T1 wieder

her. Nach der Inversionszeit (TI) wird ein 90° Impuls hinzugefügt, welcher die momentane Längsmagnetisierung M_z in die transversale Ebene lenkt. Dies induziert in der Empfangsspule eine Spannung. Dieser Vorgang wird - gegen die Zeit aufgetragen - *free induction decay* (FID) genannt. Die Amplitude des in der Spule induzierten Signals ist abhängig davon, wie stark sich die Längsmagnetisierung in der Periode TI wiederhergestellt hat. Dieser Vorgang wird nun für 5 verschiedene TI wiederholt. Anhand der 5 Werte kann eine *recovery curve* erstellt werden, die eine Abschätzung der T1-Zeit mittels folgender Gleichung erlaubt (Gleichung 2). (vgl. Gowland und Stevenson, 2003)

$$S(TI) = S_0(1 - 2e^{-TI/T_1})$$

Gl. 2: $S(TI)$ = Signal nach Inversionszeit, welches proportional zur Längsmagnetisierung M_z ist; S_0 = Signal nach Rückkehr der Längsmagnetisierung in den Gleichgewichtszustand (M_0); T_1 = Zeit bis System in Gleichgewichtszustand nach 90° Hochfrequenzimpuls zurückkehrt (M_z entspricht wieder M_0); TI = Inversionszeit.

2.2.3 Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verkürzt die T1-Zeit

In der klinischen Tumordiagnostik wird neben den nativen Sequenzen Kontrastmittel eingesetzt (DGN, 2015). Dadurch können Informationen zur Integrität der Blut-Hirn-Schranke gewonnen werden. Die Signalanhebung entsteht, wenn Gadolinium-Moleküle durch eine defekte Blut-Hirn-Schranke in das Hirngewebe übertreten können. Hierdurch wird die T1-Zeit des entsprechenden perivaskulären Gewebes verkürzt (Fröhlich, 2014). In den T1-gewichteten Bildern entsteht hierdurch eine Signalzunahme, in den qT1 maps sind diese Areale entsprechend dunkler.

Physikalisch liegt dem Signalanstieg durch T1-Zeit-Verkürzung eine beschleunigte Energieabgabe an das umliegende Gewebe (Spin-Gitter-Wechselwirkung) zugrunde. Das paramagnetische Gadolinium mit 7 ungepaarten Elektronenspins wirkt wie ein Katalysator: Aufgrund der Wechselwirkung zwischen den Protonen der Wasserstoffkerne im Gewebe und den ungepaarten Elektronenspins des Kontrastmittels erholen sich die Spins schneller. Durch diese beschleunigte Energieabgabe wird der

stabile Ausgangszustand der Längsmagnetisierung M_z schneller erreicht. Folglich sind die T1-Zeiten in Geweben, die Kontrastmittel aufnehmen, verkürzt und das Signal verstärkt. (vgl. Fröhlich, 2014)

2.2.4 Vorteile der quantitativen MRT

T1- (nativ und mit Kontrastmittel) und T2-gewichtete Bilder sind Standard in der diagnostischen Bildgebung. Die Verwendung quantitativer Datensätze, wie die Berechnung von T1-maps, ist für die zerebrale Bildgebung im Gegensatz zur kardialen Bildgebung in der Klinik eher unbekannt (Peshock et al., 1996). In der konventionellen Bildgebung wird die Signalsensitivität überwiegend über die Wahl der Pulssequenz oder die Variation der Acquisitionsparameter (z.B.: Repetitionszeit, Echozeit, Inversionszeit) bestimmt (Weißhaupt, 2014c). Der Bildkontrast ist bei diesen Aufnahmen abhängig von einer Vielzahl von Faktoren wie Magnetfeldstärke Protonendichte, T2, T2* und technischen Faktoren wie der Geometrie der Empfangsspule, dem Empfangsverstärker und Software (Elster, 1988; Yokoo et al., 2010). Diese inkonsistente Mischung aus Signalquellen erschwert die Interpretation der Bildkontraste und einen direkten Vergleich der Signalintensitäten zwischen Patienten, Zeitpunkten (TP) und verschiedenen Geräten. Die direkte Berechnung der Protonendichte oder Relaxationszeiten mittels quantitativer MRT vereinfacht demnach die Vergleichbarkeit von Bildern. Zudem erleichtert die Berechnung von T1- maps eine Gewebecharakterisierung. Da die Relaxationszeiten und die Protonendichte Grundlage der Signale in gewichteten Sequenzen darstellen, können aus quantitativen Daten sekundär künstlich gewichtete Bilder hergestellt werden. Darüber hinaus werden beobachtete Signalveränderungen in Verbindung mit Informationen, die aus Histochemie oder Histologie gewonnen werden, eindeutiger nachvollziehbar (Deoni et al., 2010). Die Berechnung von quantitativen maps ermöglicht nachträglich zudem die Erstellung von Differenz- oder Subtraktionsmaps. Solche Karten messen z.B. T1-Zeit-Verkürzungen oder T1-Zeit-Verlängerungen und liefern auf diese Weise zusätzliche Informationen aus mehreren Messzeitpunkten.

2.3 Blut-Hirn-Schranke des Zentralen Nervensystems

2.3.1 Aufbau der Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke trennt den extrazellulären Raum des Zentralen Nervensystems (ZNS) vom blutgefüllten intravasalen Raum der Gefäße. Ihre Aufgabe besteht u.a. darin die Hämostase des empfindlichen Milieus des ZNS zu schützen und die Transportvorgänge zwischen Blut und ZNS zu regulieren. Hydrophile Moleküle können nicht übertreten. Ebenso können Botenstoffe, Medikamente und gadoliniumhaltiges Kontrastmittel die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Anatomisch sind an der Ausbildung der Blut-Hirn-Schranke das Kapillarendothel, Perizyten, die Gliagrenzmembran aus Astrozytenausläufern und die Basallamina beteiligt. Wichtigste Trennschicht ist das kontinuierliche nicht-fenestrierte Kapillarendothel, das durch Tight Junctions abgedichtet wird und die parazelluläre oder transzelluläre Passage von Stoffen reguliert. (vgl. Lüllmann-Rauch, 2009)

2.3.2 Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke bei zerebralen Erkrankungen insbesondere bei Glioblastom und deren Auswirkung auf die Bildgebung

Die Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke hat bei vielen neurologischen Erkrankungen eine zentrale pathophysiologische Bedeutung. Das Wachstum von Tumoren, wie dem Glioblastom, setzt bei einem Überschreiten von einigen Millimetern die Aktivierung der Angiogenese voraus (Roessner und Müller-Hermelink, 2008). Der Tumorprogress ist folglich mit der Neoangiogenese assoziiert (Visted et al., 2003). Dabei hat die Neoangiogenese direkten Einfluss auf die Hirngefäßarchitektur und erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (Visted et al., 2003). Neu gebildete Gefäße sind stärker gewunden als normale Hirngefäße, weisen eine veränderte Basallamina auf und exprimieren weniger Tight Junctions (Papadopoulos et al., 2001; Wolburg et al., 2003). Insbesondere die Funktion der Tight Junctions ist wichtig für die Integrität der Blut-Hirn-Schranke. Die Expression von Occludin, einem Bestandteil der Tight Junctions, korreliert negativ mit dem Malignitätsgrad der Hirntumore und der Anreicherung von Kontrastmittel im Hirngewebe (Papadopoulos et al., 2001). In der Neoangiogenese ist der „Vascular Endothelial Growth Faktor“ (VEGF) einer der wichtigsten proangiogenen

Faktoren. Auch beim Glioblastom ist VEGF stark exprimiert und reguliert die Neoangiogenese (Jain et al., 2007). Darüber hinaus erhöht VEGF selbst durch Induktion der Endozytose von Endothelzelladhäsionsproteinen die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (Gavard et al., 2006). Zusammenfassend führen die Prozesse bei ausgeprägter Neoangiogenese, wie sie bei Wachstum von Hirntumoren auftreten, zu einer Veränderung in der Struktur und einer Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (Weiss et al., 2009).

Diese Veränderungen, die in Tumoren mit Gefäßlecks oder größeren Durchbrechungen der Blut-Hirn-Schranke einhergehen können, werden in der Bildgebung ausgenutzt. Die Störung der Blut-Hirn-Schranke führt beim Glioblastom zu einem Gefäßaustritt und der Anreicherung von Kontrastmittel im Hirnparenchym oder Tumorgewebe. Dies führt in einer T1-gewichteten Sequenz zu einem Anstieg der Signalintensität (Fröhlich, 2014). Durch den verstärkten Kontrast können Schrankenstörungen und kontrastmittelaufnehmende Tumoren dargestellt werden. Zudem kann mithilfe der Subtraktion von T1-gewichteten Bildern vor Kontrastmittel von T1-gewichteten Bildern nach Kontrastmittel durch die Hintergrundunterdrückung die Kontrastmittelanreicherung visuell sensibler detektiert werden (Bedekar et al., 2011). Solche Subtraktionskarten erlauben nach rechnerischer Entfernung von Artefakten, also nach aufwendiger Nachverarbeitung, eine bessere Vorhersage für das Progression Free Survival (PFS) - sowie das Overall Survival (OS) (Ellingson et al., 2014).

2.4 Glioblastom

2.4.1 Epidemiologie

Das Glioblastom ist der häufigste bösartige primäre Hirntumor und zählt zu den hochmalignen Tumoren. Es gehört zur Gruppe der infiltrierenden Gliome und ist ihr bösartigster Vertreter mit dem WHO Grad IV (Hoshida und Jandial, 2016).

Aus dem von Ostrom et al. (2017) veröffentlichten CBTRUS Statistical Report für primäre Hirntumoren sowie anderen Tumoren des ZNS aus den USA ging hervor, dass das Glioblastom einen Anteil von 15,8 % an allen primären Hirntumoren und Tumoren

des ZNS ausmacht. Damit war es nach den gutartigen Meningeomen (36,3 %) und den gutartigen hypophysären Tumoren (16,2 %) der dritthäufigste Tumor des ZNS. Das Glioblastom war der häufigste maligne Tumor des ZNS (47,1 %) und der häufigste Tumor unter den Gliomen (56,1 %). Die Inzidenzrate des Glioblastoms stieg mit dem Alter und war zwischen dem 75. und 84. Lebensjahr am höchsten. Das Auftreten im Kindes- und Jugendalter war insgesamt selten. Unter den 0-19-Jährigen machte das Glioblastom nur 3 % aller Tumoren des ZNS aus. Männer erkrankten 1,58-mal häufiger als Frauen. In der weißen Bevölkerung trat das Glioblastom 1,98-mal häufiger auf als in der schwarzen Bevölkerung. Die Prognose der Erkrankung nach Diagnosestellung war insgesamt schlecht. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 39,7 %, nach fünf Jahren sank sie auf 5,5 %. Im Vergleich stiegen damit die Überlebensraten geringfügig gegenüber 2012: 35,7 % nach einem Jahr und 4,7 % nach fünf Jahren (Dolecek et al., 2012).

Unter Standardtherapie beträgt das PFS, welches mit einer guten Lebensqualität assoziiert ist, etwa 6,9 Monate, während das OS im Mittel 14,6 Monate aufweist (Stupp et al., 2005).

2.4.2 Ätiologie und Pathologie

Das Glioblastom besteht aus neoplastischen Gliazellen. Das Glioblastom hat ein infiltrierendes Wachstum, wodurch es letztlich unheilbar ist. Allgemein werden die Gliome nach der vorherrschenden Differenzierung der Tumorzellen im Vergleich zu den gesunden Gliazellen eingeteilt. Histologisch ist das Glioblastom in sich und auch im Vergleich zu anderen Glioblastomen sehr vielgestaltig, daher rührt der Name *Glioblastoma multiforme*. Nicht selten sind noch Differenzierungen der Astroglia, z. B. durch den Nachweis von Gliafaserprotein, vorhanden (Feiden 2008). Die WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems macht eine Einteilung in vier Grade mit zunehmender Malignität von WHO Grad II-IV. Das Glioblastom entspricht dem WHO Grad IV, während Grad I gutartig ist (Hoshida und Jandial 2016). Glioblastome weisen Nekrosen, mikrovaskuläre Gefäßproliferationen, eine erhöhte Zelldichte in nicht nekrotischen Arealen sowie Zellen mit verschobenem Kern- zu Plasmaverhältnis und erhöhter Mitoserate auf (Louis et al., 2007). Häufigste Lokalisation des Glioblastoms ist das Großhirn mit einer Bevorzugung im Frontal- oder

Temporallappen, während das Auftreten im Kleinhirn, Hirnstamm oder Rückenmark seltener ist (Ostrom et al., 2017). Häufiger ist ein Wachstum über den Balken in die kontralaterale Hemisphäre zu beobachten (Feiden, 2008).

Pathogenetisch werden primäre von sekundären Glioblastomen unterschieden, wobei primäre Glioblastome wesentlich häufiger sind (Oghaki et al., 2005). Als primär (de novo) werden Tumoren bezeichnet, die bei bioptischer Diagnosestellung klinisch und histopathologisch keine Anzeichen für weniger bösartige Vorläuferläsionen aufweisen. Sekundäre Glioblastome, die häufiger bei jungen Patienten auftreten, entwickelten sich hingegen aus einem weniger bösartigen Vorläufertumor (Oghaki et al., 2005).

Intensiv wird an den molekulargenetischen Ursachen für die Entartung der gesunden Vorläuferzellen geforscht. Hier ergeben sich rasch immer neue Erkenntnisse, wie Gendefekte und gestörte Signalwege zur Tumorentstehung beitragen. Häufig beobachtete Gendefekte bei Erkrankten sind u.a. der Verlust der Heterozygotie bestimmter Genabschnitte (engl.: loss of heterozygosity), EGFR-Amplifikationen, p16-Deletionen, PTEN-Mutationen oder TP53-Mutationen (Oghaki et al., 2004).

2.4.3 Klinik

Klinisch präsentiert sich das Glioblastom vielgestaltig. Entscheidend für die Art und das Ausmaß der Symptome sind vor allem die Lokalisation und Größe des Tumors. So treten initial häufig ungewohnte, andauernde Kopfschmerzen auf. Nicht selten führt ein symptomatischer Krampfanfall zur Diagnosestellung (Feiden, 2008). Ebenso können fokale neurologische Ausfälle wie Lähmungen, Aphasien oder Sensibilitätsstörungen auftreten. Als Zeichen eines allerdings selten auftretenden erhöhten Hirndrucks kann es zum akuten Auftreten von Stauungspapillen, Übelkeit, Erbrechen und Vigilanzstörungen kommen. Häufig sind es Wesensveränderungen, die Angehörige dazu bewegt den Patienten vorzustellen. Mit dem Karnofsky Performance Status (KPS) wird der funktionelle Status des Patienten bestimmt (Karnofsky und Burchenal, 1949). Dabei handelt es sich um eine Skala anhand der der Zustand des Patienten hinsichtlich Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung in elf Stufen in jeweils 10%-Schritten

(0-100%) beurteilt werden kann. Der Score kann dann im zeitlichen Verlauf als objektiver Parameter zur Lebensqualität des Patienten herangezogen werden.

2.4.4 Diagnostik

Die ausführliche klinische Untersuchung ist unter anderem zur Dokumentation des neurologischen Status vor Operation und Therapiebeginn wichtig. Dadurch wird die Beurteilung später auftretender Symptome unter Therapie oder bei Tumorprogress leichter. Am Ende der klinischen Untersuchung sollte stets der KPS bestimmt werden. Eine Liquorpunktion kann wichtige differentialdiagnostische Hinweise auf das Vorliegen eines entzündlichen Geschehens, eines Keimzelltumors, eines primären zerebralen Lymphoms mit meningealer Beteiligung oder ZNS-Metastasen eines systemischen Tumors liefern. (vgl. DGN, 2014)

Für den Nachweis eines Glioms sind insgesamt jedoch die bildgebenden Verfahren von größter Bedeutung. Methode der ersten Wahl zur Beurteilung von Hirntumoren ist die MRT (DGN, 2015). Ein Screening, wie es z.B. bei Mammakarzinomen routinemäßig durchgeführt wird, hat keine Bedeutung (DGN, 2014). Grund dafür sind die eher niedrigen Inzidenzraten und die Möglichkeit der kurzfristigen Neubildung eines Glioblastoms innerhalb von Wochen (DGN, 2014).

Ziel der Diagnosestellung ist die Größe und Lokalisation des Tumors zu bestimmen, sowie seine Beziehungen zu Liquorräumen, Venen, Arterien und wichtigen funktionellen Arealen des Gehirns darzustellen. Dazu sollte jede MRT mindestens eine T1-gewichtete Sequenz vor und nach Kontrastmittel, eine T2-gewichtete Sequenz sowie eine Protonendichte- oder FLAIR-Sequenz aufweisen (siehe Abb. 5). In der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittel können Tumoren mit Blut-Hirn-Schrankenstörungen oder starker Vaskularisation, sowie weitere schrankengestörte Areale detektiert werden. Eine wichtige unerwünschte Nebenwirkung bei der Verwendung von Kontrastmittel ist die nephrogene systemische Fibrose, über die immer aufgeklärt werden muss. Bei potenziell, sowie nachweislich eingeschränkter Nierenfunktion, sind das Kreatinin und falls dieses vom Referenzwert abweichend ist, die glomeruläre Filtrationsrate zu bestimmen. (vgl. DGN, 2015)

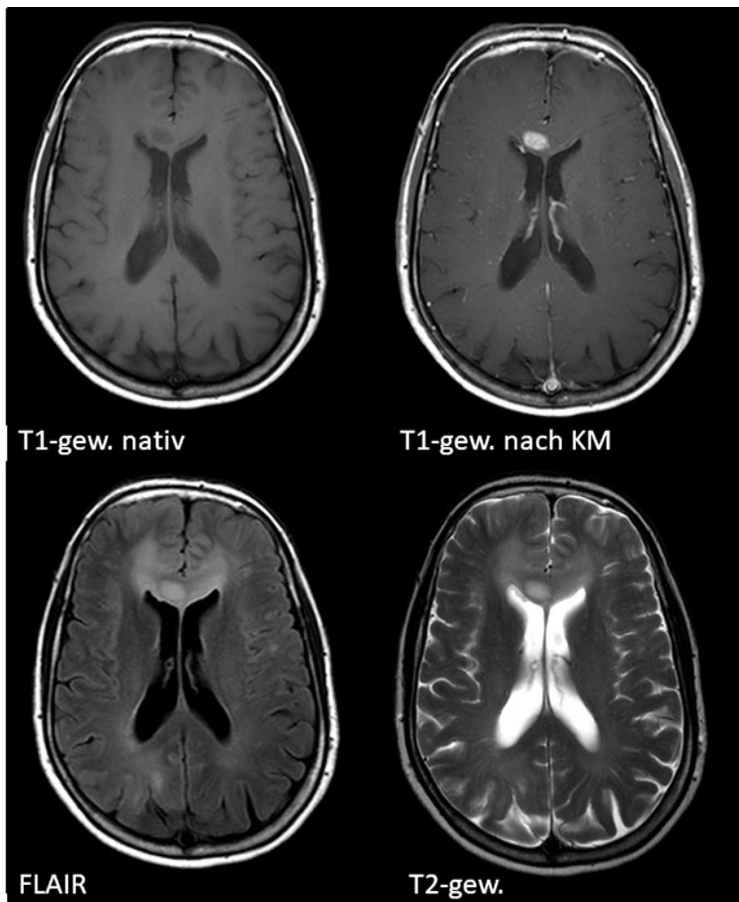


Abb. 5: Axiale MRT-Schnittbilder in T1-Gewichtung vor und nach Kontrastmittelgabe (oben), FLAIR und T2-Gewichtung (unten). Zur Darstellung kommt ein Tumor vor Operation im rechten Frontallappen auf Höhe des Forceps frontalis.

Notfälle, ein instabiler Zustand des Patienten oder die Unverfügbarkeit eines MRT stellen eine Indikation zur Computertomographie (CT) dar. Ebenso ist die CT bei Kontraindikation zur MRT (u.a. Herzschrittmacher, elektromagnetische Implantate wie Cochlea-Implantate, ferromagnetische Fremdkörper) indiziert. Zu berücksichtigen ist insbesondere bei jüngeren Patienten oder häufigeren Untersuchungen die mit der CT verbundene Strahlenbelastung. (vgl. DGN, 2015)

Grundsätzlich sollten die Untersuchungen mittels MRT vor und nach Operation bzw. Biopsie sowie im Therapieverlauf am selben Gerät stattfinden und identische Sequenzen und Schichtdicken enthalten, um vergleichbare Bilder zu produzieren. Sofern verschiedene Tomographen zum Einsatz kommen, kann insbesondere bei in

Europa fehlender Standardisierung der verwendeten Sequenzen und Schichtdicken die korrekte Auswertung der Bilder erschwert sein. Bei Verdacht auf eine Liquoraussaat kann eine spinale MRT indiziert sein. (vgl. DGN, 2015)

Eine frühe postoperative Bildgebung ist der Grundstein für das weitere Therapiemonitoring, da sie die Bestimmung eines möglichen Resttumors erlaubt. Strittig ist hier der ideale Zeitpunkt der Bildgebung, da es postoperativ durch Reparaturmechanismen zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke kommen kann, die dann bei Kontrastmittelaufnahme wie ein Resttumor oder als Entzündung imponieren können (Lescher et al., 2014; DGN, 2015). Die DGN-Leitlinie folgt hier dem Vorschlag von Forsting et al. (1993), die postoperative MRT deshalb innerhalb der ersten 72h Stunden durchzuführen. Forsting et al. (1993) konnten in den ersten 72 Stunden nach der Operation keine unspezifischen kontrastmittelaufnehmenden Läsion feststellen. Forsyth et al. (1997) schlugen hingegen eine postoperative MRT am dritten bis fünften Tag nach der Operation vor, weil dann Resttumor besonders gut gegenüber Methämoglobin und den postoperativen Schrankenstörungen abzugrenzen sei. Die postoperative Untersuchung sollte neben den Standardsequenzen um eine Diffusionssequenz ergänzt werden, um mögliche operationsbedingte Zirkulationsstörungen festzustellen. Diese können nicht selten neurologische Symptome verursachen, die fälschlicherweise einer Pathologie des Tumors zugesprochen werden könnten (DGN, 2015). Nach EANO-Guideline ist für die Verlaufsuntersuchungen ein Untersuchungsintervall von drei Monaten einzuhalten (Weller et al., 2014).

2.4.5 Therapie

2.4.5.1 Standardtherapie

Die Standardtherapie des Glioblastoms besteht aus den drei Modalitäten Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie. Primär wird der Tumor chirurgisch angegangen. Dabei wird eine vollständige Resektion des Tumors angestrebt, in dem alle in der T1-gewichteten Sequenz kontrastmittelanreichernden Tumoranteile entfernt werden. Es wurde gezeigt, dass die makroskopische Komplettresektion mit einer Verlängerung der

Überlebenszeit einhergeht (Stummer et al., 2008). Aufgrund der biologischen Eigenschaft des Glioblastoms weite Teile des Hirnparenchyms zu infiltrieren, ist eine R0 Resektion im Grunde jedoch nicht möglich (Weller et al., 2014). Demzufolge ist das oberste Therapieziel die Symptomkontrolle – also das Auftreten neuer Symptome oder die Progredienz bestehender Defizite zu verhindern. Bei Kontraindikationen für eine Operation sollte alternativ biopsiert werden. In einer kleinen Studie an alten Patienten wurde gezeigt, dass die Resektion mit einem medianen Überleben von 171 Tagen der Biopsie mit einem medianen Überleben von 85 Tagen überlegen ist (Vuorinen et al., 2003). Durch das operative Vorgehen wird die Tumormasse reduziert und der Hirndruck verringert, sodass der raumfordernde Effekt des Tumors teilweise oder vollständig aufgehoben wird. Die Symptomatik ist folglich in der Regel verbessert. Neben dem therapeutischen Effekt der Tumorentfernung bzw. Tumorverkleinerung haben beide Methoden eine immense Bedeutung für die Diagnostik, da sie anschließend eine Klassifizierung und Graduierung anhand des entnommenen Gewebes durch den Pathologen ermöglichen.

An die primäre Resektion/Biopsie schließt sich stets eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie an. Mit der adjuvanten Radiochemotherapie werden u.a. Mikrometastasen, die mittels der präoperativen Bildgebung oder mit bloßem Auge während einer Operation unentdeckt bleiben, angegriffen. Es wurde gezeigt, dass das mediane Überleben mit 14,6 Monaten bei kombinierter Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie mit einem medianen Überleben von 10,4 Monaten überlegen ist. Ebenso war die 2-Jahres-Überlebensrate mit 26,5% bei Radiochemotherapie gegenüber 10,4% bei Radiotherapie erhöht. (vgl. Stupp et al., 2005)

Diese heute als Standard durchgeführte Radiochemotherapie verläuft nach einem festen Schema (Hart et al., 2013). Nach der Resektion/Biopsie beginnt die fokale Bestrahlung mit 30x2 Gy (Gesamtdosis 60G) über sechs Wochen, wobei die Bestrahlung jeweils am ersten bis fünften Tag der Woche erfolgt (Stupp et al., 2005; Hart et al., 2013). Durch die Bestrahlung allein kann eine mediane Verlängerung der Überlebenszeit von ca. sechs Monaten erreicht werden (Malmstrom et al., 2012).

Chemotherapeutisch erhalten die Patienten das Zytostatikum Temozolomid. Temozolomid gehört zu den alkylierenden Substanzen und entfacht seine

antineoplastische Wirkung durch die Methylierung von DNA-Basen in der Promotorregion von Genen, die daraufhin nicht mehr exprimiert werden können. Temozolomid wird dabei in insgesamt sieben Zyklen verabreicht. Der erste Zyklus erfolgt zeitgleich zur Bestrahlung über sechs Wochen und die Patienten erhalten jeweils 75 mg/m²/Tag Temozolomid am ersten bis siebten Tag einer Woche. Nach einer vierwöchigen Therapiepause folgen im Abstand von 28 Tagen bis zu sechs Zyklen Temozolomid als Monotherapie. Jeweils am ersten bis fünften Tag eines Zyklus findet die Chemotherapie statt. Dabei erhalten die Patienten im ersten Zyklus der Temozolomid Monotherapie 150 mg/m²/Tag und in den darauffolgenden Zyklen jeweils 200 mg/m²/Tag (vgl. Stupp et al., 2005).

Hegi et al. (2005) zeigten, dass insbesondere Patienten mit einer epigenetischen Methylierung des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) -Gens von der Chemotherapie profitierten und ein längeres medianes Überleben aufwiesen als die Vergleichsgruppe, die nur eine Bestrahlung erhielt. Vor diesem Hintergrund gilt der MGMT-Methylierungsstatus als prädiktiver Marker für ein gutes Ansprechen auf die Therapie (DGN, 2014).

2.4.5.2 Alternative Therapieansätze

Die Entwicklung neuer Therapiekonzepte für Patienten mit Glioblastom ist ein großes Forschungsfeld. Exemplarisch sollen hier einige wichtige Therapieansätze genannt werden. Eine detaillierte Auflistung würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Seit Einführung der oben dargestellten adjuvanten Radiochemotherapie 2005 verloren die ehemals häufig eingesetzten Nitroseharnstoffe an Bedeutung (DGN, 2014). Die Kombination von Nitroseharnstoffen mit Temozolomid und Bestrahlung in der Primärtherapie zeigte eine verlängerte mediane Überlebenszeit (22,6 Monate) und eine erhöhte 2-Jahres-Überlebensrate (44,7%) (Herrlinger et al., 2006).

Zwei Phase-3 Studien (AVAGlio, RTOG 0825) untersuchten den Effekt der Hinzunahme von Bevacizumab zur Radiochemotherapie in der Primärtherapie. Beide Studien zeigten ein verlängertes progressionsfreies Überleben ohne das Gesamtüberleben signifikant zu erhöhen (Chinot et al., 2014; Gilbert et al., 2014).

Neben der Kombination verschiedener Chemotherapeutika wurden intensiv auch andere

Proteine wie z.B. Tyrosinkinaserzeptoren als Target für Chemotherapeutika erforscht (Mellinghoff et al., 2005). Letztendlich wurde jedoch seit Einführung der kombinierten Radiochemotherapie 2005 in keiner Veröffentlichung eine durchgreifende Verbesserung in der Therapie des Glioblastoms dokumentiert (Stupp et al., 2005; Chinot et al., 2014).

2.4.5.3 Schwierigkeiten in der Diagnostik während der Therapie

2.4.5.3.1 Unterscheidung von Progress und Pseudoprogess

Unter der Standardtherapie sind regelmäßige MRT-Untersuchungen im Abstand von drei Monaten indiziert (Weller et al., 2014). Durch die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung kann einerseits eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme im residuellen Tumor resultieren oder aber das Auftreten tumorähnlicher Läsionen verursacht werden (Thust et al., 2018). Solche kontrastmittelanreichernden tumorähnlichen Läsionen werden bei malignen Gliomen häufig innerhalb der ersten drei Monate nach Beendigung der Strahlentherapie beschrieben, wobei diese keinen echten Tumorprogress darstellen, sondern therapieassoziiert sind (De Wit et al., 2004). Da diese Läsionen einen realen Progress nachahmen, werden sie Pseudoprogess genannt. Ein Pseudoprogess kann klinisch asymptomatisch bleiben oder mit Symptomen wie z.B. Kopfschmerzen, Erbrechen oder Benommenheit einhergehen.

Radiologisch wird unter einem Pseudoprogess eine nach der Bestrahlung neu auftretende oder wachsende kontrastmittelanreichernde Läsion verstanden, die sich in Abwesenheit von echtem Tumorprogress ohne Änderung der Therapie wieder verkleinert oder stabilisiert (Wen et al., 2010). Klinisch fehlt bislang eine eindeutige Definition (Thust et al., 2018).

Unter Standardtherapie lässt sich in etwa 10-30 % der Fälle in der ersten MRT nach Bestrahlung ein Pseudoprogess nachweisen (Brandes et al., 2008; Taal et al., 2008; Radbruch et al., 2015). Daneben sind Fälle beschrieben, bei denen drei Monate nach Beendigung der Bestrahlung ein „später“ Pseudoprogess auftrat (Kebir et al., 2016).

Die Genese des Pseudoprogesses ist bislang unklar. Wahrscheinlich handelt es sich um eine ausgeprägte Reaktion des Gewebes, die mit einer inflammatorischen

Komponente, Ödem und abnormaler Gefäßpermeabilität einhergeht (Brandsma et al., 2008). In der MRT imponiert der Pseudoprogess variabel: Nicht anreichernde Hyperintensitäten in T2-gewichteten Bildern, ausgeprägte Ödeme oder neue bzw. wachsende kontrastmittelanreichernden Läsionen werden beschrieben (Kumar et al., 2000).

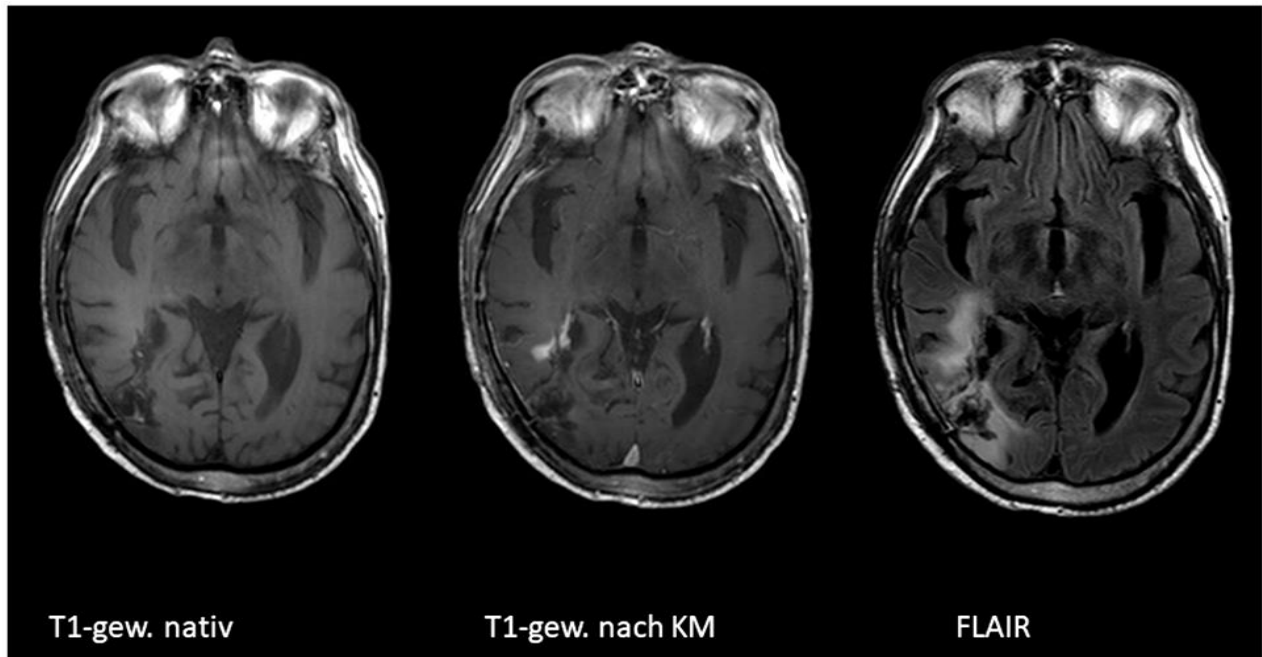


Abb. 6: Pseudoprogess. Axiale MRT-Schnittbilder in T1-Gewichtung vor und nach Kontrastmittel und FLAIR. Zur Darstellung kommt eine kontrastmittelanreichernde Läsion lateral des Cornu occipitale des rechten Seitenventrikels, welche im weiteren Therapiemonitoring als Pseudoprogess gewertet wurde.

Mittels der herkömmlichen MRT-Sequenzen lässt sich ein echter Progress von einem Pseudoprogess nicht unterscheiden (Knudsen-Baas et al., 2013). Dies stellt Radiologen und behandelnde Ärzte vor eine große Herausforderung, da neu aufgetretene Läsionen - insbesondere vier bis zwölf Wochen nach Bestrahlung - nicht sicher einer Entität zugeordnet werden können. Daraus resultieren Schwierigkeiten in der Therapie. Im Falle eines Pseudoprogesses ist eine Fortführung der Therapie mit Temozolomid indiziert (Brandsma et al., 2008; Thust et al., 2018). Asymptomatische Patienten sollten innerhalb dieser Zeit nicht in Studien oder Therapien für eine Rezidivtherapie

eingeschossen werden. Bei symptomatischen Patienten sind Kortikosteroide oder ein operatives Vorgehen zu erwägen (Thust et al., 2018). Im Falle eines realen Progresses ist ein Abbruch der Temozolomidtherapie indiziert (Brandsma et al., 2008). Eine Fehldiagnose birgt demnach die Gefahr eine effektive Therapie abzurechnen oder eine unwirksame Therapie fortzuführen. Zwölf Wochen nach Beendigung der Bestrahlung ist bei Fortbestehen bzw. Vergrößerung der suspekten Läsionen oder einer klinischen Verschlechterung eher von einem realen Progress auszugehen, sodass auch hier eine Re-Operation zu erwägen ist (Brandsma et al., 2008).

Die sichere Unterscheidung beider Entitäten gelingt bislang nur mittels Biopsie und histologischer Analyse. Auch dabei können jedoch Schwierigkeiten auftreten. In einigen Fällen wurden in der Histologie Mischungen aus Tumorzellen und strahlengeschädigtem Gewebe beschrieben. Eine Studie zeigte, dass nur in 32 % der Fälle der Befund einer konventionellen MRT mit dem histologischen Befund übereinstimmte. (vgl. Melguizo-Gavilanes et al., 2015)

Zusätzlich wird die Differenzierung von Progress und Pseudoprogredienz durch das mögliche Auftreten einer echten Radionekrose erschwert (Thust et al., 2018). Chamberlain et al. (2007) beschrieben das häufige Auftreten von Radionekrosen bei Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach konkomitanter Radiochemotherapie aufgrund progredienter Läsionen operiert wurden.

Pseudoprogredienz und Radionekrose zählen zu den Strahlenschäden im Gehirn. Diese werden in akut, subakut und spät eingeteilt (Brandsma et al., 2008). Dabei treten subakute Strahlenschäden bis zu zwölf Wochen nach Bestrahlung auf und können sich im zeitlichen Verlauf stabilisieren oder ganz zurückbilden (Brandsma et al., 2008). Späte Strahlenschäden, wie die echte Radionekrose, treten erst nach Monaten bis Jahren auf und sind häufig progredient und irreversibel (Giglio et al., 2003, Kumar et al., 2000). Von der Prävalenz ist der Pseudoprogredienz demnach am ehesten den subakuten Strahlenschäden zuzuordnen. Grundsätzlich handelt es sich bei Pseudoprogredienz und Radionekrose auf histologischer Ebene um zwei pathophysiologische Prozesse (Thust et al., 2018). Dennoch fällt die Differenzierung teilweise schwer, da sich der bildmorphologische Aspekt ähnelt und ein Pseudoprogredienz in eine echte Radionekrose übergehen kann (Thust et al., 2018).

2.4.5.3.2 Einteilung des Krankheitsverlaufs anhand der RANO-Kriterien

Die infauste Prognose des Glioblastoms - verbunden mit einem sehr kurzen medianen Überleben - erfordert ein engmaschiges Therapiemonitoring sowie Kriterien, anhand derer sich der Krankheitsverlauf rechtzeitig objektivieren lässt. Ein Fortschreiten der Erkrankung sollte frühzeitig detektiert werden. So können neue Therapiestrategien festgelegt und unnötige Nebenwirkungen reduziert werden. Eine regelmäßige radiologische und klinisch-neurologische Evaluation erlaubt die Beurteilung des Krankheitsverlaufs. Strahleninduzierte Prozesse wie z.B. der Pseudoprogess erschweren diese Evaluation zusätzlich (Brandsma et al., 2008). Dies berücksichtigend entwickelte eine internationale Expertengruppe Kriterien. Erstmals wurden 1990 die MacDonald-Kriterien als CT-radiologische und klinische Responsekriterien publiziert, die dann auch für das MRT übernommen wurden (MacDonald et al., 1990). Diese bis 2010 gültigen Kriterien unterschieden zwischen kompletter Remission, partieller Remission, stabilem Befund und Progress. Ein Progress wurde über eine klinische Verschlechterung, eine neue kontrastmittelanreichernde Läsion oder eine $\geq 25\%$ Zunahme der gemessenen Fläche des kontrastmittelanreichernden Tumors definiert. Die 2010 veröffentlichten Kriterien der Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group (RANO) gingen dann auf das Phänomen Pseudoprogess ein und integrierten dieses in die Kriterien (Wen et al., 2010). Eine Übersicht über die RANO-Kriterien gibt Tabelle 1.

Wichtigstes Kriterium ist analog zu den Macdonald-Kriterien das Flächenmaß der kontrastmittelanreichernden Läsion, das sich berechnet aus dem größten Durchmesser der Läsion und dem dazu größten senkrechten Durchmesser. In den RANO Kriterien wird zudem zwischen messbaren und nicht messbaren Läsionen unterschieden. Für die Beurteilung, ob ein Progress vorliegt, soll als Vergleich entweder die erste MRT-Untersuchung nach Beginn der Radiochemotherapie oder die MRT-Untersuchung zum Zeitpunkt des besten Therapieansprechens gewählt werden. Radiologisch ist dies der Zeitpunkt, an dem die kontrastmittelaufnehmende Läsion am kleinsten ist. Zudem besteht ein Progress bei einer „signifikanten“ Zunahme einer T2-Läsion/FLAIR-Läsion bei gleichen oder zunehmenden Kortikosteroiddosen. Auch jede neue Läsion erfüllt die Kriterien eines Progresses. Ebenso spricht die alleinige Tumor-assoziierte Verschlechterung des klinischen Status für einen Progress. Für die radiologisch schwer

zu beurteilenden Periode innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Ende der konkomitanten Radiochemotherapie gelten gesondert definierte Kriterien. (vgl. Wen et al., 2010)

Tab. 1: RANO-Kriterien. KM = Kontrastmittel, CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, SD = stabiler Befund, PD = Progress, NA = nicht zutreffend. a = Progress liegt vor, falls dieses Kriterium erfüllt ist, b = alleinige Zunahme der Kortikosteroiddosis wird bei „PD“ nicht berücksichtigt, falls der klinische Befund sich nicht verschlechtert. (vgl. Bendszus und Platten, 2010)

RANO-Kriterien				
Kriterium	CR	PR	SD	PD
T1 KM-aufnehmende Läsion	Keine	≥50% ↓	<50% ↓u. <25% ↑	≥25% ↑a
T2/FLAIR	Stabil oder ↓	Stabil oder ↓	Stabil oder ↓	↑a
Neue Läsion	Keine	Keine	Keine	Vorhanden a
Kortikosteroide	Keine	Stabil oder ↓	Stabil oder ↓	NA b
Klinischer Status	Stabil oder ↑	Stabil oder ↑	Stabil oder ↑	↓a
Erforderliche Kriterien	Alle	Alle	Alle	Mind. 1 a

Zwar enthalten die RANO-Kriterien gegenüber den MacDonald-Kriterien einige Neuerungen. Trotzdem weisen auch die RANO-Kriterien viele Limitationen auf. Zunächst unterliegt die Anwendung der Kriterien einer starken interindividuellen Variabilität. Das Phänomen des Pseudoprogresses wird zwar beschrieben, allerdings nicht eindeutig definiert. Das Progresskriterium der „signifikanten“ T2/Flair-Veränderungen ist ungenau. Ein quantitatives Maß oder eine Anleitung dazu fehlt. Zudem beruht die Größenberechnung des kontrastmittelanreichernden Tumors auf der zweidimensionalen Ausmessung der Läsion in einer Schicht. Auf diese Weise können komplexe Tumoren mit fingerförmigen Ausläufern, großen nekrotischen oder zystischen Anteilen sowie mehrläsionale Tumoren nicht hinreichend erfasst werden. Aufgrund der Limitationen der zweidimensionalen Größenberechnung wurde folgerichtig ein Therapiemonitoring mittels genauerer volumetrischer Messmethoden gefordert (Wen et al., 2010). Trotz intensiver Forschung hat sich bis heute keine zuverlässige volumetrische Messmethode im Therapiemonitoring bei Hirntumoren etabliert

(Sorensen et al., 2001; Shah et al., 2006).

In dieser Arbeit wurde für das Monitoring unter Standardtherapie auf Basis von quantitativ berechneten maps eine volumetrische Größenberechnung des kontrastmittelanreichernden Tumors und weiterer Tumorkompartimente erprobt. Zudem wurde der Krankheitsverlauf der Patienten mittels der RANO-Kriterien, dem Goldstandard, evaluiert. Im Anschluss werden beide Messmethoden für das Therapiemonitoring verglichen.

2.4.5.4.3 Alternative bildgebende Verfahren

Um der anspruchsvollen Beurteilung des Glioblastoms unter Therapie zu begegnen, insbesondere unter Berücksichtigung des Phänomen Pseudoprogress, gibt es neben dem MRT als standardisierte diagnostische Methode weitere bildgebende Modalitäten, deren Wert für die Therapieevaluation erforscht wird. Vereinzelt werden diese Verfahren bereits in der Klinik angewendet. Zu nennen sind hier insbesondere die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die diffusionsgewichtete MRT, die MR-Spektroskopie und die MR-Perfusion (Wen et al., 2010).

Die MR-Spektroskopie misst verschiedene Zwischenprodukte von intrazerebralen Stoffwechselprozessen und zeichnet diese in einem Spektrum auf. Anhand dieser Spektren erlaubt die MR-Spektroskopie eine Charakterisierung von Gehirntumoren (Hollingworth et al., 2006). Herminghaus et al. (2003) zeigten, dass mit der MR-Spektroskopie bereits präoperativ eine relativ zuverlässige Einschätzung über den histopathologischen Malignitätsgrad einer Läsion gelingt.

Die MR-Perfusion misst im Wesentlichen die Durchblutung von Geweben und Organen. Insofern eignet sich die Perfusionsbildgebung sehr gut zur Darstellung von stark vaskularisierten Tumoren wie dem Glioblastom, insbesondere in Abgrenzung zu weniger stark vaskularisierten Tumoren. In diesem Zusammenhang ist die perfusionsgewichtete MRT ein gut untersuchter Parameter zur Messung der Tumordinfiltration (Law et al., 2002). Barajas et al. (2009), zeigten in einer kleinen retrospektiven Studie, dass sich mittels perfusionsgewichteter MRT rezurrente Tumorkompartimente von strahleninduzierten Läsionen unterscheiden ließen.

Mittels PET können Stoffwechselfvorgänge im Gehirn anhand der Metabolisierung von radioaktiv markierten Tracersubstanzen visualisiert werden. So belegten mehrere Studien, dass O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET-Untersuchungen Informationen liefern können, um Progress und Pseudoprogredienz zu unterscheiden (Galldiks et al., 2012; Galldiks et al., 2015; Kebir et al., 2016).

Die diffusionsgewichtete MRT ist eine Methode, die die Diffusion von Wassermolekülen misst. Hein et al. (2004) zeigten, dass der apparent diffusion coefficient (ADC) in der diffusionsgewichteten MRT in kontrastmittelaufnehmenden progredienten Läsionen signifikant niedriger war als in strahleninduzierten Läsionen.

Die meisten dieser vielversprechenden Ansätze wurden an kleinen und nicht vergleichbaren Stichproben durchgeführt, sodass es ausführlicher großer Studien bedarf, ehe sich diese Verfahren flächendeckend in der klinischen Routine anwenden lassen. Die in dieser Arbeit vorgestellte quantitative MRT stellt ein weiteres bildgebendes Verfahren dar, dessen Wert für die radiologische Evaluation unter Standardtherapie bei Glioblastom diskutiert wird.

2.4.5.4 Therapie bei Rezidiv

Das Progression Free Survival beschreibt in der Onkologie die Zeitspanne von Therapiebeginn bis zum Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod des Patienten. Das PFS korreliert beim Glioblastom stark ($R^2 = 0.92$) mit dem Gesamtüberleben und erlaubt somit eine Einschätzung über den Krankheitsverlauf (Han et al., 2014). Zudem stellt das PFS einen wichtigen klinischen Zeitpunkt dar, weil häufig in dieser Zeit die Lebensqualität für den Patienten am größten ist. Das PFS beträgt unter Standardtherapie 6,9 Monate (Stupp et al., 2005). Bei Rezidiv ist keine einheitliche Therapie vorgegeben (DGN, 2014). Vielmehr erfolgt die individuelle Prüfung für eine Indikation zur Re-Operation, Chemotherapie oder erneuter Strahlentherapie (Weller et al., 2014).

Park et al. (2013) entwickelten ein Scoring-System, das unter Berücksichtigung von Lage und Ausbreitung des Tumors, sowie dem klinischen Zustand des Patienten, die Entscheidung über eine Re-Operation bei Rezidiv erleichtern soll. Nach Re-Operation beträgt das mediane Überleben 9,7 Monate, wobei das Gesamtüberleben durch das

Ausmaß der Resektion verbessert wird (Montemurro et al., 2016).

Ebenso ist eine erneute Bestrahlung eine Alternative. Hier stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die sich hinsichtlich der Fraktionierung der Strahlendosis unterscheiden. In der Rezidivtherapie bei Glioblastom kommen die Verfahren der konventionellen fraktionierten Bestrahlung (cfRT; conventionally fractionated radiotherapy), die hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung (HSFRT; hypofractionated stereotactic radiotherapy) und die stereotaktische Radiochirurgie (SRS; stereotactic radiosurgery) zur Anwendung. Die DGN-Leitlinie empfiehlt hier am ehesten die HSFRT (Combs et al., 2005; Fogh et al., 2010). Bei der SRS handelt es sich um eine sehr stark dosierte stereotaktische Einzeldosiskonvergenzbestrahlung. Hier entscheidet die Größe des zu bestrahlenden Tumors über die Höhe der Dosis, da hohe Einzeldosen mit einer erhöhten ZNS-Toxizität einhergehen (Shaw et al., 2000).

Bei Rezidiv existieren ebenfalls verschiedene chemotherapeutische Optionen ohne einen etablierten Standard. Ein Vergleich der Ergebnisse der zahlreichen Studien ist schwierig, da innerhalb der Studien Einschlusskriterien, Patienteneigenschaften, Endpunkte und Responsekriterien variieren. Unter der Vielzahl an Chemotherapeutika nehmen bei Rezidiv Nitroseharnstoffe, Temozolomid und Bevacizumab eine zentrale Rolle ein (DGN, 2014). Diese Substanzen werden als Monotherapie oder kombiniert angewendet (Yung et al., 2000; Friedman et al., 2009; Kreisl et al., 2009; Reithmeier et al., 2010; Desjardins et al., 2012). Durch die Verwendung von Temozolomid in der Primärtherapie ergeben sich in der Therapie des Rezidivs verschiedene Ansätze. Ein Ansatz besteht in der erneuten Gabe von Temozolomid (Yung et al., 2000). Eine weitere Möglichkeiten besteht in einer Eskalation der Dosis von Temozolomid (Perry et al., 2010). Ein klarer Vorteil in der Therapie des rekurrenten Glioblastoms mit Temozolomid oder Nitroseharnstoffen konnte bislang nicht nachgewiesen werden (Brada et al., 2010). Diskutiert wird ebenso die Verwendung des VEGF-Antikörpers Bevacizumab, der im Rezidiv das PFS verlängert ohne das Gesamtüberleben zu steigern (Friedman et al., 2009; Kreisl et al., 2009). Eine Zulassung zur Rezidivtherapie besteht in den USA und der Schweiz. Eine Zulassung in der europäischen Union scheiterte bislang. Ebenso zeigte die kombinierte Anwendung von Temozolomid und Bevacizumab kein verlängertes Gesamtüberleben (Desjardins et al., 2012). Die Verwendung von Bevacizumab in Deutschland bleibt bislang „Off-Label-Use“ und ist mit größeren

Haftungs- und Kostenrisiken verbunden. Dennoch findet laut EANO-Leitlinie 2014 die Therapie mit Bevacizumab aufgrund der guten Symptomlinderung und dem reduzierten Bedarf an Kortikosteroiden im klinischen Alltag eine berechtigte Anwendung (Weller et al., 2014). Eine weitere Möglichkeit im Rezidiv besteht darin eine Re-Bestrahlung mit einer Second-Line-Chemotherapie zu kombinieren. Die Kombination von HSFRT mit Bevacizumab zeigte bei 20 Patienten ein langes medianes Gesamt-Überleben von 12,5 Monaten und ein 1-Jahres-Überleben von 54 % (Gutin et al., 2009). Möglicherweise wirkt sich darüber hinaus die adjuvante Gabe von Bevacizumab bei Bestrahlung positiv aus: So zeigte sich eine Symptomverbesserung und eine Reduktion des Kortikosteroidbedarfs bei Bestrahlung von Hirnmetastasen unter adjuvanter Gabe von Bevacizumab (Boothe et al., 2013).

2.4.5.5 Symptomatische Therapie

Das Glioblastom kann sich im Krankheitsverlauf mit einer Vielzahl von Symptomen präsentieren und eine symptomatische Therapie erforderlich machen. Erhöhter Hirndruck im Allgemeinen oder mit Gefahr der Einklemmung verlangt in der Regel ein schnelles Eingreifen. Hier können Kortikosteroide oder Osmotherapeutika zur Hirndrucksenkung gegeben werden (Weller et al., 2014). Bleibt ein rasches Ansprechen aus, kann eine Notoperation zur Dekompression indiziert sein (Weller et al., 2014). Kortikosteroide können darüber hinaus zur Reduktion des Hirnödems bei bestrahlungsassoziierten Beschwerden gegeben werden (Roth et al., 2010). Insofern hat die Gabe von Kortikosteroiden auch radiologische Relevanz. So ist unter Kortikosteroidtherapie v.a. auf T2-gewichteten bzw. FLAIR-Sequenzen eine Abnahme des peritumoralen Ödems zu erwarten.

Postoperativ besteht bei Glioblastomen im Gegensatz zu anderen malignen Erkrankungen eine erhöhte Thromboemboliegefahr (Marras et al., 2000). Diesem Risiko kann mit der Gabe von Antikoagulanzen begegnet werden. Dabei ist das insbesondere postoperativ gesteigerte Blutungsrisiko zu berücksichtigen.

Zudem können im gesamten Krankheitsverlauf epileptische Anfälle auftreten. Eine symptomatische Epilepsie stellt eine Indikation zur Therapie mit Antikonvulsiva dar (Kerrigan et al., 2011). Postoperativ weiter bestehende symptomatische Krampfanfälle

erfordern in den meisten Fällen eine dauerhafte Therapie mit Antikonvulsiva (Weller et al., 2012).

Bei Übelkeit und Erbrechen ist eine Therapie mit Antiemetika indiziert. Insbesondere unter Chemotherapie mit Temozolomid ist Übelkeit eine häufige Nebenwirkung (MSD, 2017). Therapie der Wahl sind Antiemetika aus der Gruppe der Setrone (DGN, 2014).

2.5 Quantitative MRT in der klinischen Tumorforschung

Unter 2.2.4 wurden bereits allgemeine Vorteile in der Erhebung quantitativer Bilddaten sowie der Berechnung von quantitativen maps beschrieben. In der Bildgebung des Gehirns zeigten verschiedene Studien Vorteile der quantitativen MRT bei Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Epilepsie und Demenz sowie in der Beurteilung der Hirnentwicklung (Deoni et al., 2010). Auch beim Glioblastom zeigten Studien, dass die Verwendung von quantitativer MRT das Monitoring unter Therapie optimiert.

Hattingen et al. (2013) demonstrierten, dass die Kombination aus quantitativer MRT und Tumolvolumetrierung das Monitoring bei rezidivierendem Glioblastom unter Therapie mit Bevacizumab verbesserte. Dabei wurden quantitative T2-Differenz-maps berechnet, die „voxelweise“ Veränderungen der T2-Zeiten zwischen verschiedenen Zeitpunkten detektierten. Dabei zeigten die T2-Differenz-maps deutlich einen Progress des nicht anreichernden Tumors in zuvor unauffälligen Arealen, welcher auf konventionellen T2-gewichteten Bildern verborgen blieb. Zudem war die Reduktion der T2-Zeit (< 26 ms) im kontrastmittelanreichernden Tumor mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert.

In einer verwandten Studie zeigten Lescher et al. (2014), dass auch quantitative T1-Differenz-maps das Monitoring von Glioblastomen unter Therapie mit Bevacizumab verbessern. In vier von sechs Fällen wurde mit Hilfe von T1-Differenzmaps ein Progress zu einem früheren Zeitpunkt als mit konventionell T1-gewichteten kontrastmittelverstärkten Bildern detektiert. Die Patienten wiesen jeweils frühzeitige Verlängerungen der T1-Zeiten in den Arealen auf, in denen sich später fein Kontrastmittel anreicherte. Dies könnte bedeuten, dass die Verlängerung der T1-Zeit eine Störung der Blut-Hirn-Schranke früher anzeigt, als Kontrastmittel bei einer gestörten Blut-Hirn-Schranke im Interstitium akkumulieren kann.

Ziel dieser Studie ist es, den klinischen Wert der Erhebung quantitativer

Gewebeparameter für das Monitoring von Glioblastomen in der Primärtherapie zu beurteilen. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass einige Ergebnisse dieser Arbeit bereits von mir als Co-Autor mit der Arbeitsgruppe veröffentlicht wurden (Müller et al., 2017). Dies betrifft v.a. die Ausführungen zum Phänomen der Wolke, welches unter 4.3.1 erläutert wird. Die von Müller et al. (2017) vorgestellten Ergebnisse bezogen sich dabei auf eine bis dahin identische Stichprobe. Dieser Arbeit liegen nun aber eine größere Stichprobe und ein längerer Beobachtungszeitraum zugrunde. Auch ist zu beachten, dass die thematische Fragestellung dieser Arbeit weit über das Thema der Publikation hinausging. An einigen Stellen greift diese Arbeit jedoch auf die vorläufigen Erkenntnisse der Publikation zurück, was im Folgenden stets gekennzeichnet ist.

3. Methoden

3.1 Patienten

Zielgruppe waren Patienten mit WHO Grad IV Gliomen. Alle Patienten, die an dieser empirischen nicht interventionellen Studie teilnahmen, gaben zuvor ihr mündliches und schriftliches Einverständnis. Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn bewilligt. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983). Die Rekrutierung der Patienten wurde auf einen Zeitraum von zehn Monaten von Dezember 2014 bis September 2015 festgelegt und hatte das Ziel ca. 20 Patienten in die Studie einzuschließen. Einschlusskriterien für die Patienten waren die histopathologisch gesicherte Diagnose eines Glioblastoms oder Gliosarkoms und ein KPS von mindestens 70%. Letzteres Kriterium sollte verhindern, dass schwer kranken Patienten zu viele Untersuchungen zugemutet werden bzw. zu viele Teilnehmer die Studie frühzeitig hätten abbrechen müssen. Zudem wurden die Angehörigen der Patienten stark einbezogen, um eine kontinuierliche Teilnahme der Patienten an den Verlaufsuntersuchungen zu ermöglichen. Ausschlusskriterien waren die üblichen Ausschlusskriterien für MRT-Untersuchungen: Klaustrophobie, nicht entfernbare metallische Implantate, Sonden, Stimulatoren, Prothesen, Herzschrittmacher, Herzklappen, Gefäßclips, Metallsplitter großflächige Tätowierungen, etc. sowie eine mögliche oder gesicherte Schwangerschaft (laut Befragung).

3.2 Studiendesign

Alle Patienten wurden, wie unter 2.4.5.1. beschrieben, im Anschluss an eine Operation bzw. Biopsie nach dem Schema von Stupp mit Bestrahlung und Temozolomid behandelt, welches zuerst konkomitant zur Bestrahlung und nachfolgend adjuvant appliziert wurde (Stupp et al., 2005). Die Radiochemotherapie wurde nach einer postoperativen Erholungsphase von ca. drei Wochen begonnen. Die erste MRT-Untersuchung erfolgte innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ und diente als Referenz-Untersuchung

(Baseline, Zeitpunkt 0) für die im sechswöchigen Intervall durchgeführten Verlaufsuntersuchungen (Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2,...Zeitpunkt n). Damit erfolgten die Verlaufsuntersuchungen engmaschiger als im gewöhnlichen Abstand von drei Monaten (Weller et al., 2014). Bei Änderung der Therapie (Kortikosteroide, Chemotherapie, Re-Operation) erfolgte ebenfalls eine erneute Untersuchung. Die Daten von Patienten, die Zeitpunkt 5 nicht erreichten, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

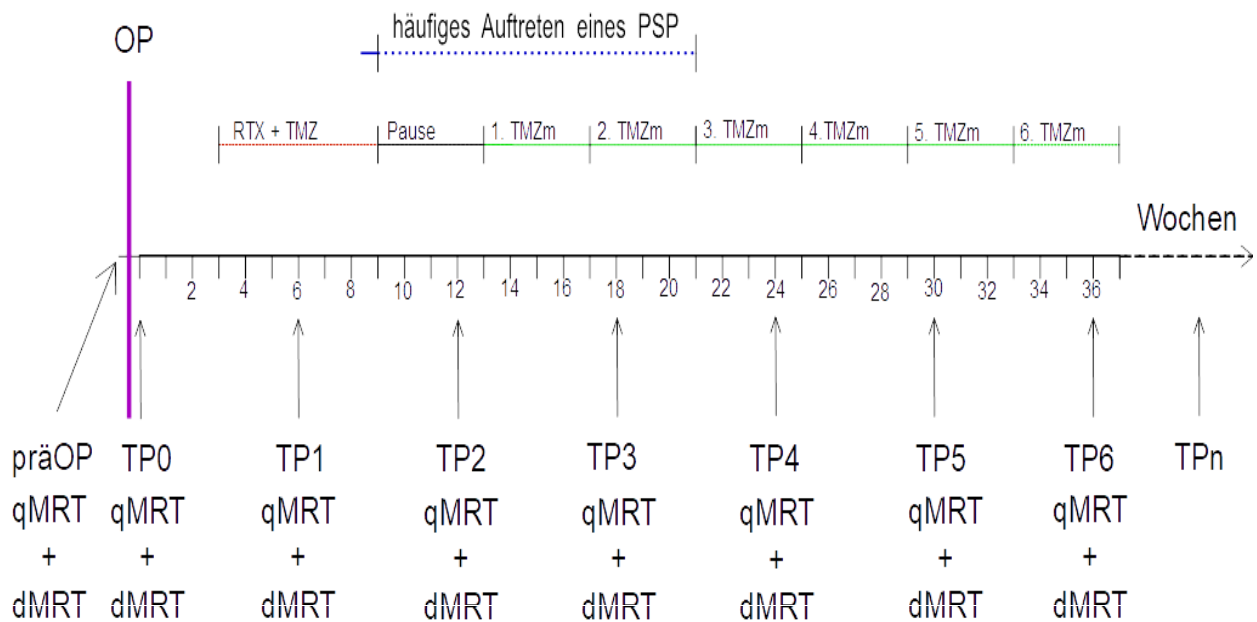


Abb. 7: Studienplan. TP = Zeitpunkt, RTX = Strahlentherapie, TMZ = Temozolomid, m = Monotherapie, PSP = Pseudoprogress, qMRT = quantitatives MRT, dMRT = diagnostisches MRT.

3.3 MRT-Studienprotokoll

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 3.0 Tesla Ganzkörper MR-Scanner (Achieva, Philips Healthcare, Niederlande) mit einer 8-Kanal Phased-Array Kopfspule durchgeführt. Das Studienprotokoll enthielt neben den klassischen diagnostischen Sequenzen zusätzlich Sequenzen zur Berechnung von quantitativen T1-maps (qT1-maps) vor (Sequenz: 7-11) und nach (Sequenz: 15-19) Kontrastmittel, die mit Ausnahme der qT2-Sequenz alle das gesamte Gehirn abbildeten (siehe Tab. 2). Von

diesen Sequenzen wurden in dieser Arbeit die T1-gewichteten Sequenzen vor und nach Kontrastmittel, die Sequenzen zur Berechnung der qT1-maps vor und nach Kontrastmittel, die FLAIR und T2-gewichtete Sequenz für die Auswertung herangezogen. Der Fokus dieser Arbeit lag in der Analyse der 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenzen zur Berechnung der qT1-maps vor und nach Kontrastmittel (Nr. 7-11 bzw. 15-19), da ihr Wert für das Therapiemonitoring untersucht werden sollte.

Für die T1-gewichteten Sequenzen wurde eine Spinechosequenz mit einer Repetitionszeit von 728 ms, einer Echozeit von 13,4 ms, einem Flip Angle von 90°, einem Field of View von 250 x 190 mm², einer Schichtdicke von 5 mm und einer Lücke zwischen den Schichten von 1 mm verwendet. Die Messzeit betrug 2:07 min.

Die quantitative Berechnung der T1-Relaxationszeit erfolgte nach der Inversions-Impuls-Methode, die unter 2.2.2.2. beschrieben wurde (Gowland und Stevenson, 2003). Dazu wurde eine 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz mit folgenden Parametern benutzt: isotropische Auflösung von 1x1x1 mm³, kürzeste TR (4,81-5,07 ms), Echo-Zeit 2,39-2,49 ms, Flip Angle 15 °, fünf verschiedene Inversionszeiten (150, 350, 750, 1200, 2300 ms) mit einem Aufnahmeintervall von 3000ms, Field of View 240 x 220 mm² und 120 Schichten. Die Messzeit betrug insgesamt 8:20 min. Aus den 5 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenzen mit variabler Inversionszeit wurden in einem späteren Arbeitsschritt qT1-maps zur Berechnung der T1-Zeit erstellt (siehe 2.4.1).

Die T1-gewichteten Spinechosequenzen und die 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenzen zur Berechnung der qT1-maps wurden nach der intravenösen Applikation von Kontrastmittel über eine Venenverweilkanüle wiederholt. Verwendet wurde dabei das gadoliniumhaltige Kontrastmittel Gd-DO3A-butrol (Gadovist®, Bayer Vital GmbH). Die Menge wurde mit 0,1 mmol/kg an das Körpergewicht des Patienten adaptiert. Zusätzlich wurde in drei exemplarischen Fällen eine zusätzliche T1-gewichtete Spinechosequenz nach Kontrastmittel im Anschluss an die Sequenzen zur Berechnung der qT1-maps nach Kontrastmittel durchgeführt. Damit wurde ausgeschlossen, dass die Beobachtungen auf den qT1-maps nach Kontrastmittel nicht das Ergebnis einer späten Kontrastmittelanreicherung waren.

Tab. 2: Auflistung der im MRT-Studienprotokoll enthaltenen Sequenzen

MRT-Sequenzen
1. FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)
2. S D wssh SF3
3. Diffusionsgewichtete Sequenz apparent diffusion coefficient (ADC)
4. T2-Turbo-Spinechosequenz
5. Quantitative T2-Sequenz
6. T1-gewichtete Spinechosequenz Transversal
7. 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 150 ms
8. 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 350 ms
9. 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 750 ms
10. 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 1200 ms
11. 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 2300 ms
→ Kontrastmittel i.v. 0,1 mmol / kg Körpergewicht
12. PRESTO Perfusionsgewichtete Sequenz
13. T1-gewichtete Spinechosequenz Transversal
14. T1-gewichtete Spinechosequenz Transversal Clear
15. 3D-Inversion Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 150 ms
16. 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 350 ms
17. 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 750 ms
18. 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 1200 ms
19. 3D-Inversion-Recovery-Turbo-Field-Echo-Sequenz TR: 3000 ms TI: 2300 ms

3.4 Verarbeitung der Bilddaten und Erstellung der quantitativen T1-Maps zur Berechnung der T1-Zeit

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die unter 3.4.1. beschriebenen Arbeitsschritte zur Postprozessierung der Bilddaten nicht von mir durchgeführt wurden. Für diese Arbeitsschritte bedarf es einer umfangreichen Erfahrung im Umgang und der Programmierung von MRT-Datenverarbeitungssoftware, sodass diese von einer

erfahrenen Kollegin aus der Arbeitsgruppe durchgeführt wurden.

3.4.1 Koregistrierung und Interpolation

Auf die Messung der einzelnen Sequenzen in der MRT Untersuchung erfolgte zur Generierung von vergleichbaren qT1-maps aus unterschiedlichen Zeitpunkten ein mehrstufiger Bildverarbeitungsprozess. Zunächst wurden die Bilddaten zur Berechnung der qT1-Maps im *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) Format, Standardformat im medizinischen Bilddatenmanagement, gespeichert. Mit der Software *dcm2nii* wurden die Bilder aus dem DICOM-Format in das *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NifTI) Format konvertiert (NITRC, 2016). Das NifTI-Format, häufig in der wissenschaftlich-orientierten Neurobildgebung verwendet, ermöglichte die Datenverarbeitung mit weiteren Software Programmen (NifTI, 2013). Aus den 5 NifTI-Datensätzen vor und nach Kontrastmittelgabe wurden im nächsten Schritt mit der Software *MATLAB* die qT1-maps zur Berechnung der T1-Zeit zu jedem Zeitpunkt für jeden Patienten generiert (MathWorks, 2016). Auf den qT1-Maps entspricht jeder Voxel einer bestimmten T1-Zeit in ms. Dabei entsprechen dunklere Graustufen kürzeren T1-Zeiten und hellere Graustufen längeren T1-Zeiten. Um Vergleiche der qT1-Maps zwischen verschiedenen Zeitpunkten zu ermöglichen wurden die qT1-maps entsprechend koregistriert. Die Koregistrierung erfolgte mit der Software *RegAladin* (GitHub Incorporation, 2016). Als Referenz diente für jeden Verlaufszeitpunkt die map des Zeitpunkts 0 des jeweiligen Patienten. Nach der Koregistrierung sind zwei qT1-maps so positioniert, dass die Voxel die gleiche Größe besitzen und im optimalen Fall dem gleichen anatomischen Korrelat entsprechen, sodass eine größtmögliche räumliche Übereinstimmung vorliegt. Dazu wurden mittels Interpolation die unterschiedlichen Angulationen und Rotationen der Bilddatensätze ausgeglichen und die Auflösung der Bilddaten angepasst. Alle maps wurden zudem mit der Software *Brain Extraction Tool* „entschädelt“, sodass nur die Strukturen des Gehirns sichtbar waren (FMRIB Software Library, 2013a).

3.4.2 Quantitative kontrastmittelverstärkte T1-Subtraktionsmaps ($\Delta qT1KM$ -maps)

Aus den $qT1$ -maps wurden quantitative kontrastmittelverstärkte T1-Subtraktionsmaps ($\Delta qT1KM$ -maps) erstellt. Dazu wurden die $qT1$ -maps nach der Applikation von Kontrastmittel eines Zeitpunkts „voxelweise“ von den $qT1$ -maps vor Kontrastmittelgabe des identischen Zeitpunkts subtrahiert. So wurde für jeden Zeitpunkt für jeden Patienten verfahren. Die Subtraktion misst die T1-Zeit-Verkürzung, die durch die Anreicherung des applizierten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels im Gewebe entsteht. Gleichung 3 diente der Berechnung der prozentualen T1-Zeit-Verkürzung. Abbildung 8 illustriert die Generierung der $\Delta qT1KM$ -maps, die die prozentuale Verkürzung der T1-Zeit abbilden und eine genaue visuelle Abgrenzung der kontrastmittelanreichernden Läsionen erlauben.

$$\Delta qT1KM - map[\%] = \frac{(qT1-map \text{ vor } KM[ms] - qT1-map \text{ nach } KM[ms])}{qT1-map \text{ vor } KM[ms]} \times 100$$

Gl. 3.: KM = Kontrastmittel; Berechnung der $\Delta qT1KM$ -maps [%], die die T1-Zeit-Verkürzung prozentual darstellt. Grundlage für die Berechnung waren die $qT1$ -map [ms] vor und nach KM.

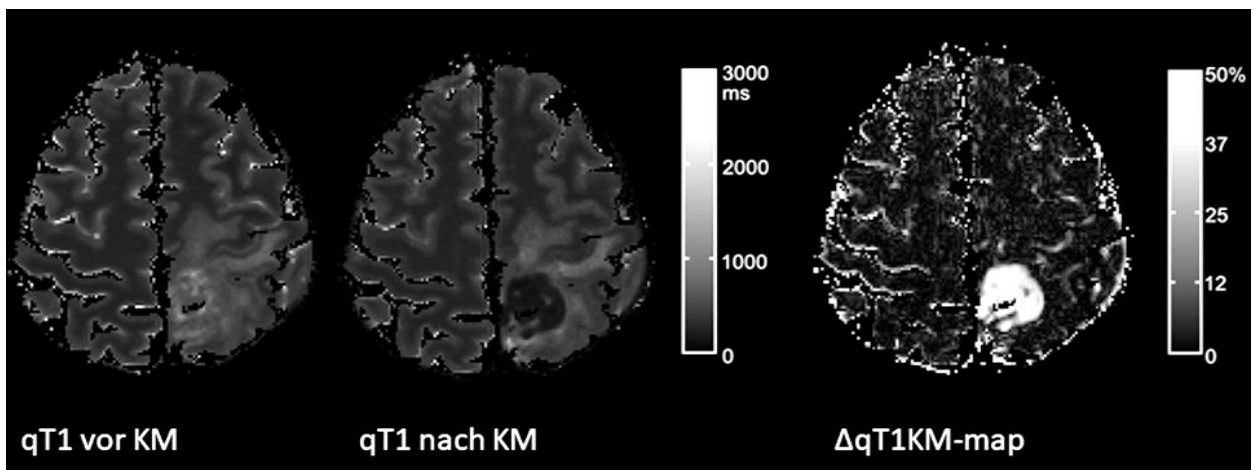


Abb. 8.: KM = Kontrastmittel; Illustration der Generierung der $\Delta qT1KM$ -maps, anhand der $qT1$ -map vor und nach KM. Die $qT1$ -map weist im Bereich des Tumors aufgrund der Anreicherung von KM wesentliche kürzere T1-Zeiten auf (dunkler) als die $qT1$ -map vor KM.

3.4.3 T1-gewichtete Kontrastmittelverstärkte Subtraktionsmaps ($\Delta wT1KM$ -maps)

Ebenso wurden aus den konventionellen T1-gewichteten Bildern vor und nach Kontrastmittel T1-gewichtete Kontrastmittelverstärkte Subtraktionsmaps ($\Delta wT1KM$ -maps) erstellt. Bei der Subtraktion für die $\Delta wT1KM$ -maps wurden die Bilder vor Kontrastmittel von denen nach Kontrastmittel subtrahiert, wobei durch die Anreicherung des applizierten gadolinumhaltigen Kontrastmittels im Gewebe eine Zunahme der Signalintensität entsteht (auch Hyperintensität genannt). Durch die Subtraktion wurde auf den $\Delta wT1KM$ -maps ebenfalls die visuelle Abgrenzung der Kontrastmittelanreichernden Läsionen vom umliegenden Gewebe erleichtert (Essig et al., 2006; Ellingson et al., 2014). Dabei dienten $\Delta wT1KM$ -maps in erster Linie der visuellen Kontrolle im Vergleich zu den $\Delta qT1KM$ -maps. Zur Berechnung des prozentualen Anstiegs der Signalintensität diente Gleichung 4.

$$\Delta wT1KM - map[\%] = \frac{(T1-gewichtet\ nach\ KM - T1-gewichtet\ vor\ KM)}{T1-gewichtet\ nach\ KM} \times 100$$

Gl. 4: KM = Kontrastmittel; Berechnung der $\Delta wT1KM$ -maps [%], die die Signalintensitätszunahme prozentual darstellt. Grundlage für die Berechnung waren die T1-gewichteten Bilder vor und nach KM.

3.4.4 Native quantitative T1-Ödem-maps ($\Delta qT1$ Ödem-maps)

Nach der Methode von Ellingson et al. (2012) wurden native – d.h. ohne die Applikation von Kontrastmittel - quantitative T1-Ödem-maps ($\Delta qT1$ Ödem-maps) berechnet. Bei den $\Delta qT1$ Ödem-maps handelt es sich um Differenzmaps, die durch die „voxelweise“ Subtraktion von qT1-maps aus unterschiedlichen Verlaufszeitpunkten berechnet wurden. Als Referenz diente jeweils die qT1-map des Zeitpunkts 0, die jeweils von der qT1-map des Zeitpunkt n subtrahiert wurde. Gemessen wurde folglich die Differenz der T1-Zeit zwischen jedem Zeitpunkt n und Zeitpunkt 0. Bei dieser Messung wurden nur Werte größer oder gleich null berücksichtigt, sodass die $\Delta qT1$ Ödem-maps T1-Zeit-Verlängerungen anzeigen. T1-Zeit-Verlängerungen im Gehirn können u.a. aus einem erhöhten Wassergehalt resultieren. So führt eine Ödembildung z.B. als Folge einer Störung der Blut-Hirn-Schranke zu einer T1-Zeit-Verlängerung.

Folglich ließen sich mit den $\Delta qT1$ Ödem-maps tumor- bzw. therapieassoziierte T1-Zeit-Verlängerungen wie Ödeme darstellen (siehe Abb. 9). Für die Berechnung der T1-Zeit-Verlängerungen mittels der $\Delta qT1$ Ödem-maps diente Gleichung 5.

$$\Delta qT1_{\text{Ödem-map}}[\text{ms}] = qT1 - \text{map}(TPn)[\text{ms}] - qT1 - \text{map}TP0[\text{ms}] \geq 0$$

Gl. 5: Berechnung der $\Delta qT1$ Ödem-map [ms], die T1-Zeit-Verlängerungen darstellt. Grundlage für die Berechnung war die Subtraktion der qT1-map des TP0 [ms] von der qT1-map des TPn [ms]; TP = Zeitpunkt.

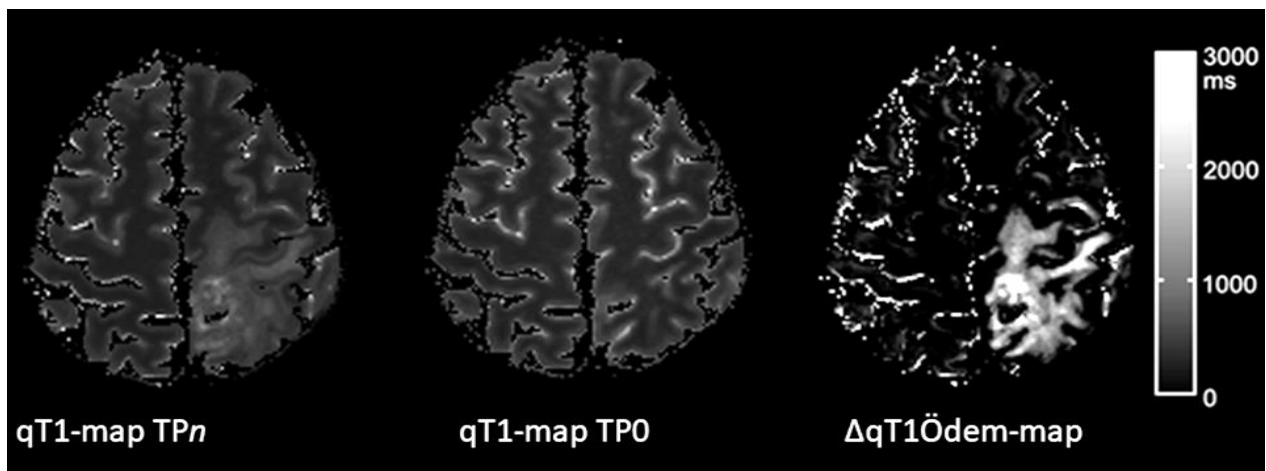


Abb. 9: Illustration der Generierung der $\Delta qT1$ Ödem-maps, anhand der qT1-map von TPn und TP0. TPn = beliebiger Verlaufszeitpunkt; TP0 = Referenzzeitpunkt 0

Grundsätzlich maßen die $\Delta qT1$ Ödem-maps alle T1-Verlängerungen und nicht nur solche, die ödemassoziiert waren. Wie unter 3.5.3. beschrieben, dienten die Volumetrierungen auf den $\Delta qT1$ Ödem-maps letztendlich der Größenbestimmung des Ödem-Kompartiments.

3.5 Volume Of Interest (VOI)

3.5.1 Volumetrierung

Auf den $\Delta qT1KM$ -maps und $\Delta qT1$ Ödem-maps wurden verschiedenen Kompartimente des Tumors volumetrisch ausgemessen. Dafür wurde die Software *ITK-Snap* verwendet (ITK-Snap, 2014). Mit ITK-Snap können Strukturen in 3D-Bilddaten volumetriert werden. Die Volumetrierung der Strukturen erfolgt dabei semiautomatisch: Dem Benutzer steht ein 3D-Werkzeug zur Verfügung, welches sich hinsichtlich der oberen und unteren Grenzwerte, der Größe und der Dauer des Volumetrierungsvorgangs konfigurieren lässt. Nach der Konfiguration fährt das Werkzeug die ausgewählten Kompartimente an ihren Konturen in den drei räumlichen Dimension ab und errechnet ein Volumen, welches Volume Of Interest (VOI) genannt wird (siehe Abb. 10). Zusätzlich besteht die Möglichkeit mit verschiedenen Werkzeugen manuell das VOI zu korrigieren.

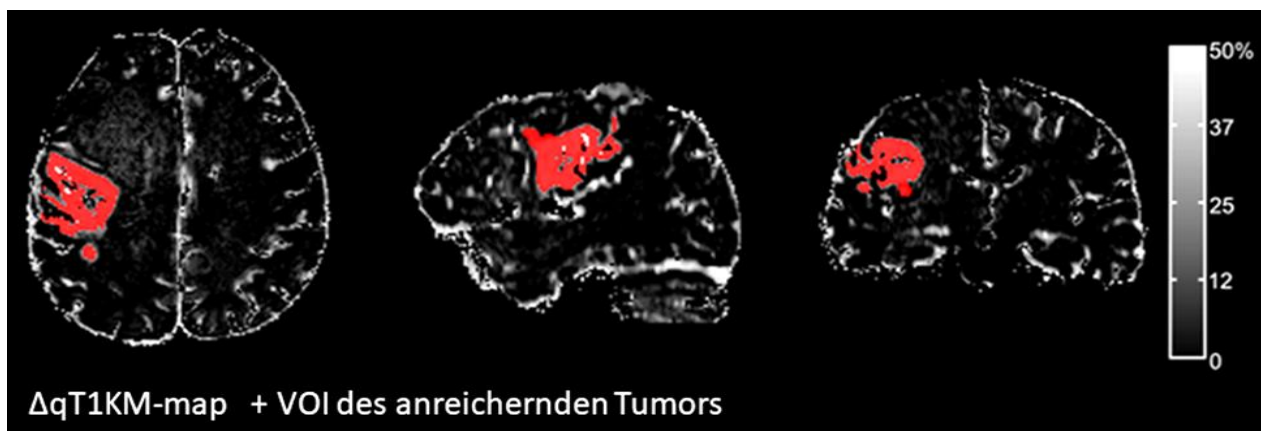


Abb. 10: Illustration Volumetrierung. VOI = Volume Of Interest. Ergebnis der Volumetrierung des anreichernden Tumors (rot) auf der $\Delta qT1KM$ -map, dargestellt in drei Ebenen.

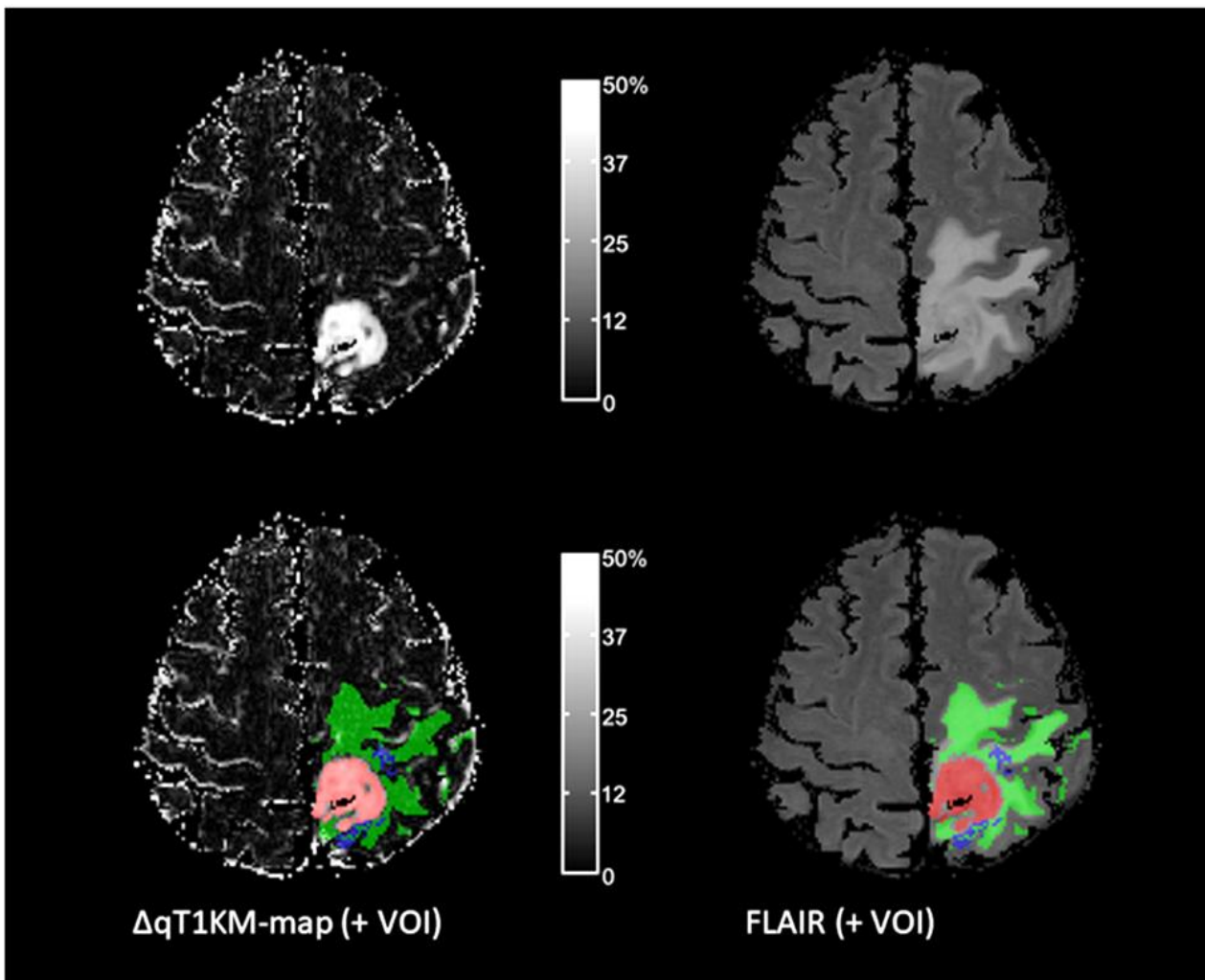


Abb. 11: VOI = Volume Of Interest; Oben: $\Delta qT1KM$ -map und FLAIR-Aufnahme; unten: identische Schicht der $\Delta qT1KM$ -map bzw. FLAIR-Aufnahme mit applizierter VOI; rot: anreichernder Tumor; grün: Ödem; blau: Wolke

Auf diese Weise wurden die VOIs dreier verschiedener Kompartimente bestimmt (siehe Abb. 11):

1. deutlich kontrastmittelanreichernder Tumor (anreichernder Tumor),
2. nicht anreicherndes Gewebe mit verlängerter T1-Zeit, welches als Ödem/Gliose interpretiert wurde (Ödem),
3. flau (Wolken-ähnlich) kontrastmittelanreicherndes Gewebe, in der peritumoralen Zone, vereinfacht als „Wolke“ bezeichnet (Wolke).

Die Software *ITK-Snap* bietet zudem die Möglichkeit auf den maps durch alle Schichten auf den 3 räumlichen Achsen zu navigieren, sodass jede Schicht auch mit den konventionellen Sequenzen einer Untersuchung verglichen werden kann. Das deutlich kontrastmittelanreichernde Gewebe war auch in nahezu identischer Ausdehnung in den T1-gewichteten kontrastmittelverstärkten Sequenzen abgrenzbar, die Wolke hingegen nur auf den $\Delta qT1KM$ -maps.

3.5.2 VOI anreichernder Tumor und Wolke in peritumoraler Zone

Auf den $\Delta qT1KM$ -maps wurden die VOIs des anreichernden Tumors und der Wolke ausgemessen. Die kontrastmittelanreichernden Läsionen waren optisch gut von dem nicht anreichernden Hirngewebe abgrenzbar. Zur genauen Definition der VOIs wurden in den vorvolumetrierten Arealen Voxel für den anreichernden Tumor und für die Wolke anhand der prozentualen T1-Zeit-verkürzung auf den $\Delta qT1KM$ -maps definiert:

VOI anreichernder Tumor: T1-Zeit-Verkürzung $>50\%$

VOI Wolke: T1-Zeit-Verkürzung $>10\% - <50\%$

Die auf der $\Delta qT1KM$ -map gemalten VOIs des anreichernden Tumors wurden auf die koregistrierten T1-gewichteten $\Delta wT1KM$ -maps appliziert. Dadurch ließen sich auf den $\Delta wT1KM$ -maps die Bilddaten aus den identischen Regionen extrahieren. Auf diese Weise ließen sich die Daten aus den VOIs zwischen $\Delta qT1KM$ -maps und $\Delta wT1KM$ -maps vergleichen

3.5.3 VOI Ödem

Um das VOI des Ödems für jeden einzelnen Messzeitpunkt zu berechnen, bedurfte es mehrerer Arbeitsschritte. Wie unter 3.4.4. beschrieben, zeigte die $\Delta qT1$ Ödem-map alle Tumor-assoziierten T1-Verlängerungen für den jeweiligen Zeitraum (Zeitpunkt 0 bis Zeitpunkt n).

Schritt 1: TP0-TP n -Differenz-VOI

Zunächst wurden auf der $\Delta qT1$ Ödem-map deshalb alle tumorassoziierten T1-Verlängerungen markiert. Es wurde dabei also nicht unterschieden, ob es sich bei diesen T1-Zeit-Verlängerungen um Voxel handelte, die auf den konventionellen Sequenzen dem Kompartiment des soliden Tumors oder dem Ödem angehörten. Keinem Gewebe zuordenbare Strukturen wie Nekrose oder der Inhalt der Resektionshöhle, die auch eine Verlängerung der T1-Zeit aufweisen konnten, wurden hingegen ausgespart. In Fällen, in denen die Beurteilung der T1-Verlängerung auf der $\Delta qT1$ Ödem-map Schwierigkeiten bereitete, wurde die morphologische Information in der FLAIR und die T2-Sequenz als Vergleich herangezogen. Die $\Delta qT1$ Ödem-map ist wie unter 3.4.4. beschrieben eine Differenzmap aus zwei Messzeitpunkten. Das in diesem ersten Schritt markierte VOI wird im Folgenden deshalb TP0-TP n -Differenz-VOI genannt.

Schritt 2: TP0-VOI

Auf der nativen qT1-map des Referenzzeitpunkts Zeitpunkt 0 wurden alle Tumorassoziierten Strukturen mit verlängerter T1-Zeit volumetriert. Dieses VOI wird im folgenden TP0-VOI genannt. Die T1-Zeiten des TP0-VOI wurden mit den T1-Zeiten aus einer Kontroll-VOI in der physiologischen weißen Hirnsubstanz auf der qT1-map verglichen, um sicher zu gehen, nur veränderte tumorassoziierte Strukturen und nicht etwa gesundes Gewebe in die TP0-VOI einzuschließen.

Schritt 3: TP n -VOI

Durch Addition des TP0-TP n -Differenz-VOI und des TP0-VOI ließ sich nach der Gleichung 6 das TP n -VOI berechnen, welches sämtliche tumorassoziierten T1-Zeit-Verlängerungen zu einem beliebigen Zeitpunkt n enthielt.

$$TPn - VOI[ml] = TP0 - VOI[ml] + TP0 - TPn - Differenz - VOI[ml] \geq 1000 \text{ ms}$$

Gl. 6: Berechnung des TP n -VOI [ml]; TP = Zeitpunkt

Die T1-Zeit >1000 ms in Gleichung 6 resultierte aus dem Mittelwert und der dreifachen Standardabweichung der T1-Zeit aus der Kontroll-VOI in der weißen Hirnsubstanz auf der qT1-map. Voxel mit einer T1-Zeit >3000 ms wurden ebenso nicht einbezogen, da diese als Nekrose assoziiert interpretiert wurden.

Schritt 4: VOI Ödem

Mit dem TP_n -VOI, dem VOI anreichernder Tumor und dem VOI Wolke ließ sich nach Gleichung 7 das nicht kontrastmittelaufnehmende Kompartiment für jeden Zeitpunkt n berechnen, welches das Ödem des Tumors darstellt (VOI Ödem):

$$VOI_{\text{Ödem}} TP_n [ml] = TP_n - VOI [ml] - VOI_{\text{anreichernder Tumor}} TP_n [ml] - VOI_{\text{Wolke}} TP_n [ml]$$

Gl. 7: Berechnung des VOI Ödem TP_n [ml]; TP = Zeitpunkt

Um die VOIs von Ödem, anreichernden Tumor und Wolke hinsichtlich ihres Volumens und Ihrer T1-Zeiten statistisch auswerten zu können, wurden die Daten aus den VOIs mit der Software *FSLUTILS* extrahiert (FMRIB Software Library, 2013b). Die extrahierten Daten wurden in das Statistikprogramm *SPSS* eingepflegt und anschließend ausgewertet (IBM, 2016).

3.6 Beurteilung des Tumorprogresses

3.6.1 Standard

Anhand der RANO-Kriterien, dem Goldstandard in der Evaluation des Glioblastoms unter Therapie, wurde der Zeitpunkt des Tumorprogresses für jeden Patienten bestimmt (Wen et. al. 2010). Wie unter 2.4.5.3.2. beschrieben, sind die Kriterien eines Progresses die Zunahme der Querschnittsfläche der kontrastmittelaufnehmenden Läsion um $\geq 25\%$ in einer Schicht, eine neu auftretenden kontrastmittelaufnehmende Läsion außerhalb des Strahlenfeldes mit 80 %-Dosis, eine „signifikante“ Zunahme der T2/FLAIR-Läsion,

eine klinische Verschlechterung oder die histopathologische Sicherung. Als Referenz für die Ausmessung der kontrastmittelaufnehmenden Läsion diente die kleinste ausgemessene Läsion in der Baseline-Untersuchung (Zeitpunkt 0) oder zum Zeitpunkt des besten Ansprechens auf Therapie. Ein Progress wurde nicht angenommen innerhalb der ersten drei Monate nach Beendigung der Bestrahlung (Wen et. al. 2010). Damit wurde das in diesem Zeitraum häufig auftretende Phänomen des Pseudoprogress berücksichtigt. Kontrastmittelaufnehmende Läsionen, die innerhalb der ersten drei Monate über 25% wuchsen, nicht kleiner wurden und auch nach den drei Monaten weiter progredient waren, wurden retrograd ebenfalls als Progress gewertet. In dieser Studie waren die drei Monate nach Strahlentherapie in der 21. Woche der Studie verstrichen, sodass zum Zeitpunkt 4 (siehe Abb. 7) von einem echten Progress nach RANO ausgegangen werden konnte. Die Ergebnisse der radiologischen Evaluation nach RANO wurden durch eine Neuroradiologin mit 14 Jahren Erfahrung überprüft.

3.6.2 Volumetrische Methode

Zudem wurde der Zeitpunkt des Progresses anhand des VOI des anreichernden Tumors, das der kontrastmittelaufnehmenden Läsion entspricht, evaluiert. Hierbei wurde nicht wie bei RANO die Querschnittsfläche in einer Schicht bestimmt, sondern Volumina [ml]. Ein Progress wurde über einen Volumenzuwachs von mindestens 40 % definiert. Diese Definition orientierte sich an zwei Studien, in denen der Tumorprogress in der volumetrischen Evaluation auf diese Weise definiert wurde (Galanis et al., 2006; Kanaly et al., 2014). Als Referenz für den Zuwachs diente das Volumen zum Zeitpunkt des besten Ansprechens, also dem Zeitpunkt, an dem das Volumen der kontrastmittelaufnehmenden Läsion im Therapieverlauf vor Therapieänderung am kleinsten war. Analog zu den RANO-Kriterien wurde ein Progress erst ab Zeitpunkt 4 angenommen.

Die Ergebnisse beider Evaluations-Methoden wurden miteinander verglichen. Anhand der Bestimmung des Progress-Zeitpunkts nach RANO wurde das PFS bestimmt. Das PFS wurde zudem zum Zeitpunkt 5 für alle Patienten evaluiert. Dies war ca. 7 Monate nach der Baseline-Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (siehe Abb. 7). Das PFS nach einem

halben Jahr zu evaluieren, war aufgrund des 6-wöchigen Intervalls der Untersuchungen nicht möglich. Zudem erreichten alle Patienten mindestens Zeitpunkt 5. Zum Zeitpunkt 5 war nach Studienplan der 5. Zyklus Temozolomid abgeschlossen.

3.7 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde die Software *SPSS* benutzt (IBM, 2016). Das Signifikanzniveau wurde auf $P < 0,05$ festgelegt. Falls nicht anders gekennzeichnet, sind die Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung und einem Konfidenzintervall (KI) von 95 % angegeben.

Es wurden die regionalen quantitativen T1 und T1-gewichteten Veränderungen nach Kontrastmittel im Kompartiment der Wolke mit einem T-Test untersucht. Genauso wurde für die Veränderungen im Kompartiment des anreichernden Tumors verfahren.

Zudem wurden ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic) durchgeführt, um einen geeigneten Klassifikator für die Voraussage des PFS zu finden. Die ROC-Analyse ist ein Verfahren mit dem die Aussagekraft von Parametern hinsichtlich ihrer Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) bestimmt werden kann. Darüber hinaus erlaubt die ROC-Analyse die Bestimmung eines Cut-off-Wertes eines Parameters hinsichtlich Sensitivität und Spezifität. Auf diese Weise wurde die prädiktive Aussagekraft der Volumenänderungen in den Kompartimenten anreichernder Tumor, Wolke und Ödem für das PFS untersucht. Ziel war es einen möglichst frühen prädiktiven Marker für das PFS zu finden. Für die drei Kompartimente wurden die Volumenänderungen zwischen Zeitpunkt 0 und 1 sowie zwischen Zeitpunkt 1 und 2 analysiert. Zeitpunkt 5 diente dabei als Referenzzeitpunkt, um das PFS zu evaluieren. Anhand der errechneten Cut-off-Werte aus den ROC-Analysen wurden Kaplan-Meier Überlebenskurven berechnet.

Die Volumina der Kompartimente anreichernder Tumor, Wolke und Ödem aller Patienten wurden für jeden Zeitpunkt bivariat nach Spearman korreliert. Der Spearman-Korrelationskoeffizient bietet den Vorteil, dass er keinen linearen Zusammenhang voraussetzt und robust gegenüber Ausreißern ist. Anhand der Korrelationen wurde geprüft, ob die Veränderungen der Kompartimente des Tumors unter Therapie einen Zusammenhang aufweisen.

Zudem wurde für jeden Patienten eine Grafik erstellt, die die Veränderungen der Volumina der drei Kompartimente im gesamten Therapieverlauf zeigt. Mittels eines Fisher-Exakt-Tests wurde die Abhängigkeit der Differentialdiagnosen Progress und Pseudoprogess vom Beginn der Ödemzunahme berechnet. Der Fisher-Exakt Test ermöglicht auch bei einem kleinen Stichprobenumfang zuverlässige Ergebnisse.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Insgesamt wurden 21 Patienten erfolgreich in diese Studie eingeschlossen (8 weiblich und 13 männlich). Das Alter betrug im Mittel 58 Jahre (Spannweite: 36; Minimum: 40; Maximum: 76). Von den 21 eingeschlossenen Patienten wurden im Verlauf vier Patienten ausgeschlossen, sodass sich die dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen auf ein Kollektiv von insgesamt 17 Patienten stützten. Einer der ausgeschlossenen Patienten verstarb kurz nach Einschluss in die Studie an einer Lungenembolie. Ein anderer Patient verstarb bereits zum Zeitpunkt 2 an einem großen bifrontalen Glioblastom. Ein weiterer Patient passte aufgrund einer massiven Zunahme des Körperumfangs infolge einer notwendigen Steroidmedikation nicht mehr in den MRT-Scanner. Ein Patient musste aufgrund von schweren Bewegungsartefakten zu mehreren Zeitpunkten ausgeschlossen werden, da die zuverlässige Auswertung der Bilder nicht möglich war.

Eine detaillierte Übersicht über die 17 ausgewerteten Patienten liefert Tabelle 3. Bei sechs Patienten wurde der Tumor stereotaktisch biopsiert. Bei elf Patienten wurde der Tumor reseziert. Bei den resezierten Patienten hatten sechs keinen im MRT nachweisbaren Resttumor, bei den übrigen Patienten erfolgte eine Teilresektion. Bis auf einen Patienten erhielten alle Patienten eine Therapie nach Stupp, die zunächst aus einer konkomitant zur Bestrahlung gegebenen Chemotherapie mit Temozolomid und nachfolgend aus einer adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid bestand (Stupp et al., 2005). Der Karnofsky-Performance-Status betrug im Mittel: 89,4. Nicht immer konnte das sechswöchige Intervall zwischen den einzelnen Untersuchungen genau eingehalten werden. Grund dafür war zum einen der stets zu berücksichtigende klinische Zustand des Patienten. Daneben stellte die Wahrnehmung der sechswöchigen Termine für die Patienten, die in ihrer Mobilität stark von Angehörigen abhängig waren, eine große organisatorische Herausforderung dar. Bei zwei Patienten (Patient 10 und 14) fiel jeweils eine Untersuchung aufgrund des klinischen Zustands der Patienten aus, sodass diese Zeitpunkte in der Auswertung fehlen. Bei zwei anderen Patienten (Patient 12 und 16) fehlte jeweils die Untersuchung zum TP0 vor Beginn der Radiochemotherapie.

Der Patient 12 wurde erst zum Zeitpunkt 1 eingeschlossen. Der Patient 16 hatte zum Zeitpunkt 0 kein Kontrastmittel erhalten.

Insgesamt umfasste diese prospektive Studie 156 Untersuchungen. Die Studie begann mit der ersten Untersuchung im Dezember 2014 und wurde im September 2016 abgeschlossen. Somit erstreckte sich die Akquisition der Daten über einen Zeitraum von 22 Monaten. Im Mittel erhielt jeder Patient neun Untersuchungen (Spannweite: 9; Minimum: 6; Maximum: 14). Voraussetzung zum Einschluss in die Auswertung war, wie im Methodenteil erwähnt, dass mindestens Zeitpunkt 5 erreicht wurde. Zeitpunkt 5 entsprach dabei im Mittel einem Verlauf von 7,14 Monaten nach der Baseline-Untersuchung zum Zeitpunkt 0. Zum Zeitpunkt 5 hatten acht der 17 Patienten einen Tumorprogress nach Evaluation anhand der RANO-Kriterien (Wen et. al. 2010). Nach Abschluss der Datenakquisition im September 2016 wiesen elf der 17 Patienten einen Tumorprogress nach RANO auf.

Der Patient 6 - ohne Tumorprogress nach RANO - wies zum letzten Messzeitpunkt ein wachsendes nekrotische Volumen auf, das nur marginal Kontrastmittel anreicherte und nach RANO-Kriterien einer „nicht messbaren“ Läsion entsprach, die nicht als progredient gewertet werden konnte. Bei diesem Patienten ergab die volumetrische Ausmessung des anreichernden Tumors anhand der $\Delta qT1KM$ -maps jedoch einen progressiven Befund.

Der Patient 8, dessen Status ebenfalls als „*stable disease*“ interpretiert wurde, blieb diagnostisch strittig. Der histopathologische Befund nach Re-Operation ergab abschließend die Diagnose Pseudoprogress. Dennoch wurden im Resektat auch einzelne Tumorzellen gefunden. Für die Annahme der Differentialdiagnose Pseudoprogress sprach die Tatsache, dass die kontrastmittelaufnehmende Läsion nach erneuter Resektion nicht weiter an Größe zunahm.

Das PFS der 17 final ausgewerteten Patienten betrug im Mittel $10,52 \pm 4,82$ Monate (Spannweite: 17,3, Minimum: 3,2; Maximum 20,5). Das PFS aller Patienten insgesamt betrug $9,83 \pm 4,98$ Monate. Ende November 2015 erfolgte eine routinemäßige Aktualisierung der MRT-Scanner-Software. Ob dieses Update einen Einfluss auf die erhobenen Bilddaten hatte ist nicht bekannt.

Tab. 3: Patientenübersicht; f = weiblich; m = männlich; B = Biopsie; cR = komplette Resektion; pR = partielle Resektion; RT = Bestrahlung; TMZ = Temozolomid; CCNU = Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitrose-Urea; cy = zyklus; MGMT Status = MGMT-Promotormethylierungsstatus; n = negativ; p = positiv; KPS = Karnofsky Performance Status; TP = Zeitpunkt; n.a. = nicht vorhanden; RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group; VOL = Evaluation mittels volumetrischer Methode; BR = Best Response; Volumen = Kompartiment des anreichernden Tumors, * = nach volumetrischer Evaluation lag zum TP 5 ein Progress vor

Patient	Alter, Sex	Therapie	MGMT Status	KPS	Bestrahlung (Gy)	Follow-up-Zeit (TP)	Progress nach RANO (TP)	PFS nach RANO (Monate)	PFS nach VOL (Monate)	Best Response (TP)	Volumen BR (ml)	Volumen TP Progress (%) (ml)	Zunahme Volumen
1	52, f	B, RT+TMZ, TMZ (6 cy) + TTF	n	70	22	11	11	15,7	15,7	10	18,94	49,46	161
2	76, m	cR, RT+TMZ, TMZ (5 cy)	p	80	60	8	n.a.	12,7	12,7	8	0,13	n.a.	n.a.
3	58, f	B, RT+TMZ, TMZ (3cy)	p	100	60	7	5	7,6	3,6	1	1,31	4,46	240
4	66, m	pR, RT+TMZ, TMZ (5 cy), +CCNU (TP6)	n	90	60	9	5	7,4	1,9	0	7,03	11,46	63
5	62, f	pR, RT+TMZ, TMZ (5 cy)	n	80	60	12	6	9	9	5	1,44	5,16	258
6	52, m	B, RT+TMZ, TMZ (5 cy)	p	90	60	6	n.a./(5*)	8,6	7,3	4	23,86	35,19	48
7	40, f	cR, RT+TMZ, CCNU + TMZ (6 cy)	p	100	60	13	n.a.	20,5	20,5	9	0,3	n.a.	n.a.
8	46, m	cR, RT+TMZ, CCNU+TMZ (6 cy)	p	90	60	12	n.a.	18,6	18,6	7	0,36	7,47	1969
9	73, m	pR, RT+TMZ, TMZ (4 cy)	p	90	40	6	2	3,2	1,8	0	3,44	5,32	55
10	59, m	B, RT+TMZ, TMZ (3 cy)	n	80	60	5	3	5,4	4,03	0	5,03	7,48	49
11	51, f	pR, RT+TMZ +CCNU, TMZ+CCNU (5 cy)	p	100	60	9	n.a.	14,7	14,7	4	0,01	n.a.	n.a.
12	61, m	cR, RT+TMZ, TMZ (2 cy)	n	100	60	10	5	7,9	7,9	3	1,78	4,04	128
13	52, m	B, RT+TMZ, TMZ (3 cy)	n	70	60	5	5	6,9	6,9	4	4,98	46,94	842
14	55, m	B, RT+TMZ + CCNU, TMZ+CCNU (6 cy)	p	90	60	10	10	14	14	10	0,11	n.a.	n.a.
15	72, f	cR, RT mono, TMZ (4 cy)	p	100	40	5	5	8,6	8,6	3	0,38	7,29	1838
16	44, f	cR, RT+TMZ, TMZ (5 cy)	n	90	60	8	n.a.	11,6	11,6	8	0,02	n.a.	n.a.
17	68, f	pR, RT+TMZ, TMZ (4 cy)	n	100	60	7	4	6,4	6,4	3	0,57	2,13	276

4.2.1 Evaluation nach RANO

Nach RANO hatten nach Abschluss der Datenakquisition elf der 17 Patienten den Status einer „*progressive disease*“. Sechs Patienten hatten den Status einer „*stable disease*“. Die Progression wurde im Mittel zum Zeitpunkt $5,5 \pm 2,7$ (Spannweite: 9; Minimum: 2; Maximum: 11) festgestellt. Dies entsprach im Mittel einem PFS von $8,4 \pm 3,6$ Monaten (Spannweite: 12,5; Minimum: 3,2; Maximum: 15,7). Davon wies Patient 14 bildgebend keinen progressiven Befund auf. Allerdings verschlechterte sich dieser Patient klinisch zum Zeitpunkt 10 so stark, sodass sein Status als „*progressive disease*“ eingestuft wurde. Nach RANO spricht eine klare klinische Verschlechterung für einen Progress, wenn diese nicht mit anderen Ursachen als dem Tumor assoziiert ist, wie etwa einem Krampfanfall oder Nebenwirkungen der Therapie (Wen et. al., 2010). Bei Patient 6 wurde kein progressiver Status angenommen, obwohl dieser ein wachsendes nekrotisches Volumen zeigte. Die RANO-Kriterien ließen sich hier aufgrund nur kleiner, nicht messbarer kontrastmittelanreichernder Läsionen nicht zuverlässig anwenden. Die kontrastmittelaufnehmende Läsion von Patient 8 wurde histopathologisch als Pseudoprogredienz eingestuft, obwohl das Biopsat vereinzelt auch Tumorzellen aufwies. Hier wurde letztendlich dem Befund der Pathologen gefolgt und kein Progress angenommen. Im gesamten Therapieverlauf wiesen fünf Patienten (Patient 1, 6, 8, 13, 17) einen Pseudoprogredienz auf. Davon wurden im Verlauf nach RANO drei Patienten echt progredient (Patient 1, 13, 17).

4.2.2 Evaluation nach volumetrischer Methode auf den $\Delta qT1KM$ -maps

Auf den $\Delta qT1KM$ -maps wurde eine Volumenzunahme der anreichernden Läsion von ≥ 40 % gegenüber dem Zeitpunkt des besten Therapieansprechens als Progress gewertet. Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die entsprechenden Volumina zum Zeitpunkt des besten Ansprechens sowie des Progresses.

Nach Abschluss der Datenakquisition hatten nach Evaluation mittels der volumetrischen Methode ebenfalls elf der 17 Patienten den Status einer „*progressive disease*“. Tabelle 4 verdeutlicht, dass mit der volumetrischen Methode ein Tumorprogress immer spätestens zu dem Zeitpunkt festgestellt wurde, zu dem auch nach RANO die Kriterien eines Progresses erfüllt waren. Bei vier Patienten ließ sich ein Tumorprogress sogar zu einem

früheren Zeitpunkt feststellen. In keinem Fall wurde durch die volumetrische Ausmessung ein Tumorprogress zu einem späteren Zeitpunkt als nach RANO detektiert. Der Tumorprogress wurde volumetrisch im Mittel zum Zeitpunkt $4,6 \pm 3,4$ (Spannweite: 10; Minimum: 1; Maximum: 11) festgestellt. Dies entsprach im Mittel einem PFS von $7,3 \pm 4,5$ Monaten (Spannweite: 12,5; Minimum: 1,8; Maximum: 15,7) (Nach RANO: $8,4 \pm 3,6$ Monaten Spannweite: 12,5; Minimum: 3,2; Maximum: 15,7). Insgesamt wurde volumetrisch ein Progress also ca. einen Monat früher detektiert. Bei den vier Patienten, die volumetrisch frühzeitig als progredient diagnostiziert wurden, verkürzte sich das PFS gegenüber der Evaluation nach RANO im Mittel um etwa drei Monate (PFS nach RANO: $5,9 \pm 2,0$ Monate; PFS nach volumetrischer Ausmessung: $2,8 \pm 1,1$ Monate).

Patient 6, dessen anreichernde Läsionen nach RANO nicht messbar waren, wies zum Zeitpunkt 5 eine Volumenzunahme von 48 % auf und hatte nach der volumetrischen Methode ebenfalls die Kriterien des Progresses erfüllt. Zum Zeitpunkt 6 nahm das Volumen des anreichernden Tumors sogar um 85% zu, womit sich der Verdacht einer realen Progression erhärtete. Nach Zeitpunkt 6 brach der Patient die Studienteilnahme ab. Auf späteren konventionellen MRT-Bildern war eine sichere Beurteilung aufgrund nach wie vor bestehender großer nekrotischer Läsionen weiterhin nicht möglich. Abbildung 12 zeigt, dass sich die anreichernden Läsionen auf den $\Delta qT1KM$ -maps mit der volumetrischen Methode trotz der Komplexität des Tumors einfach ausmessen ließen.

Die Patienten 7 und 11 (jeweils ohne Tumorprogress), wiesen das kleinste Volumen im VOI des anreichernden Tumors während des Therapieverlaufs auf (Patient 7: Zeitpunkt 9, 0,3 ml; Patient 11: Zeitpunkt 4 0,01 ml). Beide Patienten hatten im weiteren Verlauf eine Volumenzunahme von mehr als 40 %, welche jeweils nicht als Progress gewertet wurden. Die messbaren Kontrastmittelanreicherungen entsprachen nur dem Resektionsrand. Bildmorphologisch gab es hier keine Korrelate für einen Progress. Die Volumina schwankten im Verlauf stets unter einem ml und wurden nicht berücksichtigt. Die Patienten 1, 6, 8, 13 und 17 wiesen zum Zeitpunkt des Pseudoprogredienz im VOI des anreichernden Tumors Zunahmen von mehr als 40 % auf. Bei vier der fünf Patienten betrug die Volumenzunahme zum Zeitpunkt des Pseudoprogredienz ebenfalls mehr als 40 %. Patient 14, der sich nur klinisch progredient manifestierte, wurde auch mit der volumetrischen Ausmessung nicht als progredient erfasst.

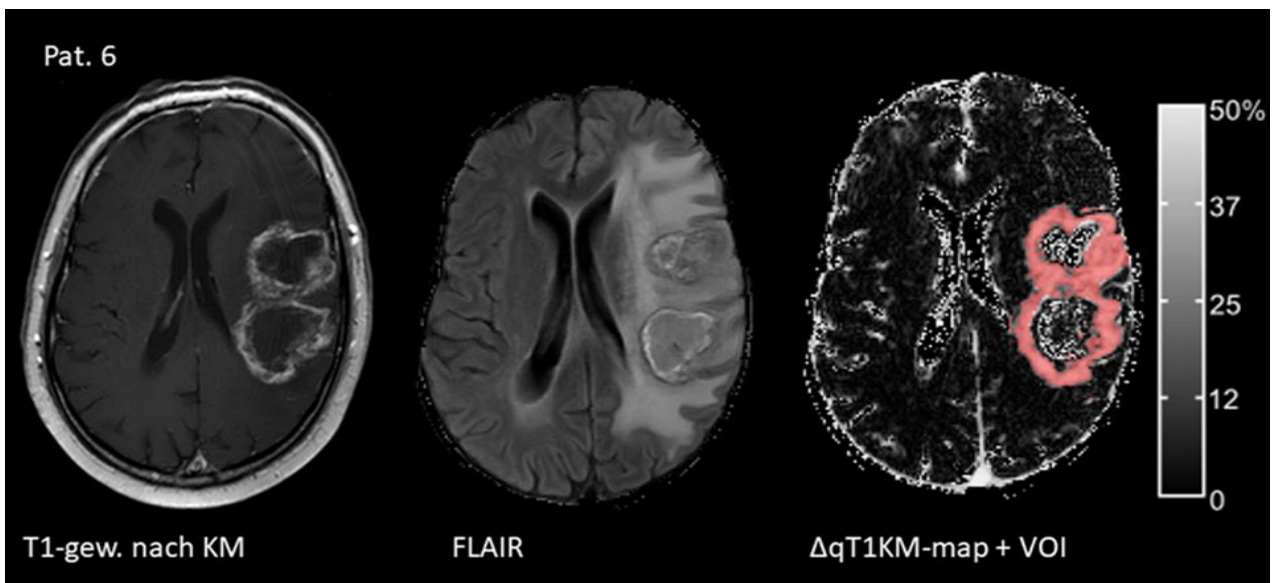


Abb. 12: Patient 6. Komplexer, nekrotischer, mehrläsionaler Tumor; KM = Kontrastmittel
 VOI = Volume Of Interest; auf der $\Delta qT1KM$ -map lässt sich das Kompartiment des anreichernden Tumors (rot) einfach volumetrisch ausmessen; auf der T1-gewichteten Aufnahme nach KM und der FLAIR ist die Berechnung der Querschnittsfläche nach RANO nicht möglich

4.3 Kontrastmittelanreicherung

Bei der Analyse der $\Delta qT1KM$ -maps wurden in der Randzone des deutlich kontrastmittelanreichernden Tumors (anreichernder Tumor) weitere wolkenähnlich kontrastmittelanreichernde Läsionen (Wolke) beobachtet.

4.3.1 Wolke

Wie unter 2.5 erläutert, wurde die Entdeckung des Phänomens der Wolke, von der an diesem Projekt forschenden Arbeitsgruppe und somit mir als Co-Autor, bereits publiziert (Müller et. al., 2017). Insbesondere die Erklärungen über die mögliche Pathophysiologie und die damit auf den $\Delta qT1KM$ -maps bildmorphologisch einhergehenden Veränderungen der Wolke (siehe 5.1.5), orientieren sich an der Publikation. Die statistische Auswertung der Daten dieser Arbeit bezieht sich jedoch auf eine größere Stichprobe als in der Publikation (Dissertation: 156 Untersuchungen, 17 Patienten; Paper: 107 Untersuchungen, 14 Patienten). Die Ergebnisse aus dieser Dissertation und der Publikation werden unter 5.1.5 diskutiert.

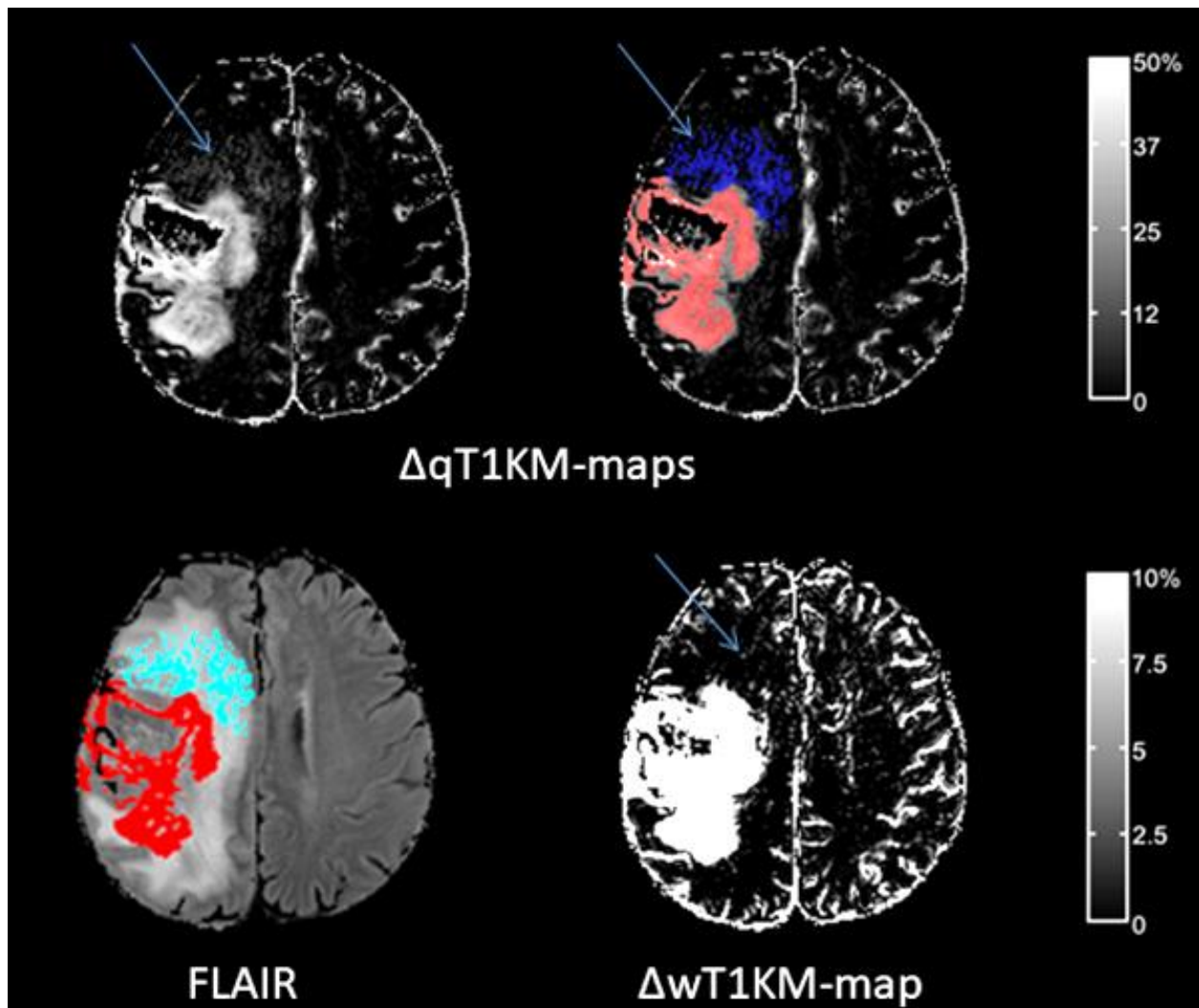


Abb. 13: Darstellung der Wolke bei Patient 4; KM = Kontrastmittel; Die $\Delta qT1KM$ -map zeigt nicht nur das Kompartiment des deutlich anreichernden Tumors (rot), sondern auch Läsionen mit wolkenähnlichen flauen Anreicherungen (blau). Die Wolke lag dabei innerhalb aber nicht kongruent in der Zone der FLAIR-Hyperintensitäten. Die Wolke ist nicht sichtbar auf der konventionell T1-gewichteten kontrastmittelverstärkten Subtraktionsmap ($\Delta wT1KM$ -map). Nach der semiautomatischen Volumetrierung wurde die Wolke definiert als T1-Zeit-Verkürzung von 10-50 % nach KM auf der $\Delta qT1KM$ -map.

Die Wolke imponierte als flau kontrastmittelaufnehmende Läsion, die sich entweder in unmittelbarer Umgebung zum deutlich anreichernden Tumor befand oder auch vom Tumor entfernt das Parenchym infiltrierte. Die Wolke befand sich regelhaft in der gleichen Region, die in der T2-gewichteten Sequenz oder FLAIR-Sequenz Ödem aufwies. Ödem und Wolke waren jedoch nie kongruent zueinander. Das auf den $\Delta qT1KM$ -maps beobachtete Kompartiment der Wolke blieb auf den konventionellen

gewichteten $\Delta wT1KM$ -maps unsichtbar, unabhängig davon welche Fenster und Kontrastabstufungen für die Anzeige gewählt wurden (siehe Abb. 13). Auch auf den drei exemplarisch durchgeführten T1-gewichteten Sequenzen, die im Anschluss an die quantitativen Sequenzen nach Kontrastmittel im MR-Protokoll gemacht wurden, blieb die Wolke unsichtbar. Dadurch wurde ausgeschlossen, dass die Wolke nur ein Phänomen einer späten Kontrastmittelanreicherung im Parenchym sein könnte. Jeder der 17 Patienten wies im Verlauf das Kompartiment der Wolke auf. Bei zwei der 17 Patienten fehlte der Zeitpunkt 0 (Patient 12, 16). Die Patienten 4 und 6 wiesen zum Zeitpunkt 0 keine Wolke auf. Zwei der 17 Patienten wiesen zum Zeitpunkt 1 keine Wolke auf (Patient 5, 12).

Auf den $\Delta qT1KM$ -maps betrug die Verkürzung der T1-Zeit zum Zeitpunkt 0 in der Wolke $18,94 \pm 9,28$ % und in der kontralateralen Kontrollregion $4,12 \pm 1,02$ %. Der Unterschied der T1-Zeiten in Wolke und Kontrollregion war signifikant ($p < 0,0001$; KI = 9,88, 19,76 %). In der identischen Region betrug die Veränderung der Signalintensität auf den $\Delta wT1KM$ -maps in der Wolke $7,71 \pm 6,16$ % und in der kontralateralen Kontrollregion $1,61 \pm 0,43$ %. Der Unterschied in der Veränderung der Signalintensität in Wolke und der Kontrollregion war ebenfalls signifikant ($p < 0,001$; KI = 2,83, 9,36 %). Die mittleren Werte für die Verkürzung der T1-Zeit auf den $\Delta qT1KM$ -maps in der Wolke für alle Zeitpunkte (TP0-TP13) betragen etwa 20 % ($19,75 \pm 2,61$ %), und die mittleren Werte für die Veränderung der Signalintensität auf den $\Delta wT1KM$ -maps in der identischen Region fluktuieren um 8 % ($8,11 \pm 2,65$ %) (siehe Abb. 14). In der Wolke war die mittlere Verkürzung der T1-Zeit auf den $\Delta qT1KM$ -maps signifikant größer als die Veränderung der Signalintensität auf den $\Delta wT1KM$ -maps (16-27 % vs. 5-14 %; $p < 0,0001$; KI = 9,59, 13,68 %). Die Wolke trat im Studienverlauf bei jedem Patienten mindestens einmal auf (siehe Abb. 17).

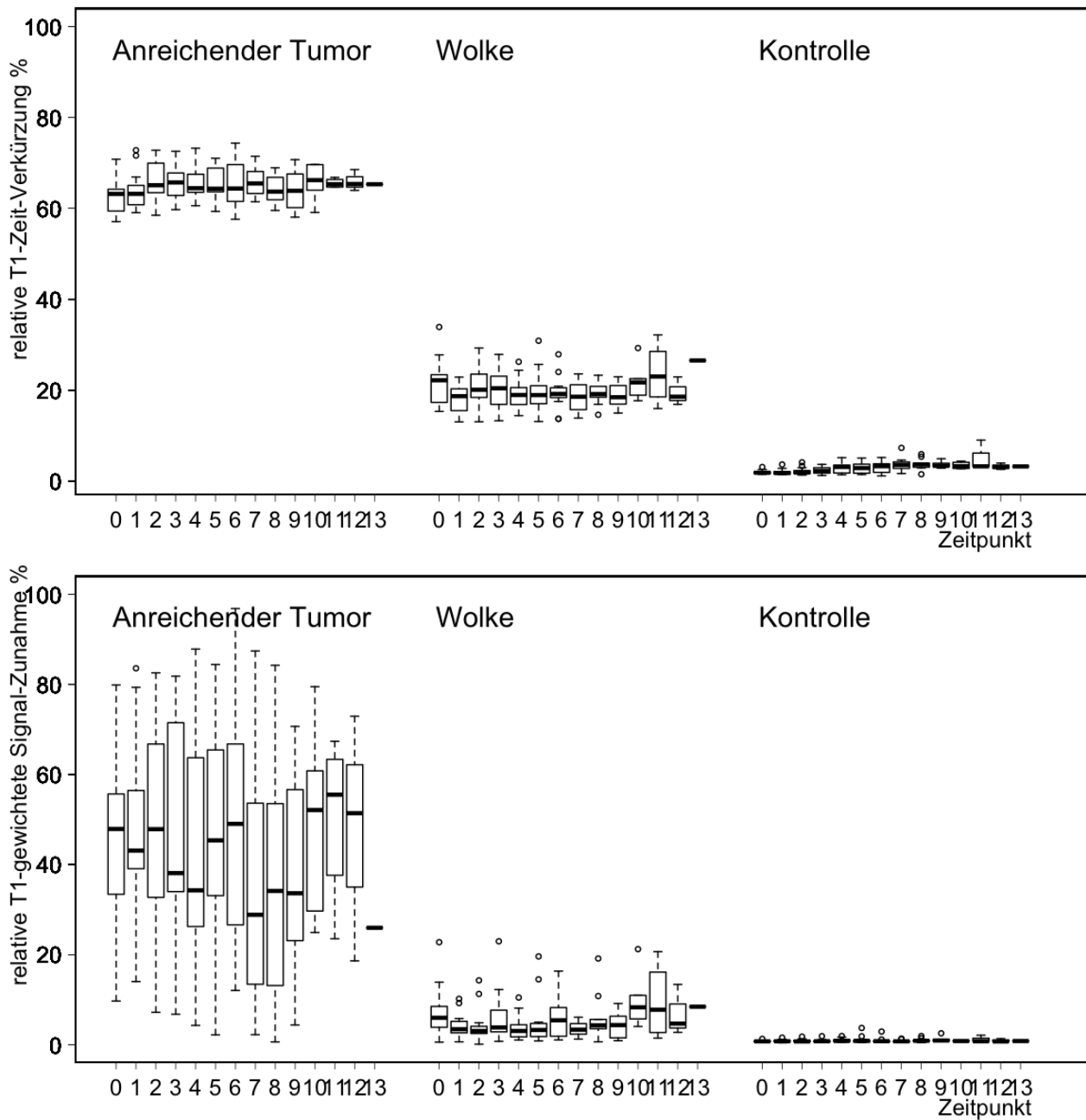


Abb. 14: Box Plots von relativer T1-Zeit-Verkürzung (oben), gemessen auf $\Delta qT1KM$ -maps, und relativer Zunahme der T1-gewichteten Signalintensität (unten), gemessen auf $\Delta wT1KM$ -maps, nach der Applikation von Kontrastmittel in in den Kompartimenten anreichernder Tumor, Wolke und der Kontrollregion. (Boxen: oberes und unteres Quartil; dicke Linien: Median; Antennen: extremste Werte ohne Ausreißer; Kreise: Ausreißer).

4.3.2 Anreichernder Tumor

Zu jedem Zeitpunkt war die mittlere Verkürzung der T1-Zeit im Kompartiment des anreichernden Tumors auf den $\Delta qT1KM$ -maps signifikant größer als die Veränderung der Signalintensität in der identischen Region auf den $\Delta wT1KM$ -maps (62-66 % vs. 29-53 %; $p < 0,0001$; KI = 15,51; 23,42 %) (siehe Abb. 14). Zu jedem Zeitpunkt waren die Standardabweichungen der mittleren Werte der Signalintensitäten auf den $\Delta wT1KM$ -maps signifikant größer als die T1-Zeit-Verkürzungen auf den $\Delta qT1KM$ -maps (17-29 % vs. 1-5 %; $p < 0,0001$; KI = 16,99, 21,48 %). Die mittleren Werte der Kontrollregion variierten im gesamten Therapieverlauf auf den $\Delta qT1KM$ -maps zwischen 3,2 % und 4,6 % und zwischen 1,6 % und 2,5 % auf den $\Delta wT1KM$ -maps ($p < 0,0001$, KI = 1,51, 2,03 %).

4.4 Prädiktion des PFS anhand früher Volumenänderungen

Im frühen Therapieverlauf wurde mittels ROC-Analysen ein prädiktiver Marker für das PFS gesucht. Zeitpunkt 5 diente dabei als Referenzzeitpunkt. Dazu wurden die Volumenänderungen in den Kompartimenten anreichernder Tumor, Wolke und Ödem zwischen Zeitpunkt 0 und 1 sowie zwischen Zeitpunkt 1 und 2 analysiert (siehe Tab. 5). Die angegebenen Werte für Sensitivität und Spezifität entsprechen Punktschätzwerten. Zum Zeitpunkt 1 befanden sich die Patienten in der Radiochemotherapie. Zum Zeitpunkt 2 hatten die Patienten die Radiochemotherapie abgeschlossen und der erste Zyklus Temozolomid als Monotherapie stand bevor (siehe Abb. 7). Eine graphische Übersicht der gesamten Volumenänderungen in den einzelnen Kompartimenten für jeden Patienten gibt Abbildung 17.

4.4.1 Anreichernder Tumor

Die ROC-Analyse ergab, dass eine Zunahme des Volumens des anreichernden Tumors von mindestens 15,5 % (Cut-off-Wert) zwischen Zeitpunkt 1 und 2 das PFS mit einer Sensitivität von 87,5 % (Punktschätzer) und einer Spezifität von 66,7 % (Punktschätzer) voraussagte (Area Under The Curve (AUC) = $84,7 \pm 10,3$ %) (siehe Tab. 5) Die frühe Volumenänderung des anreichernden Tumors war demnach ein guter Prädiktor für das

PFS. 13 der 17 Patienten wiesen zwischen Zeitpunkt 1 und 2 eine Volumenzunahme des anreichernden Tumors auf, davon war bei zehn Patienten die Zunahme größer 15,5 %. Bei zwei Patienten fehlte Zeitpunkt 0. Die Kaplan-Meier Überlebensanalyse ergab, dass Patienten mit einer Volumenzunahme von mindestens 15,5 % zwischen Zeitpunkt 1 und 2 ein signifikant kürzeres PFS hatten als solche, die eine kleinere Volumenzunahme zeigten (Kaplan Meier log rank: $p = 0,023$) (siehe Abb. 16). Die Volumenänderung des anreichernden Tumors zwischen Zeitpunkt 0 und 1 war nicht prädiktiv für das PFS der Patienten ($AUC = 45,8 \pm 16,1 \%$).

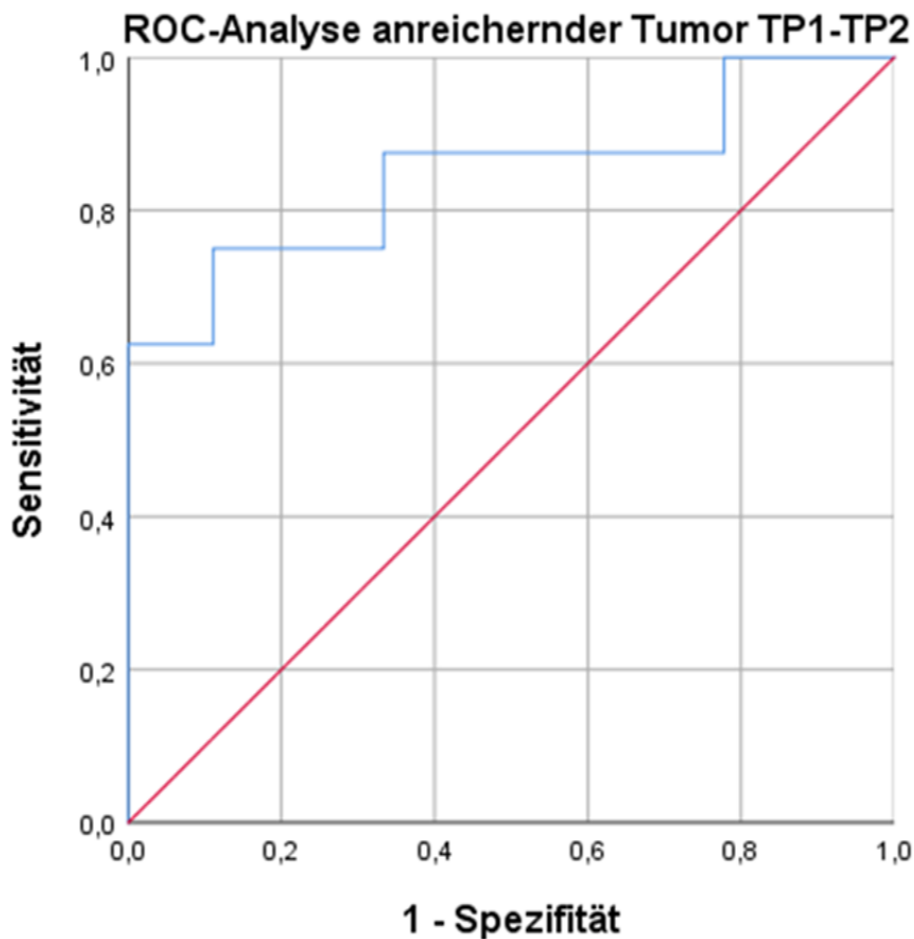


Abb. 15: ROC-Analyse zur Abschätzung der Prädiktionskraft ($AUC = 84,7 \pm 10,3 \%$) des PFS anhand der Volumenänderung des anreichernden Tumors zwischen Zeitpunkt 1 und 2. Eine Zunahme des anreichernden Tumor von mindestens 15,5 % sagte, das PFS mit einer Sensitivität von 87,5 % (blaue Linie) und einer Spezifität von 66,7 % (blaue Linie) voraus. rote Linie = Bezugslinie;

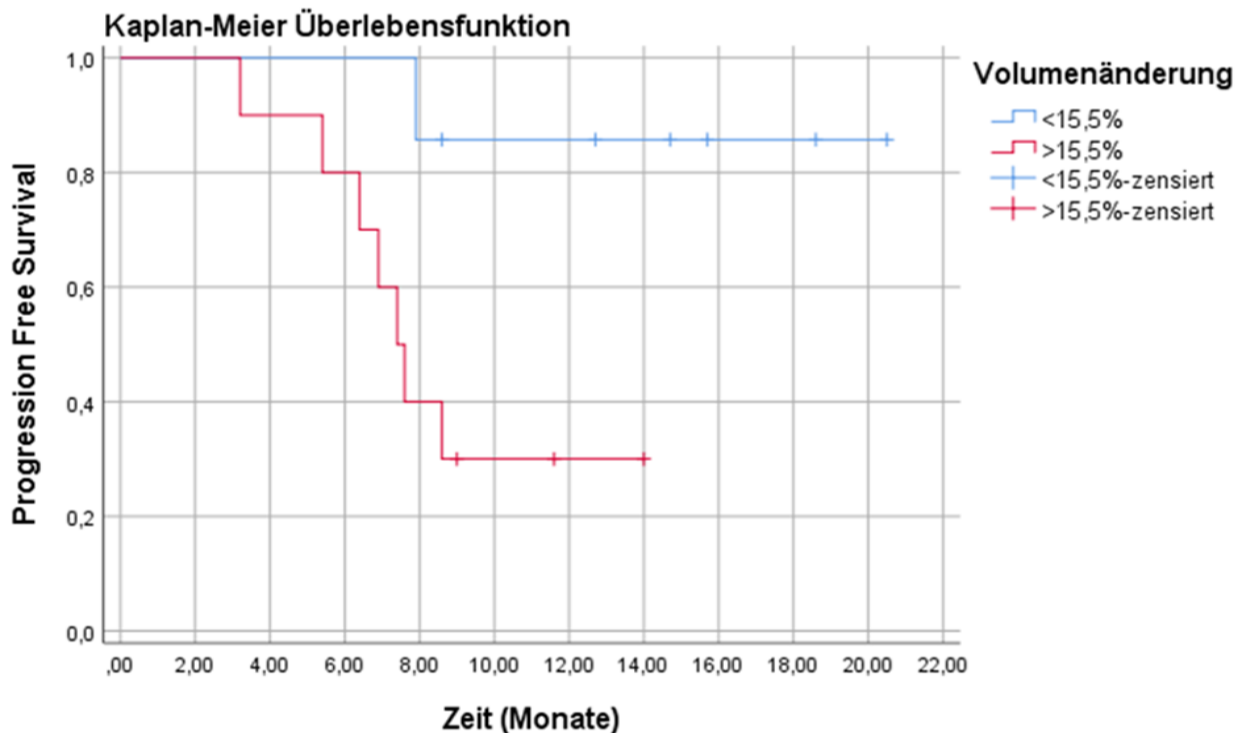


Abb. 16: Kaplan-Meier Überlebensfunktion ($p = 0,023$ (log rank)) für das PFS für Patienten mit einer Zunahme von $> 15,5\%$ (rote Linie) im Kompartiment des anreichernden Tumors zwischen Zeitpunkt 1 und 2, verglichen mit Patienten mit einer Zunahme kleiner $< 15,5\%$ (blaue Linie). Ein senkrechter Knick in einer Linie markiert den Zeitpunkt eines Progresses. zensiert: senkrechte kleine Striche markieren das PFS der Patienten, die bis zum Evaluationszeitpunkt 5 keinen Progress hatten. PFS = Progression-Free Survival

4.4.2 Wolke

Die ROC-Analyse ergab, dass eine Abnahme des Volumens der Wolke von mehr als 73,15 % zwischen Zeitpunkt 0 und 1 ein längeres PFS mit einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 37,5 % voraussagt ($AUC = 59,4 \pm 15,9\%$). Damit ist die Volumenänderung in der Wolke ein schwacher Prädiktor für das PFS. Zehn der 17 Patienten hatten zum Zeitpunkt 1 eine Volumenabnahme im Kompartiment der Wolke. Fünf Patienten zeigten eine Volumenzunahme. Die Kaplan-Meier Überlebensanalyse ergab, dass Patienten mit einer Volumenabnahme von mindestens 73,15 % zwischen Zeitpunkt 0 und 1 kein signifikant längeres PFS hatten als solche, die eine kleinere Volumenabnahme oder eine Volumenzunahme aufwiesen (Kaplan Meier log rank: $p =$

0,33).

Die ROC-Analyse ergab, dass eine Abnahme des Volumens der Wolke von mehr als 8,4 % zwischen Zeitpunkt 1 und 2 ein längeres PFS mit einer Sensitivität von 85,7 % und einer Spezifität von 37,5 % voraussagt (AUC = 77,7 ± 13,1 %). Damit ist die Volumenänderung in der Wolke ein solider Prädiktor für das PFS. Fünf der 17 Patienten zeigten zwischen Zeitpunkt 1 und 2 eine Abnahme im VOI der Wolke. Zehn der Patienten zeigten hingegen eine Volumenzunahme. Zwei Patienten zeigten in diesem Intervall keine Wolke. Die Kaplan-Meier Überlebensanalyse ergab, dass Patienten mit einer Volumenabnahme von mindestens 8,4 % zwischen Zeitpunkt 1 und 2 kein signifikant längeres PFS hatten als solche, die eine kleinere Volumenabnahme oder eine Volumenzunahme aufwiesen (Kaplan Meier log rank: p = 0,39).

4.4.3 Ödem

Die Volumenänderung im Kompartiment des Ödems zwischen Zeitpunkt 0 und 1 und zwischen Zeitpunkt 1 und 2 waren nicht prädiktiv für das PFS (AUC = 53,1 ± 16,8 %; AUC = 68,1 ± 13,3 %).

Tab. 5: Übersicht der ROC-Analysen hinsichtlich der prädiktiven Marker für das PFS anhand der Volumenänderungen in den Kompartimenten Anreichernder Tumor, Wolke und Ödem in den Intervallen TP0 – TP1 und TP1 – TP2. TP = Zeitpunkt; AUC = Area Under The Curve; SD = Standardabweichung; Cut-off = gewählter Grenzwert für die Volumenänderung; PFS = Progression Free Survival

Marker	Intervall	AUC ± SD (%)	Cut-off (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PFS
Anreichernder T.	TP0 – TP1	45,8 ± 16,1	7,5	50,0	50,0	↓
Wolke	TP0 – TP1	59,4 ± 15,9	-73,2	83,3	37,5	↑
Ödem	TP0 – TP1	53,1 ± 16,8	20,5	71,4	57,1	↓
Anreichernder T.	TP1 – TP2	84,7 ± 10,3	15,5	87,5	66,7	↓
Wolke	TP1 – TP2	77,7 ± 13,1	-8,4	85,7	37,5	↑
Ödem	TP1 – TP2	68,1 ± 13,3	7,8	75,0	44,4	↓

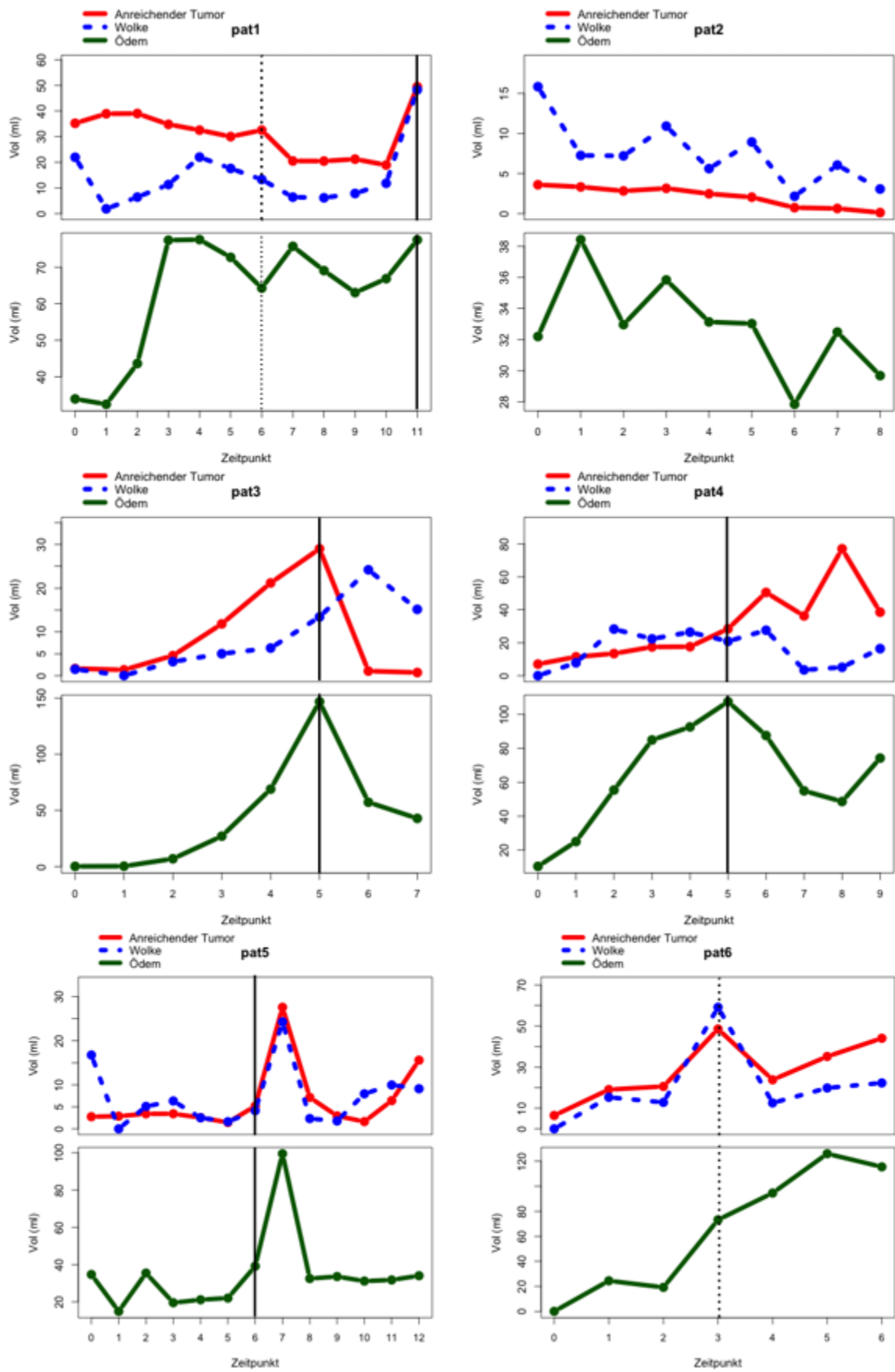
Tab. 6: Übersicht der prozentualen Volumenänderungen in den Kompartimenten anreichernder Tumor, Wolke und Ödem zwischen TP0 und TP1 sowie TP1 und TP2. f = weiblich; m = männlich; TP = Zeitpunkt; RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group; n.a. = nicht vorhanden; infinite = unendliche Zunahme; out = Ausreißer

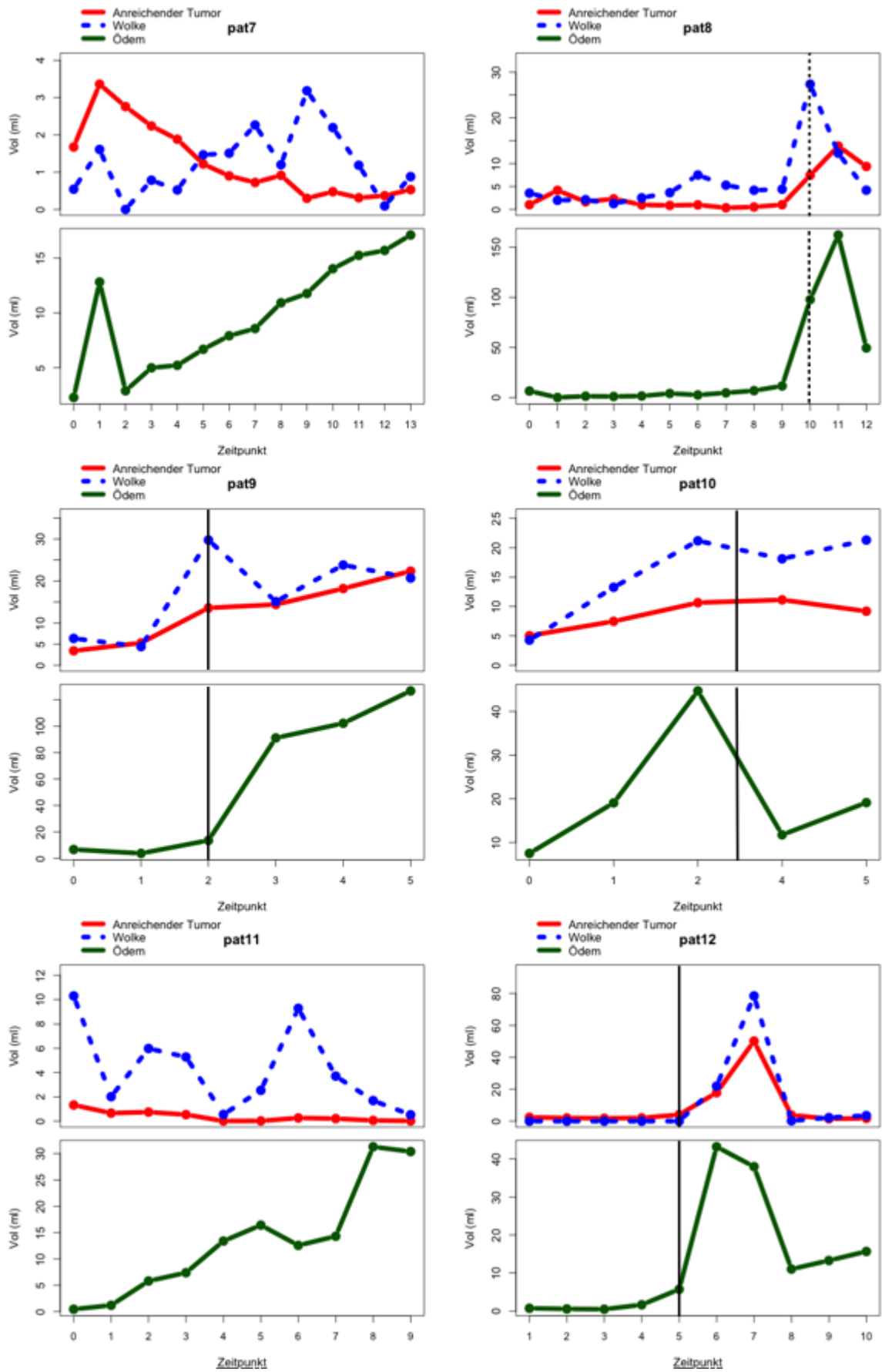
Patient	Alter, Sex	Follow-up-Zeit (TP)	Progress nach RANO (TP)	PFS nach RANO (Monate)	Anreichernder Tumor; Änderung % TP0-TP1	Anreichernder Tumor; Änderung % TP1-TP2	Wolke; Änderung % TP0-TP1	Wolke; Änderung % TP1-TP2	Ödem; Änderung % TP0-TP1	Ödem; Änderung % TP1-TP2
1	52, f	11	11	15,7	10,6	0,2	-91,5	243,9	-4,3	34,5
2	76, m	8	n.a.	12,7	-7,5	-15,0	-54,2	-0,7	19,3	-14,2
3	58, f	7	5	7,6	-10,3	240,0	-98,2	infinite	66,7	1885,7
4	66, m	9	5	7,4	63,0	17,4	infinite	260,4	139,7	121,2
5	62, f	12	6	9,0	4,3	18,4	-100,0	100,0	-57,0	137,9
6	52, m	6	n.a.	8,6	193,2	8,0	infinite	-16,1	infinite	-21,5
7	40, f	13	n.a.	20,5	101,2	-17,9	198,0	-100,0	456,9	-77,3
8	46, m	12	n.a.	18,6	300,0	-60,1	-44,1	6,5	-99,9	infinite
9	73, m	6	2	3,2	54,6	156,2	-30,6	571,3	-44,4	258,8
10	59, m	5	3	5,4	48,7	42,4	210,0	59,6	154,6	134,8
11	51, f	9	n.a.	14,7	-50,4	13,6	-80,4	195,5	170,4	387,4
12	61, m	10	5	7,9	n.a.	-16,2	n.a.	n.a.	n.a.	-23,3
13	52, m	5	5	6,9	-18,5	168,7	-61,4	387,1	21,8	-6,9
14	55, m	10	10	14,0	-79,4	144,4	-62,4	-18,0	out	-56,7
15	72, f	5	5	8,6	n.a.	940,0	n.a.	1114,9	41,5	14,7
16	44, f	8	n.a.	11,6	n.a.	40,0	n.a.	out	n.a.	0,9
17	68, f	7	4	6,4	0,0	206,7	-65,9	-80,8	-27,0	109,4

4.5 Korrelationen der VOIs

Die Volumetrierung der Tumorkompartimente für jeden Patienten zu jedem Zeitpunkt, erlaubte die graphische Darstellung der Volumenänderungen von anreichernden Tumor, Wolke und Ödem über den gesamten Therapieverlauf (siehe Abb. 17). Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Volumina der Kompartimente miteinander korrelieren.

Das Volumen des anreichernden Tumors wies im gesamten Studienverlauf im Mittel $9,86 \pm 14,67$ ml (Minimum: 0,00 ml; Maximum: 76,99 ml) auf, während die Wolke im Mittel Werte von $8,74 \pm 13,34$ ml (Minimum: 0,00 ml; Maximum: 78,45 ml) annahm. Der Mittelwert für das Volumen des Ödems betrug $31,35 \pm 33,77$ ml (Minimum: 0,00 ml; Maximum: 162, 10 ml). Die Volumina des anreichernden Tumors und der Wolke korrelierten monoton über den gesamten Studienzeitraum mittelmäßig ($r = 60,7$ %; $R^2 = 36,8$ %). Geringfügig schlechter korrelierte das Volumen der Wolke mit dem des Ödems ($r = 55,8$ %; $R^2 = 31,3$ %). Die Korrelation zwischen den Volumina des anreichernden Tumors und des Ödems fiel gering aus ($r = 48,3$ %; $R^2 = 23,3$ %). Alle Korrelationen waren zweiseitig signifikant ($p < 0,01$).





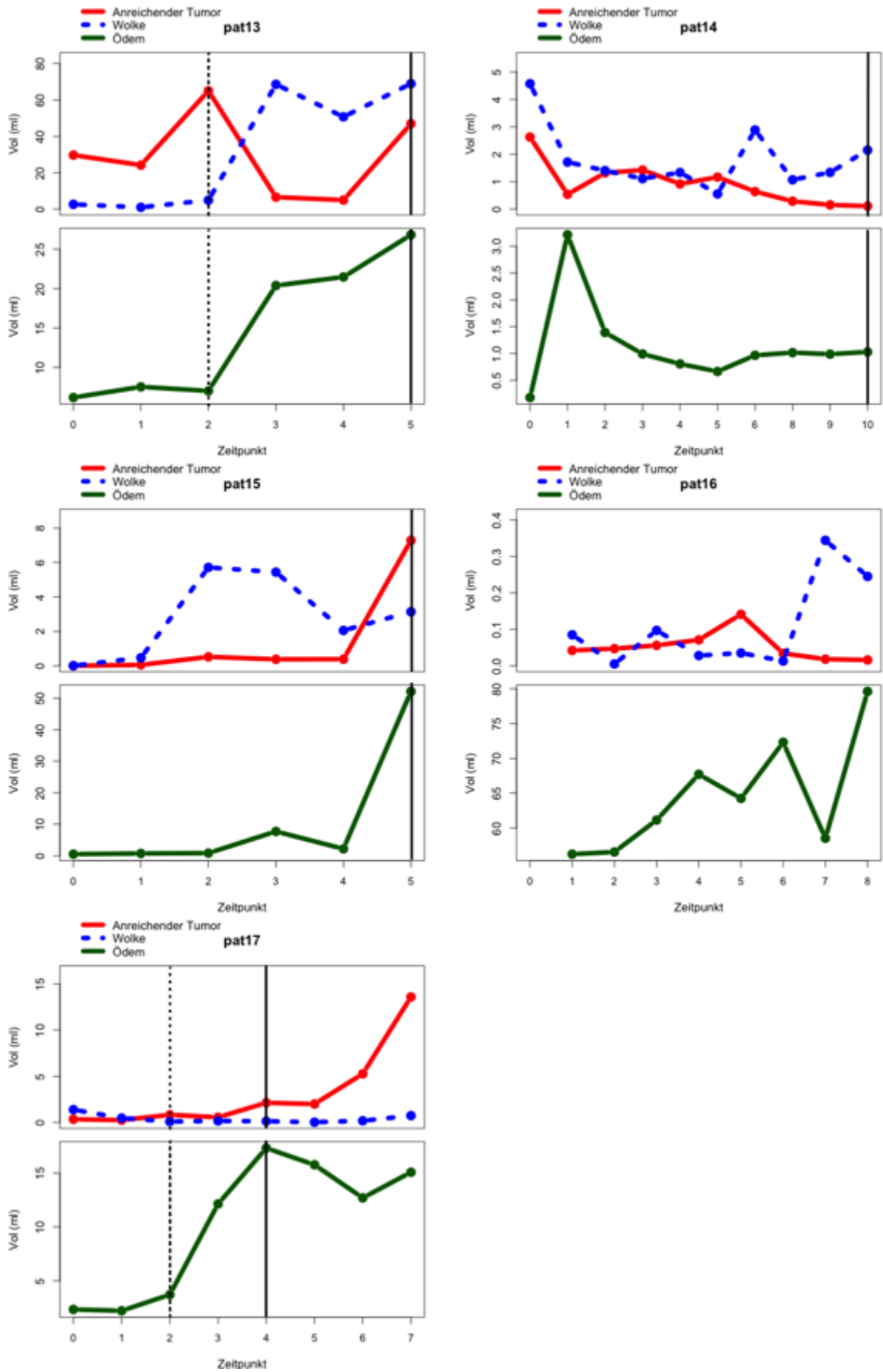


Abb. 17: Volumenverlaufskurven (ml) von anreicherndem Tumor, Wolke und Ödem im Therapieverlauf. durchgezogene Linie: Zeitpunkt Progress; gepunktete Linie: Zeitpunkt Pseudoprogress; Evaluation nach RANO.

4.6 Wachstum des Ödems vor Progress und Pseudoprogress

Abbildung 17 zeigt für jeden Patienten die Änderungen der Volumina im gesamten Therapieverlauf sowie die Zeitpunkte des Progresses und Pseudoprogresses - sofern solch ein Ereignis vorlag. Insgesamt zeigten im Studienverlauf elf Patienten einen Progress und fünf Patienten einen Pseudoprogress. Auf den $\Delta wT1KM$ -maps wurde, wie unter 3.5.3 beschrieben, das Kompartiment des Ödems volumetriert. Bei den Volumenänderungen des Ödems fiel während des Therapieverlaufs auf, dass der Beginn der Ödemzunahme in einigen Fällen vor echtem Progress bzw. vor Pseudoprogress variierte. So zeigte sich bei echtem Progress häufiger als bei Pseudoprogress ein früherer Beginn der Ödemzunahme (siehe Tab. 7).

Der Beginn der Ödemzunahme wurde auf den Zeitpunkt festgelegt, ab dem das Volumen des Ödems nur noch an Größe zunahm. (Beispiel Patient 1: Progress → Zeitpunkt 11, Beginn der Ödemzunahme → Zeitpunkt 10, Zunahme anreichernder Tumor → Zeitpunkt 11) (siehe Abb. 17). Progress und Pseudoprogress wurden anhand der konventionellen Sequenzen nach RANO definiert (siehe 2.4.5.3.2).

Bei Tumorprogress, der bei allen Patienten mit Ausnahme von Patient 14 (nur klinisch progredient) mit einer Zunahme des anreichernden Tumors einherging, zeigte das Kompartiment des Ödems bei fünf von elf Patienten eine dem Progress vorausgehende Volumenzunahme (Patient 1, 3, 5, 13, 17). In diesen Fällen ging die Ödemzunahme dem Progress ein bis drei Zeitpunkte voraus. Bei fünf von elf Patienten zeigten Ödem und anreichernder Tumor zeitgleich eine Volumenzunahme. Bei keinem Patienten verkleinerte sich das Volumen des Ödems zum Zeitpunkt des Progresses.

Bei Pseudoprogress, der auch mit einer Volumenzunahme im Kompartiment des anreichernden Tumors einherging, zeigte sich nur bei einem Patienten (Patient 8) eine vorzeitige Ödemzunahme. Bei vier Patienten (Patienten 1, 6, 13, 17) zeigte sich keine vorzeitige Ödemzunahme. Bei zwei Patienten verkleinerte sich das Volumen des Ödems zum Zeitpunkt des Pseudoprogresses sogar (Patienten 1 und 13). Patient 8 präsentierte

sich bildmorphologisch bis zum Zeitpunkt der Re-Biopsie progredient. Histopathologisch wurde das biopsierte Gewebe trotz einzelner nachgewiesener Tumorzellen als Pseudoprogredienz gewertet.

Die beschriebenen Beobachtungen warfen die Frage auf, ob der Beginn der Ödemzunahme eine Unterscheidung zwischen Progress und Pseudoprogredienz ermöglicht. Mittels eines Fisher-Exakt Test wurde die Unabhängigkeit der Diagnose vom Beginn der Ödemzunahme überprüft:

Nullhypothese: Die Diagnose (Progress vs. Pseudoprogredienz) ist unabhängig vom Beginn der Volumenzunahme des Ödems.

Alternativhypothese: Die Diagnose (Progress vs. Pseudoprogredienz) ist abhängig vom Beginn der Volumenzunahme des Ödems.

Der Fisher-Exakt Test ergab, dass bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ die Nullhypothese nicht abzulehnen ist ($p = 0,558$). Folglich ist die Diagnose eines Progresses bzw. Pseudoprogredienzes nicht signifikant abhängig vom Beginn der Volumenzunahme des Ödems.

Tab. 7: Häufigkeitsverteilung der Ödemzunahme in Abhängigkeit von der Diagnose Progress oder Pseudoprogredienz.

		Ödemzunahme vor Diagnose		
		ja	nein	gesamt
Pseudoprogredienz	Anzahl	1	4	5
	%	20,00%	80,00%	100,00%
Progress	Anzahl	5	6	11
	%	45,50%	54,50%	100,00%
gesamt	Anzahl	6	10	16
	%	37,50%	62,50%	100,00%

5. Diskussion

Im Folgenden werden die Fragestellungen bezüglich der klinischen Wertigkeit der quantitativen MRT konsekutiv beantwortet.

5.1 Ist die quantitative T1-Bildgebung geeignet, um den Therapieverlauf bei Glioblastom zu evaluieren?

5.1.1 Vergleichende Therapieevaluation von volumetrischer Methode mittels $\Delta qT1KM$ -maps und den RANO-Kriterien

In dieser Arbeit wurde überprüft, ob die quantitative T1-Bildgebung geeignet ist, um den Therapieverlauf beim Glioblastom unter Standardtherapie zu evaluieren. Dabei wurde das Resultat der Evaluation mit dem Ergebnis der an der Standard-MRT-Untersuchung angewandten RANO-Kriterien verglichen. Darüber hinaus wurde evaluiert, ob und welche Vor- und Nachteile die quantitative Bildgebung und eine Volumetrierung derselben haben (Wen et al., 2010). Zudem sollten kritische Fälle bei der Anwendung der volumetrischen Methode mittels $\Delta qT1KM$ -maps diskutieren werden.

Das Kompartiment des deutlich kontrastmittelanreichernden Tumors wurde auf den $\Delta qT1KM$ -maps zu jedem Zeitpunkt für jeden Patienten segmentiert und das entsprechende VOI semiautomatisch berechnet. Eine Zunahme von mindestens 40 % im VOI des anreichernden Tumors wurde als Tumorprogress definiert. Auf diese Weise wurde der Progress zuvor in Studien zu volumetrischen Therapieevaluationen definiert (Galanis et al., 2006; Kanaly et al., 2014).

Nach RANO hatten nach Abschluss der Studie elf von 17 Patienten einen Progress („progressive disease“) und sechs Patienten einen stabilen Befund („stable disease“). Nach der volumetrischen Methode mittels $\Delta qT1KM$ -maps hatten ebenfalls elf von 17 Patienten eine „progressive disease“ (64,7 %) und sechs Patienten eine „stable disease“. Aus Tabelle 4 geht hervor, dass mittels der semiautomatischen volumetrischen Methode ein Tumorprogress immer spätestens zu dem Zeitpunkt wie nach den RANO-Kriterien festgestellt wurde. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich $\Delta qT1KM$ -maps sehr gut eignen, um einen Tumorprogress festzustellen. Zudem sprechen die Ergebnisse dafür,

dass die auf den $\Delta qT1KM$ -maps basierende volumetrische Methode einen Progress früher anzeigt als die herkömmliche Methode nach den RANO-Kriterien: In vier von elf Fällen wurde ein Tumorprogress zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert (Patienten 3, 4, 9 und 10). Hierdurch ist möglicherweise ein klinischer Vorteil gegenüber den RANO-Kriterien gegeben, da eine frühzeitige Detektion eines Progresses eine frühzeitige Therapieumstellung ermöglichen kann.

Andererseits basieren die RANO-Kriterien nicht allein auf bildgebenden Kriterien. Eine Verschlechterung des klinischen Status erfüllt auch bei unauffälliger Bildgebung die Kriterien eines Tumorprogresses (Wen et al., 2010). Analog dazu wurde bei Patient 14 zum Zeitpunkt 10 der Status „progressive disease“ aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Status angenommen. Bildgebend ließ sich bei Patient 14 weder eine signifikante Zunahme der T2-Läsion, noch eine Größenzunahme der kontrastmittelaufnehmenden Läsion von $\geq 25\%$ im Querschnitt nachweisen. Auch auf den $\Delta qT1KM$ -maps zeigte sich zum Zeitpunkt 10 keine Volumenzunahme im anreichernden Tumor von $\geq 40\%$. Der Fall von Patient 14 offenbart die Limitationen einer rein auf Bildgebung basierenden messtechnischen Evaluation des Tumorprogresses. Zudem wird deutlich, dass auch die den RANO-Kriterien überlegen erscheinende volumetrische Methode stets im Zusammenhang mit dem klinischen Zustand des Patienten zu prüfen ist. Unter dieser zusätzlichen Voraussetzung - der Verschlechterung des klinischen Status - wären anhand von $\Delta qT1KM$ -maps bei zwölf von 17 Patienten (70,6 %) eine „progressive disease“ und bei fünf Patienten eine „stable disease“ diagnostiziert worden. Unter Hinzunahme dieses Progress-Kriteriums wäre damit die volumetrische Evaluation mittels $\Delta qT1KM$ -maps bezüglich der Detektion eines Progresses deutlich sensitiver als die RANO-Kriterien.

Durch den Therapieverlauf von Patient 8 wurden die Limitationen beider Evaluationsmethoden deutlich. Auf den konventionellen Sequenzen erfüllten sich die Kriterien eines Tumorprogresses aufgrund der zunehmenden Kontrastmittelanreicherung. Ebenso zeigte sich zum Zeitpunkt 8 auf den $\Delta qT1KM$ -maps eine Volumenzunahme des anreichernden Tumors von 47,1 %, sodass auch hier der Verdacht auf einen Tumorprogress bestand. Die histopathologische Untersuchung des resezierten Gewebes nach Re-Operation ergab überraschend den Befund eines Pseudoprogesses. Dieser Fall zeigt zweierlei: Einerseits ist die quantitative MRT -

ebenso wie die konventionelle MRT - der histopathologischen Untersuchung in der definitiven Diagnosestellung unterlegen. Andererseits ist auch drei Monate nach Beendigung der Strahlentherapie mit dem Auftreten eines Pseudoprogresses zu rechnen, was die Notwendigkeit der Entwicklung bildgebender Methoden zur Unterscheidung der beiden Entitäten erneut verdeutlicht.

Der Verlauf von Patient 6 demonstrierte einen entscheidenden Vorteil der volumetrischen Evaluation mittels $\Delta qT1KM$ -maps gegenüber den RANO-Kriterien. Nach den RANO-Kriterien erfolgt die Größenberechnung des Tumors durch Ausmessung der Querschnittsfläche einer Läsion lediglich in einer Schicht (2D). Dadurch ist eine präzise und reproduzierbare Größenbestimmung der kontrastmittelanreichernden Läsionen insbesondere bei komplexen Tumoren mit in der Regel zusätzlichen nekrotischen Anteilen schwierig oder gar unmöglich (Bendszus und Platten, 2010). Die semiautomatische Volumetrierung mittels der $\Delta qT1KM$ -maps erlaubt hingegen eine Messung des gesamten kontrastmittelanreichernden Volumens unabhängig von der Komplexität und Nekrotisierung einer Raumforderung. Bei Patient 6 wurde nach den RANO-Kriterien eine „stable disease“ diagnostiziert, da sich die RANO-Kriterien aufgrund nur kleiner, nicht messbarer kontrastmittelanreichernder Läsionen nicht zuverlässig anwenden ließen. Erschwerend kam hinzu, dass der Tumor aus mehreren Läsionen bestand. Allerdings nahm bei diesem Patienten die Tumornekrose deutlich zu, was mit einem Tumorprogress assoziiert gewesen sein könnte. Mittels der semiautomatischen Volumetrierung konnte das Volumen des anreichernden Tumors auf den $\Delta qT1KM$ -maps trotz der Komplexität des Tumors einfach und sicher ausgemessen werden. Interessanterweise zeigte der Patient 6 auf den $\Delta qT1KM$ -maps zum Zeitpunkt 5 eine Volumenzunahme von 43 % und zum Zeitpunkt 6 sogar von 83 %. Dies wäre definitionsgemäß ein Tumorprogress. Die Klärung, ob es sich bei Patient 6 tatsächlich um eine „progressive disease“ oder eine „stable disease“ handelte, blieb letztendlich offen, da der Patient 6 nach Zeitpunkt 6 die Studie aus persönlichen Gründen verließ. Auffällig war der insgesamt subjektiv schlechte klinische Zustand des Patienten bei den MRT-Untersuchungen, der möglicherweise Ausdruck eines Tumorwachstums war. Eine nachfolgende MRT-Untersuchung mittels konventioneller Sequenzen zeigte einen weitestgehend zur Voruntersuchung stabilen Befund, der nach wie vor aufgrund der großen nekrotischen Anteile sowie der mehreren Läsionen schwer zu beurteilen war.

5.1.2 Vorteile der volumetrischen Evaluation

Die frühere Erkennung eines Tumorprogresses mittels der volumetrischen Methode gegenüber den RANO-Kriterien sowie die bei Patient 6 aufgeführten Vorteile werfen die Frage auf, ob in der Therapieevaluation bei Glioblastom künftig volumetrische Methoden angewendet werden sollten. Wen et. al. (2010) wiesen in der Veröffentlichung der RANO-Kriterien ihrerseits auf die Limitationen der zweidimensionalen Ausmessung in einer Schicht hin und forderten die Entwicklung zuverlässiger, reproduzierbarer, volumetrischer Methoden. In verschiedenen Studien wurde der Krankheitsverlauf beim Glioblastom mittels volumetrischer Methoden anhand von konventionellen Sequenzen evaluiert. Mehrere Studien belegen, dass die Ergebnisse einer semiautomatischen volumetrischen Messung in der Evaluation des Glioblastoms gegenüber einer eindimensionalen und zweidimensionalen Messung (RANO) am stärksten zwischen verschiedenen Anwendern miteinander korrelierten (Chow et al., 2014; Kanaly et al., 2014). Interessanterweise korrelierten in strittigen Fällen die Ergebnisse der volumetrischen Methode besser mit der klinischen Situation, als die Ergebnisse einer zweidimensionalen Methode (Wang et al., 2012). Das deckt sich mit der Beobachtung von Patient 6, bei dem die klinische Verschlechterung mit einer Volumenzunahme des anreichernden Tumors einherging, welche in der zweidimensionalen konventionellen Bildgebung verborgen blieb. Shah et al. (2016) konnten hingegen keinen signifikanten Unterschied in der Verwendung von zweidimensionalen oder dreidimensionalen Messungen der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie des PFS feststellen. Pichler et al. (2013) konnten in einer kleinen Pilotstudie anhand von RANO (94 %) sogar mehr progrediente Tumore diagnostizieren als durch eine volumetrische Ausmessung der kontrastmittelanreichernden Läsion (78 %). Offen bleibt an dieser Stelle, ob die volumetrische Methode zur Detektion eines Progresses in der beschriebenen Studie so genau ist wie die volumetrische Evaluationsmethode dieser Arbeit. Bei Pichler et. al. (2013) wurde das Volumen des anreichernden Tumors über Werte definiert, die auf konventionellen Sequenzen eine um mindestens 20 % größere Signalintensität aufwiesen als die Werte aus einem VOI aus dem gesunden Hirnparenchym. Letztendlich sprechen jedoch die Ergebnisse dieser hier aufgeführten Studien sowie die anhand von $\Delta qT1KM$ -maps gewonnenen Erkenntnisse für den Trend zur Anwendung

sorgfältiger volumetrischer Methoden, da deren Ergebnisse offensichtlich besser zur Klinik der Patienten passen und gut reproduzierbar sind.

5.1.3 Vorteile der Evaluation anhand von $\Delta qT1KM$ -maps für die Klinik

Unter der Annahme, dass die Ergebnisse einer volumetrischen Evaluation kompatibler zum klinischen Status sind, stellt sich die Frage, ob die volumetrische Methode mittels $\Delta qT1KM$ -maps Vorteile bietet. Bei vier von elf Patienten ließ sich durch die volumetrische Methode mittels $\Delta qT1KM$ -maps die Diagnose eines Progresses zu einem früheren Zeitpunkt als nach den RANO-Kriterien stellen. Folglich verkürzte sich das PFS aller Patienten mit Progress gegenüber der Evaluation nach den RANO-Kriterien. Im Mittel wurde ein Progress ca. einen Monat früher detektiert. Die alleinige Betrachtung der Patienten, die durch die volumetrische Ausmessung frühzeitig als progredient diagnostiziert wurden, zeigt, dass in dieser Gruppe der Progress sogar etwa drei Monate früher detektiert wurde.

Dies ist eine erhebliche Zeitspanne für die sehr schwer erkrankten Patienten, deren Prognose bei einem medianen Gesamtüberleben von 14,6 Monaten infaust ist (Stupp et al., 2005). Durch die frühzeitigere Diagnose eines Tumorprogresses mittels $\Delta qT1KM$ -maps könnte das Therapiemanagement optimiert werden: Unwirksame Therapien könnten abgebrochen und neue Therapiestrategien mit den Patienten diskutiert werden. Insgesamt geben die aktuellen Leitlinien kein einheitliches therapeutisches Vorgehen bei Rezidiv vor. Vielmehr erfolgt eine sorgfältige individuelle Indikationsprüfung für eine erneute Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie (Weller et al., 2014). Der Wert einer Re-Operation bleibt unklar. Durch eine Re-Operation kann die Tumormasse reduziert und zusätzliche Lebenszeit gewonnen werden. Eine große Metaanalyse ergab, dass das mediane Überleben nach Re-Operation 9,7 Monate beträgt und dass das Gesamt-Überleben durch das Ausmaß der Resektion verbessert wird (Montemurro et al., 2016). Ebenso ist das Vorgehen bei erneuter Bestrahlung nicht standardisiert, wobei die DGN-Leitlinie am ehesten die HFSRT empfiehlt (DGN, 2014). So betrug das mediane Gesamt-Überleben nach erneuter Bestrahlung als HFSRT 8 Monate bzw. 11 Monate, wobei ein jüngeres Alter der Patienten, ein kleineres Tumolvolumen und eine kurze Zeitspanne zwischen Primärdiagnose und Rezidiv mit einem verbesserten Überleben

assoziiert waren (Combs et al., 2005; Fogh et al., 2010). Hinsichtlich einer Second-Line-Chemotherapie gibt es bis heute keinen Standard. Einen eindeutigen Vorteil für das Gesamt-Überleben wurde weder in der Monotherapie von Nitroseharnstoffen, Temozolomid und Bevacizumab oder in Kombination der Substanzen beschrieben (Yung et al., 2000; Friedman et al., 2009; Kreisl et al., 2009; Reithmeier et al., 2010; Desjardins et al., 2012). Vielversprechender erscheint der Ansatz bei Rezidiv eine HFSRT mit Bevacizumab zu kombinieren, da hier ein Gesamt-Überleben von 12,5 Monaten erzielt werden konnte (Gutin et al., 2009). Neben neuen Therapiestrategien kann auch der Abbruch einer unwirksamen Therapie einen Vorteil für die Patienten bedeuten. Aufgrund des Einsparens von Nebenwirkungen kann die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

An dieser Stelle wäre eine vergleichende Evaluation von quantitativer Volumetrierung und einer Volumetrierung anhand von konventionellen Sequenzen sinnvoll gewesen, um mögliche methodische Vorteile der $\Delta qT1KM$ -maps gegenüber der Volumetrierung anhand konventioneller Sequenzen zu überprüfen. In dieser Arbeit erfolgte keine vergleichende Volumetrierung anhand von konventionellen T1-gewichteten kontrastmittelverstärkten Subtraktionskarten, da im MRT-Protokoll dieser Studie bewusst Standardsequenzen eingesetzt wurden. Folglich wurden keine nativen sowie kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten-3D-Sequenzen gemessen. Anhand konventioneller T1-gewichteter Schichtaufnahmen sind keine volumetrischen Messungen möglich, weil es sich weder um iso-volumetrische Bilder handelt, noch das Gehirn lückenlos erfasst wird. Dennoch lässt sich anhand der Subtraktionskarten der konventionellen T1-gewichteten Sequenzen theoretisch herleiten, dass die quantitativen Messungen robustere Werte erbringen. Die mit konventioneller Sequenz messbaren Signalintensitäten bzw. die relativen Änderungen derselben nach zuvor intravenöser Kontrastmittelgabe streuten wesentlich stärker im Kompartiment des anreichernden Tumor als die relativen Änderungen der quantitativ bestimmten T1-Relaxationswerte, die in den $\Delta qT1KM$ -maps in der identischen Region visualisiert waren (siehe Abb. 14). Dies lässt vermuten, dass bei Volumetrierung anhand der Subtraktionen T1-gewichteter-3D-Sequenzen ebenfalls deutlichere Streuungen der Werte zu erwarten wären, die bei einer semiautomatischen Volumetrierung unzuverlässige Ergebnisse erbracht hätten.

5.1.4 Vor- und Nachteile der quantitativen MRT

Die geringere Streuung der relativen T1-Zeit-Verkürzungen ($\Delta qT1KM$ -maps) gegenüber den relativen Signalintensitätsveränderungen ($\Delta wT1KM$ -maps) ist als ein Vorteil der quantitativen Bildgebung zu sehen. Der Bildeindruck, der aus der Grauabstufung auf den $\Delta qT1KM$ -maps entsteht, resultiert aus der für jeden Voxel quantitativ berechneten relativen Veränderung der T1-Zeit, während in der konventionellen Bildgebung der Bildkontrast auf Signalintensitätsunterschieden beruht. Die $\Delta qT1KM$ -maps zeigen die kontrastmittelanreichernden Areale genauer und visuell deutlicher, ein Effekt der durch die geringe Streuung dieser Werte gut erklärbar ist. Die stärkere Streuung der Signalintensitäten ist physikalisch nachvollziehbar. Die Signalintensitäten in T1-Wichtungen sind durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Neben der T1-Zeit sind dies – wenn auch in geringerem Ausmaß - die T2*-Relaxationszeit, die Protonendichte und B1 Feldinhomogenitäten (Elster 1988, Yokoo et al., 2010).

Aus der Genauigkeit der quantitativen Messungen ergeben sich Vorteile hinsichtlich der automatisierten Bearbeitung von Bilddaten und künftigen Fragestellungen. Während in dieser Arbeit aufgrund der „voxelweisen“ Berechnung der T1-Zeit der Tumor in einzelne Kompartimente unterteilt wurde, könnten möglicherweise künftig Kombinationen mit anderen quantitativen Messungen (T2-Relaxationszeit, Protonendichte etc.) dazu beitragen, weitere Tumorbestandteile wie Nekrosen oder Blutungen anhand der T1-Zeit zu charakterisieren. Eine Einordnung anderer Gewebe und Pathologien bei anderen (zerebralen) Erkrankungen anhand ihrer physikalischen Eigenschaften ist grundsätzlich vorstellbar. Zudem ermöglicht die quantitative T1-Zeit-Berechnung Messungen von unterschiedlichen Zeitpunkten und Personen direkt miteinander zu vergleichen.

Ein weiterer Vorteil der $\Delta qT1KM$ -maps ist, wie bereits erwähnt, die durch die geringere Streuung der Werte erleichterte semiautomatische Volumetrie. Dennoch waren solche Volumetrierungen nicht vollautomatisch möglich, sondern erforderten eine visuelle Kontrolle der segmentierten Kompartimente. Dazu wurden die Segmentierungen schichtweise mit den konventionellen T1- und T2-gewichteten Sequenzen sowie der FLAIR-Sequenz verglichen und ggf. manuell korrigiert. Potenzielle methodische Fehler in der Volumetrierung der Kompartimente lagen in Partialvolumeneffekten an Gewebegrenzflächen. Dies traf insbesondere auf das VOI des Ödems zu, welches auf den $\Delta dT1$ Ödem-maps volumetriert wurde. Hier bestand die Schwierigkeit, reale T1-Zeit-

Verlängerungen im Tumor und peritumoralen Gewebe von Voxeln mit ähnlichen T1-Zeiten wie im Bereich der Liquor-gefüllten Sulci abzugrenzen, insbesondere wenn Ödemzonen bis an die inneren und äußeren Liquorräume reichten. Ödem und Liquor weisen aufgrund ihres jeweils hohen Wassergehalts ähnliche T1-Zeiten auf. Die T1-Zeit-Verlängerungen im Bereich der Liquor-gefüllten Sulci auf den $\Delta dT1$ Ödem-maps traten dennoch überraschend auf, da in diesen Arealen bei einer exakten Koregistrierung und Interpolation der Bilddatensätze keine T1-Zeit-Verlängerungen zu erwarten waren. Möglicherweise waren die Koregistrierung und Interpolation, durch die ein Voxel auf jeder map im optimalen Fall dem gleichen anatomischen Korrelat entspricht, weniger genau als erwartet. Für die semiautomatische Ausmessung der Kompartimente kamen erschwerend postoperative Veränderungen hinzu, die sich im weiteren Verlauf veränderten, insbesondere das Schrumpfen der postoperativ noch blut- und liquorgefüllten Resektionshöhlen. Wie unter 3.4.4. beschrieben, maßen die $\Delta dT1$ Ödem-maps T1-Zeit-Verlängerungen zwischen verschiedenen Messzeitpunkten und keine T1-Zeit-Verkürzungen. Dies bedingte im Einzelfall, dass sich auf den $\Delta dT1$ Ödem-maps zu einem Zeitpunkt n um die geschrumpfte Resektionshöhle eine schmale Zone von Voxeln mit Werten <1 , also eine leere Zone, darstellte, weil die entsprechenden Voxel zum Zeitpunkt 0 größere T1-Werte hatten. Dies erforderte im Einzelfall ebenfalls manuelle Korrekturen, die möglicherweise zu geringfügigen Ungenauigkeiten in den Volumina des Ödems geführt haben können.

Ferner bleibt anzumerken, dass die Evaluation des Krankheitsverlaufs des Glioblastoms anhand von $\Delta qT1KM$ -maps ebenso wie die Evaluation nach den RANO-Kriterien nicht ohne die intravenöse Applikation von Kontrastmittel auskommt. Nachteilig gegenüber den RANO-Kriterien ist die aufwendigere Postprozessierung der Bilddaten und der damit einhergehende zeitliche Mehraufwand. Hinzu kommt das erforderliche Erlernen des Umgangs mit der Volumetrierungssoftware.

5.1.5 Phänomen der Wolke

Wie unter 4.3. beschrieben, wurde auf den $\Delta qT1KM$ -maps neben dem deutlich anreichernden Tumor ein weiteres Kompartiment entdeckt, welches flau Kontrastmittel anreicherte und vereinfacht als „Wolke“ bezeichnet wurde. Interessanterweise konnte

die Wolke nur auf den $\Delta qT1KM$ -maps beobachtet werden, während in den konventionellen Sequenzen und auch auf den $\Delta wT1KM$ -maps dieses Kompartiment nicht zu sehen war. Im gesamten Therapieverlauf trat die Wolke bei jedem Patienten mindestens einmal auf.

Um auszuschließen, dass es sich bei der Wolke lediglich um eine späte Kontrastmittelanreicherung auf den $\Delta qT1KM$ -maps handelte, wurde in drei Fällen im Anschluss an die quantitativen Sequenzen die T1-gewichtete Sequenz wiederholt. Dabei zeigte sich in den Regionen der Wolke in keinem Fall eine Anreicherung von Kontrastmittel.

Für den gesamten Studienverlauf zeigte sich, dass zu jedem Zeitpunkt die relativen T1-Zeit-Verkürzungen im Kompartiment der Wolke auf den $\Delta qT1KM$ -maps signifikant größer waren als die Änderung der relativen Signalintensitäten auf den $\Delta wT1KM$ -maps in der identischen Region (16-27 % vs. 5-14 %). Dies könnte dafür sprechen, dass die $\Delta wT1KM$ -maps weniger sensibel für die Erfassung sehr kleiner Mengen Kontrastmittel im peritumoralen Hirngewebe sind. Zwar war auf den $\Delta wT1KM$ -maps ein signifikanter Unterschied in der Änderung der relativen Signalintensität zwischen dem Kompartiment der Wolke und der kontralateralen Kontrollregion messbar. Trotz dieses messbaren Unterschieds ließ sich visuell keine Wolke vom Hirnparenchym abgrenzen.

Umgekehrt könnte die Beobachtung der Wolke auf den $\Delta qT1KM$ -maps also bedeuten, dass mittels der $\Delta qT1KM$ -maps kleinste Schrankenstörungen detektierbar sind. Interessanterweise war auch die T1-Zeit-Verkürzung auf den $\Delta qT1KM$ -maps im Kompartiment des anreichernden Tumors zu jedem Zeitpunkt größer als die Signalveränderung auf den $\Delta wT1KM$ -maps in der identischen Region (62-66 % vs. 29-53 %), was zusätzlich dafür sprechen könnte, dass $\Delta qT1KM$ -maps Kontrastmittelanreicherungen sensibler detektieren.

5.1.5.1 Pathophysiologischer Erklärungsansatz

Das Phänomen der Wolke ist neu. Die relativen T1-Zeit-Veränderungen im Kompartiment der Wolke zeigten sich auf den $\Delta qT1KM$ -maps gegenüber der kontralateralen Kontrollregion signifikant verkürzt. Die T1-Zeit, gemessen in ms, ist eine biophysikalische Konstante, sodass Gewebe anhand ihrer charakteristischen T1-Zeit

unterschieden werden können. In diesem Fall beruhten die messbaren Differenzen der relativen T1-Zeiten zwischen Kontrollregion und Wolke auf den $\Delta qT1KM$ -maps im Wesentlichen auf einer unterschiedlich starken Kontrastmittelaufnahme. Der Übertritt von Gadolinium-Molekülen des Kontrastmittels in das Gewebe führt aufgrund einer beschleunigten Energieabgabe in Form einer Spin-Gitter-Wechselwirkung zu einer Verkürzung der T1-Zeit (Fröhlich, 2014). Normalerweise verhindert eine intakte Blut-Hirn-Schranke den Übertritt von Gadolinium-Molekülen in das Gewebe (Lüllmann-Rauch, 2009). Demnach könnten die Unterschiede der relativen T1-Zeit-Verkürzungen zwischen Wolke und Kontrollregion Ausdruck eines vermehrten Übertritts von Gadolinium-Molekülen als Folge einer Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke im Kompartiment der Wolke sein, die möglicherweise tumorassoziiert ist.

Tumore, wie das Glioblastom, zeichnen sich durch eine ausgeprägte Neoangiogenese aus (Roessner und Müller-Hermelink, 2008). Die tumorassoziierte Neoangiogenese beeinflusst die Gefäßarchitektur der Hirngefäße und erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (Papadopoulos et al., 2001, Visted et al., 2003). Passend dazu, zeigten sich im anreichernden Tumor die stärksten relativen T1-Zeit-Verkürzungen.

Überraschend war, dass auch in der Kontrollregion eine relative T1-Zeit-Verkürzung messbar war. Fraglich ist hier, ob die Berechnungen der $\Delta qT1KM$ -maps weniger genau waren als angenommen oder ob Kontrastmittel diffus im Hirnparenchym anreicherte.

5.1.5.1.1 Peritumorale Zone bei Glioblastom

Der kontrastmittelanreichernde Tumor ist das Zentrum des Glioblastoms. Die Kontrastmittelaufnahme ist dabei Folge einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. Aus mehreren Studien ist bekannt, dass sich außerhalb des kontrastmittelanreichernden Tumors Areale mit diffus infiltrierenden Tumorzellen befinden (Kelly et al., 1987; Yamahara et al., 2010). Dieses Areal wird auch als die peritumorale Zone bezeichnet. Folglich lassen sich mittels Standard MRT nicht die tatsächlichen Grenzen des Glioblastoms bestimmen. Interessanterweise trat die Wolke bevorzugt in der unmittelbaren Umgebung des anreichernden Tumorareals auf, sodass die Wolke möglicherweise das morphologische Korrelat der infiltrativen Zone darstellt.

Um die tatsächlichen Grenzen des Tumors besser einschätzen zu können, wurde die Region außerhalb des kontrastmittelanreichernden Tumors bislang mit verschiedenen MRT-Methoden untersucht. Aus der MR-Spektroskopie ist bekannt, dass eine Reduktion der Konzentration von N-Acetyl-Aspartat und der Cholin/N-Acetyl-Aspartat Index die Tumorzellinfiltration in der peritumoralen Zone anzeigen (Pirzkall et al., 2004; Stadlbauer et al., 2007). In der Diffusionstensorbildgebung zeigte sich in der peritumoralen Zone eine erhöhte mean diffusivity (MD) als Zeichen eines erhöhten Wassergehalts, sowie eine Abnahme der fractional anisotropy (FA) als mögliches Korrelat einer Tumorzellinfiltration (Lu et al., 2003). Ein in der MRT-Perfusions-Bildgebung gut untersuchter Parameter ist das regional cerebral blood volume (rCBV), welches in der peritumoralen Zone häufig erhöht ist (Blasel et al., 2010; Blasel et al., 2011). Es ist bekannt, dass das ein erhöhtes rCBV mit der pathologischen Neovaskularisation von intrakraniellen Raumforderungen korreliert (Cha, 2006). Dies führte zu der Annahme, dass ein peritumoraler Anstieg des rCBV mit tumorinduzierten Gefäßveränderungen assoziiert ist (Blasel et al., 2011). Müller et al. (2017) wiesen nun im Kompartiment der Wolke bei allen bis auf einen Patienten eine Erhöhung des rCBV nach. In Anbetracht dessen, dass ein „reines“ Ödem, zum Beispiel um Metastasen, eher eine Abnahme des rCBV aufweist (Blasel et al., 2010), unterstützt diese Beobachtung die Überlegung, dass die Wolke der Infiltrationszone entspricht.

Charakteristisch für die Infiltrationszone eines Tumors ist die Koexistenz von normalen Gefäßen und Neoangiogenese (Roessner und Müller-Hermelink, 2008). Auch das Glioblastom ist mit einer erhöhten Rate an mikrovaskulärer Gefäßproliferation assoziiert (Louis et al., 2007). In der Neoangiogenese von Tumoren spielt der VEGF-Signalweg eine zentrale Rolle. An entsprechende Rezeptoren auf Tumorzellen bindendes VEGF löst einen proangiogenen Effekt aus (Hicklin und Ellis, 2005). Überschreitet der Tumor eine gewisse Größe kommt es infolge eines lokalen Sauerstoffdefizits zum Umlegen des „angiogenen Schalters“, wodurch eine Hochregulation von proangiogenen Faktoren wie VEGF und eine erhöhte Angiogenese ausgelöst wird (Roessner und Müller-Hermelink, 2008). Daneben erhöht VEGF die Permeabilität der Gefäße (Gavard et al., 2006), wodurch Kontrastmittel in das Hirnparenchym austreten kann. Demnach könnte das Kompartiment der Wolke als Korrelat einer diffusen Infiltration von Tumorzellen mit proangiogenetischer Aktivität in der peritumoralen Zone des Glioblastoms interpretiert

werden. Interessanterweise zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Volumen des anreichernden Tumors und dem Volumen der Wolke. Dieser Zusammenhang könnte dafür sprechen, dass die Größe des Tumors die Größe der Infiltrationszone anzeigt. Denkbar wäre hingegen auch, dass die Wolke durch diffundierte Kontrastmittelpartikel aus dem anreichernden Tumor entsteht. Diese könnten sich im peritumoralen Gewebe verteilen und zu der wolkenähnlichen Anreicherung führen. Dagegen spricht jedoch der große Durchmesser des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels, der einen Diffusionsradius im Bereich von Nanometern erwarten lassen (Stefanini et al., 2008). Die Überbrückung der Distanz zwischen anreicherndem Tumor und den wolkenähnlichen Läsionen erscheint in der Zeit zwischen Kontrastmittelapplikation und Aufnahme der Bilder für die Kontrastmittelpartikel unwahrscheinlich. Letztendlich würde nur eine histopathologische Untersuchung der peritumoralen Zone eine zuverlässige Aussage über Entstehung und Zusammensetzung des Kompartiments der Wolke erlauben, welche aber aus ethischen Aspekten in unserer Fallserie nicht durchgeführt werden konnte.

5.2 Sind die in der quantitativen T1-Bildgebung gemessenen frühen Volumenänderungen der Tumor-Kompartimente prädiktiv für das Progression Free Survival (PFS)?

Die infauste Prognose des Glioblastoms belegt das durchschnittlich ca. 6,9 Monate andauernde PFS unter Standardtherapie (Stupp et al., 2005). Unter dieser Voraussetzung ist eine frühzeitige Information über ein mögliches Therapieansprechen bzw. Therapieversagen strategisch wichtig. Häufig geht ein Tumorprogress mit einer klinischen Verschlechterung einher und markiert einen wichtigen Zeitpunkt im Therapieverlauf, dem dann eine Umstellung oder der Abbruch der bisherigen Therapie folgt.

Diese Arbeit sollte klären, ob sich mittels der quantitativen T1-Bildgebung ein früher Prädiktor für das Therapieansprechen bzw. Therapieversagen bestimmen lässt. Grundlage für die Prädiktor-Berechnung waren die frühen Volumenänderungen in den einzelnen Kompartimenten des Tumors, wobei auf den $\Delta qT1KM$ -maps der anreichernde Tumor und die Wolke und auf den $\Delta dT1\text{Ödem}$ -maps das Ödem volumetriert wurden.

5.2.1 Das Intervall zwischen Zeitpunkt 0 und 1

In Anbetracht der unter 5.1.5 ausgeführten Überlegungen, dass die Wolke möglicherweise tumorassoziiert ist, stellt sich die Frage, ob anhand der frühen Veränderungen im Kompartiment der Wolke zum Therapiebeginn eine Prädiktion des PFS möglich ist. Müller et al. (2017) konnten, wie unter 4.3.1. beschrieben, anhand einer kleineren Stichprobe zeigen, dass die frühen Volumenänderungen im Kompartiment der Wolke eine Vorhersage für das PFS beim Glioblastom erlauben. Eine Abnahme des Volumens der Wolke zwischen Zeitpunkt 0 und 1 von mehr als 21,4 % sagte ein längeres PFS mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 77,8 % voraus ($p=0,034$; $AUC = 92.6 \pm 8.4 \%$). Ein verlängertes PFS ließe sich durch ein Schrumpfen der Wolke als mögliches Korrelat der peritumoralen Infiltrationszone gut erklären.

Die Berechnung der prädiktiven Aussagekraft anhand der Volumenänderungen der Wolke zwischen Zeitpunkt 0 und 1, wurden in dieser Arbeit unter Einschluss drei weiterer Patienten und der Auswertung insgesamt 49 weiterer MRT-Untersuchungen wiederholt. Interessanterweise konnte die Analyse der größeren Stichprobe das Ergebnis von Müller et al. (2017) nicht bestätigen. Das Qualitätsmaß der Volumenabnahme der Wolke zwischen Zeitpunkt 0 und 1 war geringer (siehe Tab. 5). Dennoch schließen sich beide Ergebnisse nicht aus, weil sich die Konfidenzintervalle der berechneten AUC-Werte großflächig überschneiden. Der wahre Wert für das Qualitätsmaß der Volumenabnahme der Wolke bleibt daher unbekannt. Dennoch sprechen die Ergebnisse der größeren Stichprobe dieser Arbeit dafür, dass die Abnahme des Volumens der Wolke zwischen Zeitpunkt 0 und 1 als Klassifikator für ein längeres PFS kritisch zu hinterfragen ist. Dies zeigt sich auch darin, dass die Patienten in der Kaplan-Meier Analyse bei einer Volumenabnahme von mindestens 73,15 % (berechneter Cut-Off-Wert mittels ROC-Analyse) kein signifikant längeres PFS hatten.

Möglicherweise ist der Zeitpunkt 1 zu früh im Therapieverlauf, um zuverlässig ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie anzuzeigen. Zu diesem Zeitpunkt, der sechs Wochen nach Operation entspricht, hat die konkomitante Radiochemotherapie unmittelbar begonnen. Während dieses frühen sechswöchigen postoperativen Verlaufs finden im Gehirn viele Reparaturmechanismen und Resorptionsvorgänge statt, die zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke führen (DGN, 2015). Ebenso heterogen ist die Gewebezusammensetzung zum Zeitpunkt 0 durch postoperative Blutreste, blutstillende

Materialien und Infarkte, die die Interpretation von Störungen der Blut-Hirn-Schranke erschwert (Forsyth et al., 1997). Somit ist denkbar, dass die Wolke zu diesem frühen Zeitpunkt verschiedene Ursachen haben kann. Dies spiegelt sich auch in der geringen Spezifität (37,5 %) der Wolke als Prädiktor für das PFS wieder. Die Hypothese, nach der Zeitpunkt 1 zu früh für eine Therapieevaluation ist, wird zudem dadurch unterstützt, dass sich auch die Veränderungen im anreichernden Tumor sowie im Ödem zum Zeitpunkt 1 nicht zur Prädiktion des PFS eignen (siehe Tab. 5).

5.2.2 Das Intervall zwischen Zeitpunkt 1 und 2

Aus diesem Grund wurde das Intervall später - zwischen Zeitpunkt 1 und 2 - hinsichtlich seines prädiktiven Wertes für das PFS analysiert. Vorstellbar ist, dass im Intervall zwischen Zeitpunkt 1 und 2 Veränderungen gemessen wurden, die stärker mit einem guten oder schlechten Ansprechen auf die Therapie assoziiert sind. Im Intervall zwischen Zeitpunkt 2 und 3 ist wiederum ein Überschießen der Therapieeffekte in der Messung vorstellbar.

Das Ergebnis bestätigte diese Hypothese, da die Volumenänderungen im anreichernden Tumor zwischen Zeitpunkt 1 und 2 prädiktiv für das PFS waren: Eine Volumenzunahme von mindestens 15,5 % sagte ein kürzeres PFS mit einer Sensitivität 87,5 % (Punktschätzer) und einer Spezifität von 66,7 % (Punktschätzer) voraus (siehe Abb. 15). Die Kaplan-Meier Analyse zeigte, dass die Patienten mit einem Wachstum des anreichernden Tumors von mindestens 15,5 % ein signifikant kürzeres PFS hatten als Patienten mit einer geringeren Volumenzunahme oder gar einer Abnahme des anreichernden Tumors. Im Vergleich zum anreichernden Tumor waren die Volumenänderungen der Wolke und des Ödems in diesem Intervall weniger prädiktiv.

Demnach sind die frühen Volumenänderungen im Kompartiment des anreichernden Tumors ein geeigneter Marker, um ca. zwölf Wochen nach Operation ein Therapieansprechen bzw. Therapieversagen anzuzeigen. Gemäß den RANO-Kriterien wird ein Tumorprogress am objektivsten über die Zunahme der kontrastmittelanreichernden Läsion evaluiert (Wen et al., 2010). Verschiedene Studien belegen den Wert des anreichernden Tumors für die Prädiktion des Krankheitsverlaufs. Die Größe des Resttumors nach Resektion gilt als prognostischer Faktor für das

Überleben bei malignen Gliomen (Sanai und Berger, 2008; Stummer et al., 2008). Das Vorhandensein von kontrastmittelanreichernden Läsionen nach konkomitanter Radiochemotherapie und abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie korreliert zudem mit einem kürzeren PFS, verglichen mit Fällen, bei denen derartige Läsionen fehlen (Kim et al., 2014). Vom methodischen Aspekt wurden zur Detektion des anreichernden Tumors Vorteile kontrastmittelverstärkter Subtraktionskarten beschrieben. Ellingson et al. (2014) zeigten, dass nachverarbeitete T1-gewichtete kontrastmittelverstärkte Subtraktionskarten eine bessere visuelle Abgrenzung des Tumors bei progredienten Glioblastomen erlauben und sowohl PFS, als auch das Gesamtüberleben besser voraussagen, als dies mit konventionellen T1-gewichteten kontrastmittelverstärkten Bildern möglich ist. Bei Ellingson et al. (2014) handelte es sich nicht um einfache gewichtete Sequenzen, sondern um Subtraktionskarten, auf denen der Tumor segmentiert wurde. Dazu wurde eine Postprozessierung mit einer „Gaussian Normalization“ der Signalintensitäten durchgeführt, welches in dieser Form bei der Berechnung $\Delta qT1KM$ -maps nicht notwendig ist. Erst nach Berechnung der „normalisierten“ nativen und kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten Sequenzen war dort die „voxelweise“ Subtraktion der Bilder möglich. Darüber hinaus erleichterte in dieser Arbeit die Verwendung der Software *ITK-Snap* die Volumetrierung (ITK-Snap, 2014): Anhand empirisch definierter Ober- und Untergrenzen der relativen T1-Zeit-Verkürzungen wurden die Volumina von anreichernden Tumor und Wolke semiautomatisch ausgemessen. Es waren daher weder eine vorherige manuelle Definition der Tumorregion noch weitere Verarbeitungsschritte notwendig.

5.2.3 Nutzen einer frühen sechswöchigen postoperativen MRT-Untersuchung für das Therapiemonitoring

Die Ergebnisse dieser Arbeit werfen Frage auf, ob eine frühe MRT-Untersuchung sechs Wochen nach Operation grundsätzlich in das postoperative Monitoring aufgenommen werden sollte. Bislang empfehlen die Leitlinien MRT-Untersuchungen im Abstand von drei Monaten (Weller et al., 2014). Eine zusätzliche MRT-Untersuchung nach sechs Wochen hätte nach den Ergebnissen dieser Arbeit den klinischen Nutzen, dass anhand der Volumenveränderung im anreichernden Tumor eine frühzeitige Aussage über das

PFS möglich ist. Drei Monate nach der Operation (Zeitpunkt 2) befindet sich das Hirngewebe in dem Stadium, in dem ein Pseudoprogress besonders häufig auftritt, während sechs Wochen nach Operation (Zeitpunkt 1) ein Pseudoprogress möglicherweise seltener vorkommt.

5.3 Ist darüber hinaus die Unterscheidung von Progress und Pseudoprogress mittels nativer quantitativer T1-Bildgebung möglich?

Die Inzidenz eines therapieassoziierten Pseudoprogress ist innerhalb der ersten drei Monate nach Beendigung der Strahlentherapie am höchsten (De Wit et al., 2004). Bislang ist ein Pseudoprogress nicht mittels konventioneller bildgebender Verfahren von einem realen Progress zu unterscheiden (Knudsen-Baas et al., 2013). Es ist bekannt, dass die sichere Unterscheidung nur mittels histologischer Untersuchung gelingt, welche eine Biopsie voraussetzt und im klinischen Alltag in der Regel nicht zumutbar ist. Überraschend sind die Ergebnisse einer Studie, in der nur in 32 % der Fälle der Befund einer konventionellen MRT mit dem der histopathologischen Untersuchung übereinstimmte (Melguizo-Gavilanes et al., 2015). In vielen Fällen zeigten die Biopsien Mischungen aus Tumorzellen und strahlengeschädigtem Gewebe. Diese Beobachtung deckt sich mit Patient 8, bei dem bildmorphologisch der Verdacht eines Progresses bestand, die histologische Untersuchung aber einen Pseudoprogress ergab. Richtig erscheint in diesem Zusammenhang die Forderung nach der Überarbeitung der histologischen Kriterien und der Entwicklung differenzierter bildgebender Verfahren zur Unterscheidung beider Entitäten (Melguizo-Gavilanes et al., 2015).

Unter den alternativen bildgebenden Verfahren ist die PET, und hier insbesondere die O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET eine wichtige differentialdiagnostische Methode. Es zeigten sich signifikant geringere Aufnahmen des Aminosäure-Tracers bei Pseudoprogress als bei realen Progress (Galldiks et al., 2012; Galldiks et al., 2015). Ebenso deutet die Studienlage darauf hin, dass sich O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET-Untersuchungen zur Unterscheidung von Progress und spätem Pseudoprogress eignen (Kebir et al., 2016). In der diffusionsgewichteten MRT waren Abnahmen des relativen ADC von mindestens >27,05 % prädiktiv zur Identifikation eines Pseudoprogresses (Reimer et al., 2017). Booth et al., (2017) stellten einen

mathematischen Ansatz vor, bei der die Analyse der Tumor-Heterogenität auf T2-gewichteten Sequenzen mittels Minkowski-Funktionalen eine Einteilung in Pseudoprogess oder Progress erleichterte. Diese retrospektive erprobte Methode zeigte auch an einer kleinen prospektiv durchgeführten Untersuchung vergleichbare Ergebnisse. Gemeinsamkeit dieser vorgestellten retrospektiven Studien war ihre meistens geringe Fallzahl, sodass eine sichere Unterscheidung von Progress und Pseudoprogess im Rahmen größerer prospektiver Studien erprobt werden müsste.

Bislang bleiben die konventionelle MRT und die vorgestellten neuen Ansätze der histopathologischen Untersuchung in der Differenzierung unterlegen. Im klinischen Alltag wäre ein nicht-invasiver früher Diskriminator zwischen Progress und Pseudoprogess überaus nützlich. Schließlich können sich aus der Diagnosestellung unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben (siehe 2.4.5.3.1). Ziel dieser Arbeit war es deshalb, den klinischen Wert nicht-invasiver quantitativer T1-Bildgebung in der Differenzierung von Progress und Pseudoprogess zu beurteilen.

Grundlage dafür waren native $\Delta dT1$ Ödem-maps, die ohne die Applikation von Kontrastmittel generiert wurden. $\Delta dT1$ Ödem-maps messen T1-Zeit-Verlängerungen, die in grober Annäherung mit dem Wassergehalt bzw. Ödem im Hirn- und Tumorgewebe korrelieren. Analog zur Volumetrierung der Kompartimente von anreicherndem Tumor und Wolke auf den $\Delta qT1KM$ -maps wurde das Ödemvolumen auf den $\Delta dT1$ Ödem-maps zu jedem Zeitpunkt ausgemessen. Anhand der drei Kompartimente wurden Volumenverlaufskurven über den gesamten Studienverlauf berechnet (siehe Abb. 17).

Bei den Volumenänderungen des Ödems fiel während des Therapieverlaufs auf, dass der Beginn der Ödemzunahme in einigen Fällen vor echtem Progress bzw. vor Pseudoprogess variierte. So zeigte sich bei echtem Progress häufiger als bei Pseudoprogess ein frühzeitiger Beginn der Ödemzunahme. Aus dieser Beobachtung wurde die Hypothese abgeleitet, dass möglicherweise anhand des Beginns der Ödemzunahme eine Unterscheidung beider Entitäten möglich ist. Letztlich hielt die Hypothese der statistischen Prüfung nicht stand, sodass sich nach den Ergebnissen dieser Arbeit $\Delta dT1$ Ödem-maps nicht zur Differenzierung von Progress und Pseudoprogess eignen.

Trotzdem bleibt zu diskutieren, welche pathophysiologische Bedeutung den auf den $\Delta dT1$ Ödem-maps beobachteten Volumenänderungen des Ödems im Therapieverlauf

zukommen könnte. Das frühzeitig aufgetretene Wachstum des Ödems vor Progress könnte tumorassoziiert gewesen sein. Möglicherweise war es Korrelat eines zeitgleich bereits bestehenden Progresses, der sich bildmorphologisch auf den $\Delta qT1KM$ -maps oder in der konventionellen Bildgebung erst zu einem späteren Zeitpunkt nachweisen ließ. Vorstellbar wäre, dass die Ödemzunahme ähnlich wie die Zunahme der Wolke Ausdruck einer zunehmenden Infiltration VEGF exprimierender Tumorzellen ist (Gavard et al., 2006, Louis et al., 2007). Die damit einhergehende Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke könnte ein vasogenes Hirnödem erklären.

Allerdings ist im frühen postoperativen Verlauf die Genese einer Ödemzunahme schwierig zu verifizieren, da mehrere Faktoren Einfluss auf die Ödembildung haben. Insbesondere unter laufender Bestrahlung und Chemotherapie ist ein Ödemwachstum nicht sicher dem Wachstum des Tumors zuzuordnen. Akute und subakute Strahleneffekte können Störungen der Blut-Hirn-Schranke und Vasodilatation verursachen, was die Ödembildung begünstigt (Wong und Van der Kogel, 2004). Ebenso ist unter Temozolomid das Auftreten von Ödemen möglich (MSD, 2017). Darüber hinaus kann die im Einzelfall symptomatisch angewandte Kortikosteroidtherapie zu einer Reduktion des Hirnödems führen (Roth et al., 2010). Hinzu kommen postoperative Umbau- und Resorptionsprozesse, die mit einem Ödem assoziiert sein können (DGN, 2015). Die hohe Sensibilität des Ödem-Kompartiments gegenüber Einflussfaktoren spiegelte sich in den Ergebnissen der ROC-Analyse: Im frühen Therapieverlauf war das Ödemwachstum ein schwaches Qualitätsmaß und weder sensitiv noch spezifisch, um das PFS vorauszusagen (siehe Tab. 5).

In der Analyse der postoperativen Ödementwicklung sind zudem methodische Einflüsse zu bedenken. Grundsätzlich wurden alle Patienten einheitlich therapiert. Aus ethischen Gründen konnte jedoch eine individuelle Therapieanpassung, im Sinne der besten Behandlung für den Patienten, indiziert sein (siehe Tab. 3). Insbesondere die individuelle Verträglichkeit der Bestrahlung und Chemotherapie rechtfertigten solche Therapieanpassungen oder die Gabe von Kortikosteroiden. Da alle drei Faktoren die Ödembildung beeinflussen können, sind bei Variationen dieser Parameter Unterschiede in der Ödementwicklung anzunehmen. Dieser Effekt ist letztendlich auch für die Berechnung des PFS zu berücksichtigen: Bereits kleine Anpassungen der Dosierungen verändern die Voraussetzung für die Patienten. So erhält ein Patient mit mehr Zyklen

Temozolomid eine stärkere und längere Therapie. Umgekehrt wäre es möglich, die Verabreichung weniger Zyklen Temozolomid oder eine geringere Strahlendosis als indirekte Folge eines Progresses zu verstehen. Denkbar wäre, dass eine schlechtere Verträglichkeit aus einem schlechten Allgemeinzustand resultiert, der wiederum durch Progress bedingt ist.

Der klinische Wert der nativen quantitativen T1-Bildgebung mittels $\Delta dT1$ Ödem-maps bleibt somit in dieser Studie begrenzt. Anhand der Volumenänderung des Ödems gelang weder eine Vorhersage für das PFS noch gelang anhand der Analyse der frühen Volumenänderungen im Ödem die Unterscheidung von Progress und Pseudoprogess. Hier bedarf es weitergehender Untersuchungen anhand größerer Stichproben, da aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten die Aussagekraft der statistischen Analyse limitiert ist. Die kleine Stichprobe war nicht zuletzt der strengen Einschlusskriterien geschuldet. Damit sollte auch einem vorzeitigen Verlassen der Studie seitens der Patienten vorgebeugt werden. Vor allem das sechswöchige Intervall der MRT-Untersuchungen verlangte eine hohe Compliance der Patientin und ihrer Angehörigen.

Vielmehr belegen die Ergebnisse dieser Studie den klinischen Wert der kontrastmittelgestützten quantitativen MRT-Bildgebung ($\Delta qT1KM$ -maps) für das primäre Therapiemonitoring. Gegenüber den RANO Kriterien konnte ein Progress regelmäßig frühzeitig detektiert werden, woraus sich Optionen im Therapiemanagement ergeben. Auch scheinen die $\Delta qT1KM$ -maps das Monitoring bei komplexen mehrläsionalen Tumoren zu erleichtern. Auf den $\Delta qT1KM$ -maps wurde mit der Wolke ein neues tumorassoziertes Kompartiment nachgewiesen, welches möglicherweise die Infiltrationszone des Tumors abbildet. Inwiefern die Informationen über die Wolke das Therapiemonitoring künftig beeinflussen können, bedarf weitergehender Untersuchungen. Zudem demonstriert diese Arbeit die Vorteile einer engmaschigen sechswöchigen MRT-Verlaufskontrolle. Neben dem klinischen Untersuchungsbefund könnten therapeutische Entscheidungen anhand der frühen zusätzlichen MRT-Untersuchung nach sechs Wochen getroffen werden. Ein Wachstum des anreichernden Tumors von mindestens 15,5 % sechs bis zwölf Wochen nach Operation sagte ein kürzeres PFS voraus.

6. Zusammenfassung

Das Glioblastoma multiforme ist der häufigste bösartige (WHO IV) hirneigene Tumor bei Erwachsenen. Trotz Therapie ist die Prognose bei einem medianen Gesamtüberleben von 14,6 Monaten infaust. Goldstandard in der Therapieevaluation sind die RANO Kriterien. Erschwert wird das Monitoring durch einen in der Dreimonatskontrolle häufig auftretenden therapieinduzierten Bildbefund, der einen Progress vortäuscht (Pseudoprogress). Die T1-Relaxometrie als quantitatives MRT-Verfahren zeigte in vorausgegangen Studien Vorteile für das Monitoring bei progredienten Glioblastomen. Die Länge der T1-Relaxationszeiten bzw. deren Verkürzung durch Kontrastmittelaustritt korrelieren theoretisch mit dem Ausmaß der Blut-Hirn-Schranken-Störung, die wiederum ein Maß für die Tumorgefäßneubildung ist. Ziel dieser Arbeit war es, den klinischen Wert der T1-Relaxometrie in der Primärtherapie bei Glioblastom zu untersuchen. Insgesamt wurden 17 Patienten in die prospektive Studie eingeschlossen bei denen im sechswöchigen Intervall insgesamt 156 MRT-Untersuchungen vor Bestrahlung sowie während der Radiochemotherapie durchgeführt wurden. Neben konventionellen Sequenzen wurden Messungen durchgeführt, die die Bestimmung der T1-Relaxationszeiten für jeden Bildvoxel erlaubten. Aus den quantitativen Bilddaten wurden $\Delta qT1KM$ -maps und $\Delta dT1\text{Ödem}$ -maps berechnet. Auf den $\Delta qT1KM$ -maps wurden die Kompartimente anreichernder Tumor und „Wolke“ und auf den $\Delta dT1\text{Ödem}$ -maps das Ödem volumetriert. Im Vergleich zu den RANO-Kriterien zeigte sich, dass ein Progress mittels volumetrischer Evaluation anhand der invasiven $\Delta qT1KM$ -maps immer spätestens zum Zeitpunkt wie nach den RANO-Kriterien und in vier Fällen sogar frühzeitig detektiert wurde. Zudem scheint die Volumetrie anhand von $\Delta qT1KM$ -maps das Monitoring von komplexen und mehrläsionalen Tumoren zu erleichtern. Mit der „Wolke“ wurde ein auf den konventionellen Bildern nicht sichtbares neues, flau kontrastmittelanreicherndes Kompartiment entdeckt, welches möglicherweise der Infiltrationszone des Glioblastoms entspricht. Das unterschiedliche Wachstumsverhalten des Ödems vor Progress bzw. Pseudoprogress war zu deren Unterscheidung nicht geeignet ($p = 0,558$). Vielmehr scheinen die $\Delta qT1KM$ -maps das Monitoring zu optimieren: Eine Zunahme im Volumen des anreichernden Tumors von mindestens 15,5 % sechs bis zwölf Wochen nach Operation war prädiktiv für das PFS (Sensitivität:

87,5% / Spezifität: 66,7 %) und korrelierte signifikant mit einem kurzen PFS (log rank: $p = 0,023$). Die Prädiktor-Berechnung gelang aufgrund der zusätzlichen MRT-Untersuchung sechs Wochen nach Operation. Dies wirft die Frage auf, ob eine frühe sechswöchige postoperative quantitative MRT-Untersuchung allgemein in der Evaluation zu empfehlen ist.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Spins, Längsmagnetisierung Mz, Transversale Magnetisierung Mxy.....	9
Abb. 2	Einflusses der Repetitionszeit auf den Bildkontrast (TR).....	11
Abb. 3	Native T1-gewichtete axiale Aufnahme des Gehirns.....	12
Abb. 4	Axiale Aufnahme des Gehirns auf nativer quantitativer T1-map.....	12
Abb. 5	Axiale MRT-Schnittbilder in T1-Gewichtung vor und nach Kontrastmittel, FLAIR und T2-Gewichtung.....	21
Abb. 6	Pseudoprogess.....	26
Abb. 7	Studienplan.....	37
Abb. 8	Illustration der Generierung der $\Delta qT1KM$ -maps.....	41
Abb. 9	Illustration der Generierung der $\Delta qT1$ Ödem-maps.....	43
Abb. 10	Illustration Volumetrierung.....	44
Abb. 11	VOIs anreichernder Tumor, Wolke und Ödem.....	45
Abb. 12	Patient 6 mit komplexen, nekrotischen, mehrläsionalen Tumor.....	58
Abb. 13	Darstellung der Wolke bei Patient 4.....	59
Abb. 14	Box Plots von relativer T1-Zeit-Verkürzung und relativer Zunahme der T1- gewichteten Signalintensität.....	61
Abb. 15	ROC-Analyse zur Abschätzung der Prädiktionskraft des PFS anhand der Volumenänderung des anreichernden Tumors zwischen Zeitpunkt 1 und 2.....	63
Abb. 16	Kaplan-Meier Überlebensfunktion für das PFS für Patienten mit einer Zunahme von > 15,5 % im Kompartiment des anreichernden Tumors zwischen Zeitpunkt 1 und 2.....	64
Abb. 17	Volumenverlaufskurven (ml) von anreicherndem Tumor, Wolke und Ödem im Therapieverlauf.....	68-70

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	RANO-Kriterien.....	29
Tab. 2	Auflistung der im MRT-Studienprotokoll enthaltenen Sequenzen.....	39
Tab. 3	Patientenübersicht inklusive Therapie, Progress-Zeitpunkt und Volumenänderung des anreichernden Tumors zum Progress- Zeitpunkt.....	54
Tab. 4	Vergleichende Übersicht der Progress-Zeitpunkte nach RANO und volumetrischer Methode.....	55
Tab. 5	Übersicht der ROC-Analysen hinsichtlich der prädiktiven Marker für das PFS anhand der Volumenänderungen in den Kompartimenten Anreichernder Tumor, Wolke und Ödem in den Intervallen TP0 – TP1 und TP1 – TP2.....	65
Tab. 6	Übersicht der prozentualen Volumenänderungen in den Kompartimenten anreichernder Tumor, Wolke und Ödem zwischen TP0 und TP1 sowie TP1 und TP2.....	66
Tab. 7	Häufigkeitsverteilung der Ödemzunahme in Abhängigkeit von der Diagnose Progress oder Pseudoprogress.....	72

9. Literaturverzeichnis

Barajas RF, Chang JS, Sneed PK, Segal MR, McDermott MW, Cha S. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 367-372

Bedekar D, Schmainda KM, Rand S, Connelly JM, Paulson E, Mueller W. Delta T1 (dT1) method as a tool to evaluate tumor progression in patients with brain cancer. *J Clin Oncol* 2011; 13: 47-48

Bendszus M, Platten M. Neuroradiologische Responsekriterien bei malignen Gliomen. *Nervenarzt* 2010; 81: 950-955

Blasel S, Jurcoane A, Franz K, Morawe G, Pellikan S, Hattingen E. Elevated peritumoural rCBV values as a mean to differentiate metastases from high-grade gliomas. *Acta Neurochir* 2010; 152: 1893-1899

Blasel S, Franz K, Ackermann H, Weidauer S, Zanella F, Hattingen E. Stripe-like increase of rCBV beyond the visible border of glioblastomas: site of tumor infiltration growing after neurosurgery. *J. Neurooncol* 2011; 103: 575-584

Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1257-1263

Booth TC, Larkin TJ, Yuan Y, Kettunen MI, Dawson SN, Scoffings D, Canuto HC, Vowler SL, Kirschenlohr H, Hobson MP, Markowitz F, Jefferies S, Brindle KM. Analysis of heterogeneity in T2-weighted MR images can differentiate pseudoprogression from progression in glioblastoma. *Plos One* 2017; 12: 1-20

Boulby PA, Rugg-Gunn FJ. T2: the Transverse Relaxation Time. In: Tofts P, Hrsg. Quantitative MRI of the Brain Measuring Changes Caused by Disease. Hoboken- New Jersey:John Wiley & Sons, 2003: 143-162

Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F, Gattamaneni R, Hopkins K, Beall S, Collins VP, Lee S. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4601-4608

Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, Pession A, Tallini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calbucci F, Andreoli A, Frezza G, Leonardi M, Spagnolli F, Ermani M. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2192-2197

Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9: 453-461

Cha S. CNS tumors: monitoring therapeutic response and outcome prediction. *Top Magn Reson Imaging* 2006; 17: 63-68

Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007; 82: 81-83

Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF; Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 709-722

Chow DS, Qi J, Guo X, Miloushev VZ, Iwamoto FM, Bruce JN, Lassman AB, Schwartz LH, Lignelli A, Zhao B, Filippi CG. Semiautomated volumetric measurement on postcontrast MR imaging for analysis of recurrent and residual disease in glioblastoma multiforme. *Am J Neuroradiol* 2014; 35: 498-503

Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8863-8869

Deoni SCL, Peters TM, Rutt BK. Determination of Optimal Angles for Variable Nutation Proton Magnetic Spin-Lattice, T1, and Spin-Spin, T2, Relaxation Times Measurement. *Magn Reson Med* 2004; 51: 194-199

Deoni SCL. Quantitative relaxometry of the brain. *Top Magn Reson Imaging* 2010; 21: 101-113

Desjardins A, Reardon DA, Coan A, Marcello J, Herndon JE 2nd, Bailey L, Peters KB, Friedman HS, Vredenburgh JJ. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer* 2012; 118: 1302-1312

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Gliome. <https://www.dgn.org/leitlinien/2977-ll-76-gliome> (Zugriffsdatum 01.12.2015)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2015: Leitlinien der DGN 2008, Bildgebung bei Hirntumoren. https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2008/archiv/ll08kap_080.pdf (Zugriffsdatum: 24.04.2015)

De Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004; 10: 535-537

Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncology* 2012; 14: 1-49

Ellingson BM, Cloughesy TF, Lai A, Nghiemphu PL, Lalezari S, Zaw T, Motevalibashinaeini K, Mischel PS, Pope WB. Quantification of edema reduction using differential quantitative T2 (DQT2) relaxometry mapping in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 2012; 106: 111-119

Ellingson BM, Kim HJ, Woodworth DC, Pope WB, Cloughesy JN, Harris RJ, Lai A, Nghiemphu PL, Cloughesy TF. Recurrent glioblastoma treated with bevacizumab: contrast-enhanced T1-weighted subtraction maps improve tumor delineation and aid prediction of survival in a multicenter clinical trial. *Radiology* 2014; 271: 200-210

Elster AD. An index system for comparative parameter weighting in MR imaging. *J Comput Assist Tomo* 1988; 12: 130-134

Essig M, Weber MA, von Tengg-Kobligh H, Knopp MV, Yuh WT, Giesel FL. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of central nervous system tumors: agents, mechanisms, and applications. *Top Magn Reson Imaging* 2006; 17: 89-106

Feiden W. Nervensystem und Sinnesorgane. In: Roessner A, Müller-Hermelink H.K., Pfeifer U, Hrsg. *Grundmann Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie* 11. Auflage. München: Elsevier 2008: 511-514

FMRIB Software Library, 2013a: Brain Extraction Tool (BET). <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/BET> (Zugriffsdatum: 26.09.2016)

FMRIB Software Library, 2013b: FSLUTILS. <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils> (Zugriffsdatum: 29.09.2016)

Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, Evans JJ, Hyslop T, Pequignot E, Downes B, Comber E, Maltenfort M, Dicker AP, Werner-Wasik M. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3048-3053

Forsting M, Albert FK, Kunze S, Adams HP, Zenner D, Sartor K. Exstirpation of glioblastomas: MR and CT follow-up of residual tumor and growth patterns. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 77-87

Forsyth PAJ, Petrov E, Mahallati H, Cairncross JG, Brasher P, MacRae ME, Hagen NA, Barnes P, Sevick RJ. Prospective study of postoperative magnetic resonance imaging in patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2076- 2081

Friedman H, Prados M, Wen P, Mikkelsen T, Abrey LE, Yung Wk, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733-4740

Fröhlich JM. MR-Kontrastmittel. In: Weißhaupt D, Köchli VD, Marincek B, Hrsg. *Wie funktioniert MRI?* 7. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer Medizin, 2014:109-139

Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, Sykora R, Castillo R, Ballman KV, Erickson BJ. Validation of neuroradiologic response assessment in gliomas: measurement by RECIST, two-dimensional, computer-assisted tumor area, and computer-assisted tumor volume methods. *Neuro Oncol* 2006; 8: 156-165

Galldiks N, Langen KJ, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G, Nolte KW, Kaiser HJ, Filss CP, Fink GR, Coenen HH, Eble MJ, Piroth MD. Assessment of Treatment Response in Patients with Glioblastoma Using O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET in Comparison to MRI. *J Nucl Med* 2012; 53: 1048-1057

Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, Hutterer M, Rapp M, Sabel M, Reifenberger G, Kebir S, Dorn F, Blau T, Herrlinger U, Hau P, Ruge MI, Kocher M, Goldbrunner R, Fink GR, Drzezga A, Schmidt M, Langen KJ. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 5: 685-695

Gavard J, Gutkind JS. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1223-1234

Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist* 2003; 9: 180-188

Gilbert MR, Dignam JJ, Won M, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravati A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachmann DG, Werner-Wasik M, tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ Jr, Mehta MP. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 699-708

GitHub Incorporation, 2016: RegAladin (NiftyReg)

https://github.com/CognitionGuidedSurgery/mupniftyreg/blob/master/docs/reg_aladin.md

(Zugriffdatum: 26.09.2016)

Gowland PA, Stevenson VL. T1: the Longitudinal Relaxation Time. In: Tofts P, Hrsg. *Quantitative MRI of the Brain Measuring Changes Caused by Disease*. Hoboken- New Jersey: John Wiley & Sons, 2003: 111-116

Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, Lymberis S, Yamda Y, Chang J, Abrey LE. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 156-163

Han K, Ren M, Wick W, Abrey L, Das A, Jin J, Reardon DA. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: A literature-based meta-analysis from 91 trials. *Neuro Oncol* 2014; 16: 696-706

Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Thema 4. Art. No.: CD007415 <http://cochranelibrarywiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007415.pub2/abstract;jsessionid=4826EE9DB1B6C3BFD918E89B62FDECEA.f04t03> (Zugriffsdatum: 01.12.2015)

Hattingen E, Jurcoane A, Daneshvar K, Pilatus U, Mittelbronn M, Steinbach JP, Bähr O. Quantitative T2 mapping of recurrent glioblastoma under bevacizumab improves monitoring for non-enhancing tumor progression and predicts overall survival. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1395-1404

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JEC, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003

Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-Weighted Imaging in the Follow-up of Treated High-Grade Gliomas: Tumor Recurrence versus Radiation Injury. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 201-209

Herminghaus S, Dierks T, Pilatus U, Möller-Hartmann W, Wittsack J, Marquardt G, Labisch C, Lanfermann H, Schlote W, Zanella FE. Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. *J Neurosurg* 2003; 98: 74-81

Herrlinger U, Rieger J, Koch D, Loeser S, Blaschke B, Steinbach JP, Hundsberger T, Wick W, Meyermann R, Tan TC, Sommer C, Bamberg M, Reifenberger G, Weller M. Phase II trial of CCNU plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma:UKT-03. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4412-4417

Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1011-1027

Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, Comstock B, Jarvik JG. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1404-1411

Hoshida R, Jandial R. 2016 WHO Classification of Central Nervous System Tumors: An Era of Molecular Biology. *World Neurosurg* 2016; 94: 561-562

IBM, 2016: Downloading IBM SPSS Statistics 23. <http://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg24038592> (Zugriffsdatum:11.10.2016)

ITK-Snap, 2014: ITK-Snap. <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php> (Zugriffsdatum:27.09.2016)

Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 610-622

Kanaly CW, Mehta AI, Ding D, Hoang JK, Kranz PG, Herndon JE 2nd, Coan A, Crocker I, Waller AF, Friedman AH, Reardon DA, Sampson JH. A Novel, Reproducible, and Objective Method for Volumetric Magnetic Resonance Imaging Assessment of Enhancing Glioblastoma. *J Neurosurg* 2014; 121: 536-542

Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer In: MacLeod CM, Hrsg. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press, 1949: 191-205

Kebir S, Fimmers R, Galldiks N, Schäfer N, Mack F, Schaub C, Stuplich M, Niessen M, Tzaridis T, Simon M, Stoffels G, Langen KJ, Scheffler B, Glas M, Herrlinger U. Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 219-2196

Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 1987; 66: 865-874

Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD008586
<http://cochranelibrary-wiley.com/wol1/doi/10.1002/14651858.CD008586.pub2/full>
(Zugriffsdatum: 02.08. 2018)

Kim JH, Choi SH, Ryoo I, Yun TJ, Kim TM, Lee SH, Park CK, Kim JH, Sohn CH, Park SH, Kim IH. Prognosis prediction of measurable enhancing lesion after completion of standard concomitant chemoradiotherapy and adjuvant temozolomide in glioblastoma patients: Application of dynamic susceptibility contrast perfusion and diffusion-weighted imaging. *PLoS One* 2014; 9: 1-17

Knudsen-Baas KM, Moen G, Fluge O, Storstein A. Pseudoprogression in high-grade glioma. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013; 196: 31-37

Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 740-745

Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P; Maor MH, Sawaya RE, Levin VA. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 2000;217: 377-384

Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 2002; 222: 715-721

Lescher S, Jurcoane A, Veit A, Bähr O, Deichmann R, Hattingen E. Quantitative T1 and T2 mapping in recurrent glioblastomas under bevacizumab: earlier detection of tumor progression compared to conventional MRI. *Neuroradiology* 2014; 57: 11-20

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109

Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 937-941

Lüllmann-Rauch R, Diffusionsschranken und Verteilungsräume im ZNS. In: Lüllmann-Rauch R, Hrsg. *Histologie* 3. Auflage. Stuttgart New York: Thieme 2009: 203-205

Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277-1280

Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients aged over than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 916-926

Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. *Cancer* 2000; 89: 640–646

MathWorks, 2016: MATLAB. <http://de.mathworks.com/products/matlab/> (Zugriffsdatum: 26.09.2016)

Mehta AI, Kanaly CW, Friedman AH, Bigner DD, Sampson JH. Monitoring radiographic brain tumor progression. *Toxins* 2011; 3: 191-200

Melguizo-Gavilanes I, Bruner JM, Guha-Thakurta N, Hess KR, Pudavelli VK. Characterization of pseudoprogression in patients with glioblastoma: is histology the gold standard? *J Neurooncol* 2015; 123: 141-150

Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, Lu KV, Yoshimoto K, Huang JH, Chute DJ, Riggs BL, Horvath S, Liau LM, Cavanee WK, Rao PN, Beroukhi R, Peck TC, Lee JC, Sellers WR, Stokoe D, Prados M, Cloughesy TF, Sawyers CL, Mischel PS. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 2012-2024

Montemurro N, Perrini P, Blanco MO, Vannozzi R. Second surgery for recurrent glioblastoma: A concise overview of the current literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 142: 60-64

MSD, 2017. Arzneimittelinformationen.

https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/temodal_hartkapseln.pdf

(Zugriffsdatum: 13.08.2017)

Müller A, Jurcoane A, Kebir S, Ditter P, Schrader F, Herrlinger U, Tzaridis T, Maedler B, Schild H, Glas M, Hattingen E. Quantitative T1-mapping detects cloudy-enhancing tumor compartments predicting outcome of patients with glioblastoma. *Cancer Med* 2017; 6: 89-99

Neuroimaging Informatics Tools and Resources Clearinghouse (NITRC), 2016: dcm2nii.

<https://www.nitrc.org/projects/dcm2nii/> (Zugriffsdatum: 26.09.2016)

Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NifTI), 2013: Neuroimaging Informatics Technology Initiative. <http://nifti.nimh.nih.gov/> (Zugriffsdatum: 26.09.2016)

Ohgaki H, Dessen P, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schüler D, Probst-Hensch NM, Maiorka PC, Beaza N, Pisani P, Yonekawa Y, Yasargil MG, Lütolf UM, Kleihues P. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004; 64: 6892-6899

Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neur* 2005; 64: 479-489

Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol* 2017; 19: 1-88

Papadopoulos MC, Saadoun S, Woodrow CJ, Davies DC, Costa-Martins P, Moss RF, Krishna S, Bell BA. Occludin expression in microvessels of neoplastic and non-neoplastic human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001; 27: 384-395

Park CK, Kim JH, Nam DH, Kim CY, Chung SB, Kim YH, Seol HJ, Kim TM, Choi SH, Lee SH, Heo DS, Kim IH, Kim DG, Jung HW. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1096-1101

Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, Shields C, Kirby S, Macdonald DR, Eisenstat DD, Thiessen B, Forsyth P, Pouliot JF. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2051-2057

Peshock RM, Willet DL, Sayad DE, Hundley WG, Chwialkowski MC, Clarke GD, Parkey RW. Quantitative MR imaging of the Heart. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1996; 4: 287-305

Pichler J, Pachinger C, Pelz M, Kleiser R. MRI assessment of relapsed glioblastoma during treatment with bevacizumab: Volumetric measurement of enhanced and FLAIR lesions for evaluation of response and progression - A pilot study. *Eur J Radiol* 2013; 82: 240-245

Pirzkall A, Li X, Oh J, Chang S, Berger MS, Larson DA, Verhey LJ, Dillon VP, Nelson SJ. 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 126-137

Radbruch A, Fladt J, Kickingereeder P, Wiestler B, Nowosielski M, Bäumer P, Schlemmer HP, Wick A, Heiland S, Wick W, Bendszus M. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. *Neuro Oncol* 2015; 17: 151-159

Reimer C, Deike K, Graf M, Reimer P, Wiestler B, Floca RO, Kickingereeder P, Schlemmer HP, Wick W, Bendszus M, Radbruch A. Differentiation of pseudoprogression and real progression in glioblastoma using ADC parametric response maps. *PLoS One* 2017; 12: 1-11

Reithmeier T, Graf E, Piroth T, Trippel M, Pinsker MO, Nikkhah G. BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: Efficacy, toxicity and prognostic factors. *BMC Cancer* 2010; 10: 30

Roessner A, Müller-Hermelink H.K.. Tumoren (Neoplasien). In: Roessner A, Müller-Hermelink H.K., Pfeifer U, Hrsg. *Grundmann Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie* 11. Auflage. München: Elsevier, 2008: 235-237

Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side effects. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 597-602

Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62: 753-764

Shah GD, Kesari S, Xu R, Batchelor TT, O'Neill AM, Hochberg FH, Levy B, Bradshaw J, Wen PY. Comparison of linear and volumetric criteria in assessing tumor response in adult high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2006; 8: 38-46

Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291-298

Sorensen A, Patel S, Harmath C, Bridges S, Synott J, Sievers A, Yoon YH, Lee EJ, Yang MC, Lewis RF, Harris GJ, Lev M, Schaefer PW, Buchbinder BR, Barest G, Yamada K, Ponzo J, Kwon HY, Gemmete J, Farkas J, Tievsky AL, Ziegler RB, Salhus MR, Weisskoff R. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 551-557

Stadlbauer A., Nimsy C, Buslei R, Pinker K, Gruber S, Hammen T, Buchfelder M, Ganslandt O. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in the border zone of gliomas: correlation of metabolic and histological changes at low tumor infiltration—initial results. *Invest Radiol* 2007; 42: 218-223

Stefanini MO, Wu FT, Mac Gabhann F, Popel AS. A compartment model of VEGF distribution in blood, healthy and diseased tissues. *BMC Syst Biol* 2008; 2: 77

Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schuhmacher W, Tonn JC, Rohde V, Oppel F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforma: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008; 62: 564-576

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New Engl J Med* 2005; 352: 987-996

Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, van Es CA, van den Bent MJ. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 2008; 113: 405-410

Thust SC, van den Bent MJ, Smits M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 2018; 1-19

Visted T, Enger PO, Lund-Johansen M, Bjerkvig R. Mechanisms of tumor cell invasion and angiogenesis in the central nervous system. *Front Biosci* 2003; 8: 289-304

Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomized study. *Acta Neurochir* 2003; 145: 5-10

Wang MY, Cheng JL, Han YH, Li YL, Dai JP, Shi DP. Measurement of tumor size in adult glioblastoma: Classical cross-sectional criteria on 2D MRI or volumetric criteria on high resolution 3D MRI? *Eur J Radiol* 2012; 81: 2370-2374

Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788: 842-857

Weißhaupt D. Spins und das Magnetresonanz-Phänomen. In: Weißhaupt D, Köchli VD, Marincek B, Hrsg. *Wie funktioniert MRI?* 7. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer Medizin, 2014a: 7-10

Weißhaupt D. Relaxation. In: Weißhaupt D, Köchli VD, Marincek B, Hrsg. *Wie funktioniert MRI?* 7. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer Medizin, 2014b: 11-19

Weißhaupt D. Bildkontrast. In: Weißhaupt D, Köchli VD, Marincek B, Hrsg. *Wie funktioniert MRI?* 7. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer Medizin, 2014c:11-19

Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol* 2012; 13 :375-382

Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, Chinot O, Ram Z, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 2014; 15: 395-403

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, DeGroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1963-1972

Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Kraus J, Rascher-Eggstein G, Liebner S, Hamm S, Duffner F, Grote EH, Risau W, Engelhardt B. Localization of claudin-3 in tight junctions of the blood-brain barrier is selectively lost during experimental autoimmune encephalomyelitis and human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 586-592

Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv* 2004; 4: 273-84

Yamahara T, Numa Y, Oishi T, Kawaguchi T, Seno T, Asai A, Kawamoto K. Morphological and flow cytometric analysis of cell infiltration in glioblastoma: a comparison of autopsy brain and neuroimaging. *Brain Tumor Pathol* 2010; 27: 81-87

Yokoo T, Bae WC, Hamilton G, Karimi A, Borgstede JP, Bowen BC, Sirlin CB, Chung CB, Crues JV, Bradley WG, Bydder GM. A quantitative approach to sequence and image weighting. *J Comput Assist Tomo* 2010; 34: 317-31

Yung WKA, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Philips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83: 588-593

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Elke Hattingen für die hervorragende, enge Betreuung während der gesamten Doktorarbeit bedanken. Sie war für mich immer erreichbar und stand mir mit Ihrer langjährigen Erfahrung als Neuroradiologin und Wissenschaftlerin stets unterstützend zur Seite. Ihre Arbeit empfand ich während meiner Dissertation als sehr inspirierend. Daneben bestärkte sie mich sehr in der Themenfindung und der Entwicklung von Arbeitshypothesen.

Ein besonders großer Dank geht an Frau Dr. Alina Jurcoane, die für mich von Beginn an eine ausgezeichnete Mentorin war. Mit sehr viel Geduld, Ausdauer und Elan vermittelte sie mir neue, weitreichende Kenntnisse in den Bereichen der MRT-Physik, der Datenverarbeitung, im Umgang mit Volumetrierungssoftware und in der Statistik.

Weiterhin gilt mein Dank dem Team der medizinisch-technischen Assistenten der Neuroradiologischen Universitätsklinik Bonn, das mir eine sehr gute Einführung in die Bedingung des MRT-Scanners gegeben hat.

Letztendlich möchte ich mich bei meinen Eltern Stephan und Désirée Schrader bedanken, die mich während des gesamten Studiums unterstützten und die Anfertigung dieser Dissertation ermöglichten.