

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Prädiktiver Wert der T1-gewichteten dynamischen
Perfusions-Bildgebung
bei höhergradigen Gliomen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Austen, Lisa

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Bisdas

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Zips

Tag der Disputation: 22.01.2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
1 Einleitung.....	11
1.1 Epidemiologie.....	11
1.2 Ätiologie.....	12
1.3 Einteilung nach WHO Kriterien.....	12
1.3.1 Astrozytome WHO Grad 3 (Anaplastische Astrozytome).....	13
1.3.2 Astrozytome WHO Grad 4 (Glioblastoma multiforme).....	13
1.4 Primäres und Sekundäres Glioblastom.....	15
1.5 Klinische Symptome.....	16
1.6 Diagnostik.....	16
1.7 Therapie.....	19
1.7.1 Chirurgie.....	19
1.7.2 Chemotherapie.....	21
1.7.3 Strahlentherapie.....	21
1.8 Rezidive.....	22
1.9 Prognose.....	23
1.10 Biomarker.....	23
1.10.1 Molekularpathologische Biomarker.....	23
1.10.2 Bildgebende Biomarker.....	25
2 Fragestellung.....	32
3 Material und Methoden.....	33
3.1 Patientenkollektiv.....	33
3.2 Bildgebung.....	34
3.3 Bildbearbeitung und Analyse.....	35
3.4 Histologie.....	40
3.5 Statistische Methode.....	40
4 Ergebnisse.....	42
4.1 Klinische und histologische Ergebnisse.....	42
4.1.1 Patienten.....	42
4.1.2 Histologie, Lokalisation und Tumolvolumen.....	42
4.1.3 Therapie.....	45

4.1.4	Klinischer Verlauf.....	46
4.2	Ergebnisse Tumorperfusion	47
4.3	Univariate- und Überlebenszeitanalyse.....	51
4.4	Multivariate Analyse	61
5	Diskussion.....	62
5.1	Zusammenfassung und Bewertung signifikanter Ergebnisse.....	64
5.2	Limitationen.....	71
5.3	Perspektiven	72
6	Zusammenfassung	74
7	Literaturverzeichnis.....	76
8	Erklärung zum Eigenanteil.....	89
9	Danksagung	90
10	Lebenslauf.....	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologie eines GBM (Kleihues, 1995)	14
Abbildung 2: Astrozytom WHO Grad 4. Die T1-gewichtete MRT-Aufnahme mit KM zeigt eine starke Anreicherung des Gadoliniums innerhalb der Masse mit kleinen nekrotischen Arealen als KM Aussparung.....	18
Abbildung 3: FLAIR Aufnahme eines GBM im Corpus callosum. Deutlich zu sehen ist das hyperintense, ausgeprägte perifokale Ödem in beiden Hemisphären um den Tumor.	18
Abbildung 4: T1-gewichtete Aufnahme eines GBM nach Gadobutrolgabe. Der Tumor zeigt eine hohe Gadolinium-Aufnahme und kontrastiert sich somit stark zu der Umgebung.....	35
Abbildung 5: Benutzeroberfläche des Tissue 4D®. Softwareprogrammes zur Analyse der Perfusionsdaten und Berechnung der Perfusionsparameter.	36
Abbildung 6: Multifokales GBM. Die Pfeile markieren den ausgedehnten Tumor. Zu sehen auch das perifokale, T2-signal ansteigendes Ödem.....	37
Abbildung 7: Dasselbe GBM wie in Abb.6, Berechnung von iAUC zeigt erhöhte Werte mit Zentraler Nekrose auf der rechten Seite.	38
Abbildung 8: Dasselbe GBM wie in Abb.6, Berechnung von K^{trans} mit moderat, jedoch pathologisch angestiegenen Werten.....	38
Abbildung 9: Zu sehen sind links die reduzierten Werte von K_{ep} in der Tumorregion. Es handelt sich um dasselbe GBM wie in Abbildung 4, hier nochmal rechts dargestellt.....	39
Abbildung 10: Dasselbe GBM wie in Abb.6, Berechnung von V_e . Die V_e Kartierung zeigt sehr hohe, pathologische Werte die auf irreguläres und erweitertes Interstitium hindeuten. Das ist ein Kennzeichen der höhergradigen Gliome.....	39
Abbildung 11: Aufteilung der untersuchten Tumore nach MIB1- Positivität	43
<i>Abbildung 12: Aufteilung der eingeschlossenen Patienten nach IDH und MGMT</i>	44
Abbildung 13: Lokalisation der Tumore	45
Abbildung 14: Schemata der angewendeten Chemo- und Antikörpertherapie .	46

Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse, Patienten mit einem niedrigen iAUC-Wert überlebten signifikant länger als diejenigen mit hohen iAUC Werten.	55
Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse, Patienten mit niedrigen K_{trans} - Werten überlebten signifikant länger als diejenigen mit hohen K_{trans} - Werten.....	56
Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse, Patienten mit niedrigen V_e - Werten überlebten signifikant länger als diejenigen mit höheren V_e - Werten.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Median- und Maximalwerte der Perfusionsparameter.....	48
Tabelle 2: Mittelwerte mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall der Perfusionsparameter, nach Histologie aufgeteilt	49
Tabelle 3: Mittelwerte mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall von MIB1 nach Histologie aufgeteilt	50
Tabelle 4: Mittelwerte mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall, nach Histologie aufgeteilt	50
Tabelle 5: Mittelwerte mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall der Perfusionsparameter, nach IDH aufgeteilt.....	51
Tabelle 6: Univariate Analyse ausgewählter Parameter für das PFS.....	52
Tabelle 7: Univariate Analyse ausgewählte Parameter für das OS.....	53
Tabelle 8: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse iAUC.....	55
Tabelle 9: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse K^{trans}	56
Tabelle 10: Kaplan-Meier Überlebensanalyse K_{ep}	57
Tabelle 11: Kaplan-Meier Überlebensanalyse V_e	57
Tabelle 12: Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse.....	60
Tabelle 13: Cox-Regressionsmodell	61

Abkürzungsverzeichnis

AA	- Anaplastisches Astrozytom
ADC-Wert	- Apparent diffusion coefficient
AIF	- Arterial input function
BCNU	- Carmustine
MET	- [¹¹ C]-L-Methionin
CBV	- Cerebral blood volume
CT	- Computertomografie
DCE-MRI	- Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging
DSC-MRI	- Dynamic susceptibility contrast enhanced magnetic resonance imaging
DW-MRI	- Diffusion weighted magnetic resonance imaging
DKI	- Diffusion kurtosis imaging
EGFR	- Epidermal growth factor receptor
et. al.	- et alli, et aliae
FLAIR	- Fluid Attenuated Inversion Recovery
FLASH	- Fast low angle shot
FDG	- [¹⁸ F]-Fluorodesoxyglukose
FET	- O-(2-[¹⁸ F] Fluoroethyl)-L-Tyrosin
GBM	- Glioblastoma multiforme
GFAP	- Glia fibrillary acid protein
GRAPPA	- Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions
iAUC	- Initial area under the curve
IDH	- Isocitrate dehydrogenase
K _{ep}	- Transferkonstante vom extrazellulärem bzw. extravaskulärem Raum
Ki-67	- Protein Ki-67
KM	- Kontrastmittel
KPS	- Karnofsky Performance Score
K ^{trans}	- Transferkonstante zwischen Intra- und Extrazellulärraum
LOH	- Loss of heterozygosity

MGMT	- 06-Methylguanine-DNA-Methyltransferase
MMP 9	- Matrix metalloproteinase
MRS	- Magnetresonanzspektroskopie
MRT	- Magnetresonanztomografie
OS	- Overall survival
p53	- Protein 53
PET	- Positronenemissionstomografie
PFS	- Progression free survival
PTEN	- Phosphatase and tension homolog
PW-MRI	- Perfusion weighted magnetic resonance imaging
rCBV	- Relative cerebral blood volume
ROI	- Region of interest
V_e	- Marker für interstitielles Volumen
VEGF	- Vascular endothelial growth factor
WHO	- World Health Organization
ZNS	- Zentrales Nervensystem
5-ALA	- 5-Aminolävulinsäure
2HG	- 2-Hydroxyglutarat

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Primäre Hirntumore zählen mit knapp 2 % zu den seltenen Neoplasien, sie sind jedoch die vierthäufigste Ursache aller Krebstodesfälle und zählen somit zu den aggressivsten Tumoren überhaupt. Unterteilt werden primäre neuroepitheliale Tumore in Astrozytome, oligodendrogliomatöse Tumore, ependymale Tumore, Mischgliome, ependymäre Tumore, Choroidalplexustumore, gemischt neuronal-gliöse Tumore, neuroplastomatöse- und embryonale Tumore sowie Pinealistumore. Zudem sind einige gliale Tumore ungeklärter Abstammung. Es gibt jeweils einige Untergruppen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll (Louis et al., 2007).

Astrozytome lassen sich in pilozytische, diffuse und anaplastische Astrozytome (AA) sowie das Glioblastoma multiforme (GBM) einteilen. Das GBM ist mit 70% aller Gliome das häufigste, und führt mit einer mittleren Überlebenszeit von 14,2 Monaten trotz neuester Therapien besonders schnell zum Tod (Domingo-Musibay & Galanis, 2015; Johnson & O'Neill, 2012; Piccolo & Frey, 2013). Die 2-Jahres-Überlebensrate eines GBM beträgt 17%, mit einer Spannweite von 39% der unter 44-jährigen und 1% bei über 80-jährigen (Darefsky et al., 2012).

Die Inzidenz von intrakraniellen primären Tumoren beträgt 11-12 Fälle pro 100.000 Einwohnern und Jahr (GBM 4-5/100.000 pro Jahr) (Brodgelt et al., 2015). Somit ist allein in Deutschland jährlich mit einer Neuerkrankungsrate von 2000 bis 3500 Patienten zu rechnen. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt bei 40-60 Jahren, abhängig von der Tumorentität. Frauen sind seltener von malignen Astrozytomen betroffen als Männer (1:1,6) (Davis et al., 1998; Filippini et al., 2008; Ohgaki et al., 2004; Ohgaki & Kleihues, 2005a).

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie von Astrozytomen ist bis heute nur unzureichend geklärt. Ionisierende Bestrahlung ist die einzige Ursache, die nachweislich mit einer höheren Inzidenz von Hirntumoren einhergeht. Diskutiert und untersucht werden weiterhin N-Nitrosoverbindungen, elektromagnetische Felder, Infektionen und genetische Vorbelastung (Ohgaki & Kleihues, 2005a, Ohgaki & Kleihues 2005b).

1.3 Einteilung nach WHO Kriterien

Hirntumore werden bereits seit 1979 nach WHO Kriterien eingeteilt, das erste Mal von Zülch (Zülch, 1980). Bis heute zählt diese Klassifizierung zum Goldstandard, um Tumormalignität und die Prognose des Patienten abzuschätzen. Es wird unterschieden zwischen vier Graden. Tumore ersten Grades sind gutartig. Solche zweiten Grades sind noch gutartig. Bereits bösartige Tumore fallen in die Kategorie drei, bösartige gehören der Stufe vier an. Der WHO Klassifizierung liegt die Unterscheidung hinsichtlich der Zellzusammensetzung, des zellulären Ursprungs und des Wachstumsverhaltens zugrunde (Kleihues & Scheithauer, 2007; Kleihues et al., 2002). In der neuen Auflage von 2016 werden zusätzlich immunhistochemische und molekulargenetische Eigenschaften zur genaueren Differenzierung und Charakterisierung der Tumorentitäten herangezogen. Die wichtigsten hier erwähnten molekularen Marker sind die IDH-Mutation, die 1p19q-Ko-Deletion und der MGMT Methylierungsstatus (Louis et al., 2016). Das TNM-Klassifikationssystem wird bei Hirntumoren nicht angewendet, da diese so gut wie nie außerhalb des ZNS metastasieren. Benannt werden die Tumore nach den Zellen, denen sie am ehesten ähneln bzw. nach jenen, die zu Zeiten der Namensgebung als Ursprungszelle galten (Tonn JC, 2006). Die wirklichen Ursprungszellen vieler Hirntumore sind jedoch bis heute oft nicht bekannt. In dieser Arbeit wurden nur Patienten mit GBM und AA betrachtet.

1.3.1 Astrozytome WHO Grad 3 (Anaplastische Astrozytome)

33% der Astrozytome sind AA. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr, Männer sind mit einem Verhältnis von 1,8:1 etwas häufiger betroffen als Frauen. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 2-3 Jahren. Lokalisiert sind AA meist in den Hemisphären des Gehirns, im Frontal- oder im Temporallappen. Sie können jedoch auch im Hirnstamm oder im Thalamus auftreten. Die Histopathologie ist geprägt von diffuser Zelldifferenzierung, Kernatypien und starker mitotischer Aktivität. Gefäßneubildungen und Nekrosen, typisch für das GBM, findet man nicht (Tonn JC, 2006). Die meisten AA sind positiv für das „glial fibrillary acid protein“ (GFAP) sowie für das Protein S-100. 60% der Tumore sind Protein 53 (p53) anfärbbar. Außerdem sind meist mehr als 5% der Tumormasse für das Protein Ki-67 (Ki-67) positiv, was für eine hohe Aktivität spricht. (Rathi et al., 2007) Anaplastische Astrozytome entwickeln sich in ungefähr 75% der Fälle aus diffusen Astrozytomen und erfahren häufig innerhalb von zwei Jahren eine Progression zum hochmalignen sekundären GBM. Diese Wandlung geht mit multiplen genetischen Veränderungen einher (siehe unten). Der histopathologische Unterschied zum diffusen Astrozytom ist eine größere Zelldichte und eine wesentlich höhere mitotische Aktivität (Davis et al., 1998; Kleihues, 2007; Ohgaki & Kleihues, 2005b; Ohgaki & Kleihues, 2007; Tonn et al., 2006).

1.3.2 Astrozytome WHO Grad 4 (Glioblastoma multiforme)

Das GBM macht einen Anteil von 50-60% aller Astrozytome aus und ist mit 10-15% aller intrakraniellen Neoplasien der häufigste primäre Hirntumor überhaupt. Jährlich ist mit einer Inzidenz von 2-3 Fällen pro 100.000 Einwohnern zu rechnen (Ohgaki, 2005). Der Altersgipfel ist mit 50-70 Jahren deutlich höher als beim AA. Lokalisiert ist das GBM häufig in den Hemisphären, supratentoriell, vor allem in der weißen Substanz des Frontal-, Temporal- oder Parietallappens. Die Tumore können jedoch entlang der Faserverläufe bis in die Basalganglien und die kontralaterale Hemisphäre einwachsen. Das GBM ist ein hoch aggressives

Astrozytom und wird als Tumor mit hoher Zelldichte, Kernpleomorphien, Kernatypien, lebhafter mitotischer Aktivität, Nekrosen und Gefäßneubildungen definiert (Kleihues et al., 2007). Nachfolgendes histologisches Bild in Abbildung 1 zeigt die Histologie eines solchen hochmalignen Tumors. Zu sehen sind Nekrosen, vaskuläre Proliferationen und kleine anaplastische Zellen.

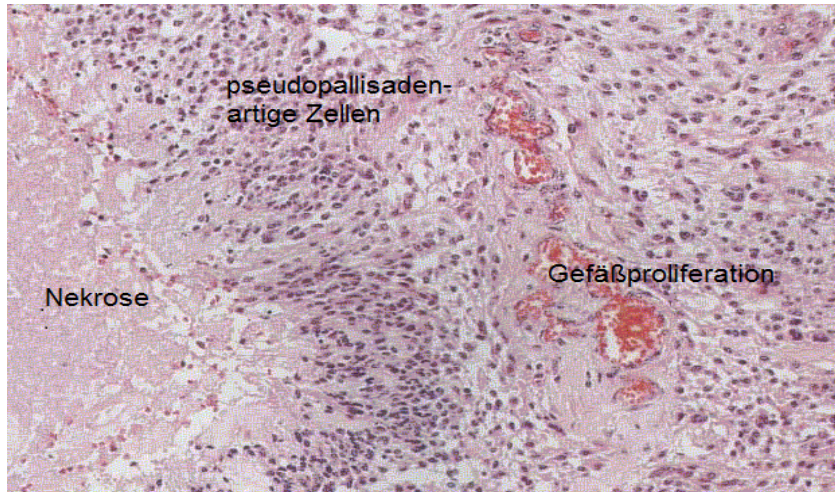


Abbildung 1: Histologie eines GBM (Kleihues, 1995)

Makroskopisch zeichnet sich der Tumor durch eine zentrale Nekrose aus, umgeben von einer Zone aktiven Tumors. Intratumorale Hämorrhagien und stark ödematöse Gebiete im anliegenden Hirngewebe sind häufig. Mikroskopisch ist das GBM geprägt von Zellen unterschiedlichster Morphologie, teilweise mehrkernigen Riesenzellen. Außerdem findet man ausgeprägte Kernatypien und hohe mitotische Aktivität. Wichtig für die Diagnose sind zudem die Gefäßproliferationen und die zentrale Nekrose. Ein weiteres histopathologisches Diagnosekriterium sind die sogenannten pseudopallisadenartigen Zellen, die sich um kleine Nekroseherde herum platzieren. Unterteilt wird in primäre und sekundäre GBM. Signifikante Unterschiede sind in Pathogenese, Altersverteilung und klinischem Verlauf zu finden. Morphologisch jedoch lassen sich primäre und sekundäre GBM nicht voneinander unterscheiden (Diagnostic imaging: Brain 2004; Kleihues & Scheithauer, 2007; Ohgaki, 2005; Ohgaki & Kleihues, 2007; Okamoto et al., 2004; Tonn et al., 2006).

1.4 Primäres und Sekundäres Glioblastom

Mehr als 90% der GBM entwickeln sich ohne niedrigmaligne Vorstufen, also *´de novo´*. Klinische Merkmale bestehen selten länger als drei Monate und es besteht kein Hinweis auf eine Tumorstufe niedrigerer Malignität, weder radiologisch, klinisch noch histologisch. Der Altersdurchschnitt liegt hier bei 62 Jahren. Kennzeichnend ist ein besonders rasches Wachstum, diffuse Infiltration in benachbarte, aber auch in weit entferntere Areale. In ca. 60% der primären GBM findet man eine starke Expression des „epidermal growth factor receptors“ (EGFR), was einen Unterschied zum sekundären GBM darstellt. Hier wird EGFR nur sehr spärlich nachgewiesen (Buckner, 2003). Folgende genetische Veränderungen sind zu finden: LoH 10q (Loss of heterozygosity) (69%), EGFR-Amplifikation (36%), p16INK4a-Deletion (31%), eine Mutation des Tumor-Supressor-Gen 53 (TP53) (28%) und eine PTEN-Mutation (25%) (Kleihues & Scheithauer, 2007; Ohgaki et al., 2004; Tonn et al., 2006).

Die Entwicklung des sekundären GBM erfolgt schleichend aus einem diffusen Astrozytom Grad II über das AA Grad III. Beim sekundären GBM findet man ein sehr viel geringeres Ausmaß an Gewebnekrosen und auf Grund der Tatsache, dass das Durchschnittsalter bei Diagnose bei 45 Jahren liegt, eine bessere Prognose. Bei Patienten, die jünger als 50 Jahre waren beträgt die mittlere Überlebenszeit 8,8 Monate, bei Patienten, die älter als 80 Jahre waren, hingegen nur 1,6 Monaten (Ohgaki et al., 2004). Das genetische Profil zeigt deutliche Unterschiede zum Profil des primären GBM. Bereits bei zwei Dritteln der diffusen Astrozytome Grad II zeigt sich eine Punktmutation im p53-Tumor-Supressor-Gen. Dies ist die früheste identifizierbare genetische Alteration und stellt somit bereits bei den Vorstufen zum sekundären GBM einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt dar (Tonn et al., 2006).

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist eine Mutation im Gen der Isocitrate-Dehydrogenase 1 oder 2 (IDH1/2). 70% der sekundären GBM zeigen diese Mutation und die Patienten haben zudem einen besseren Outcome (Watanabe et al., 2009; Yan et al., 2009). Weitere Veränderungen sind LoH 10q (63%),

p16INK4a-Deletion (19%), EGFR-Amplifikation (8%) und eine PTEN-Mutation (4%) (Ohgaki et al., 2004; Tonn et al., 2006; Ohgaki & Kleihues, 2013).

1.5 Klinische Symptome

Die Symptome können grob in zwei Kategorien gegliedert werden. Zum einen ruft der gesteigerte Hirndruck unspezifische Symptome hervor. Zum anderen zeigen die Patienten, abhängig von der Tumorlokalisation, ganz spezifische fokale neurologische Symptome (Lattera & Brem, 2002; Tonn et al., 2006). Das wichtigste und häufigste auf Hirndruck zurückzuführende Symptom ist drückender Kopfschmerz (bei 77% der Patienten), vor allem morgens. Dies ist ein Frühsymptom bei 40% der Patienten. 40% der Patienten zeigen bei Diagnosestellung zudem einen reduzierten Bewusstseinszustand. Dies ist ein wichtiges Warnsignal für bereits kritische Hirndruckwerte. Neu aufgetretene Krampfanfälle sollten an einen Hirntumor denken lassen. Weiterhin sind Schläfrigkeit, Sehstörungen, Übelkeit, Papillenstauung und Hirnnervenlähmungen zu nennen. Einige Patienten fallen durch eine psychomotorische Verlangsamung, Vergesslichkeit, Affektminderung, emotionale Labilität, Verhaltens- oder Persönlichkeitsänderungen auf. Zudem ist das Thromboembolierisiko deutlich erhöht (Gulden-Sala et al., 2016). Die lokalisationsspezifischen Symptome variieren stark und können Motorik, Sensibilität, das Sehen und die Sprache betreffen (Tonn et al., 2006). Beim AA beginnt die Symptomatik oft langsam und schleichend, beim GBM ist jedoch ein plötzlicher Beginn der Symptome mit rascher Zunahme typisch.

1.6 Diagnostik

Die Diagnostik basiert auf drei Pfeilern: klinisches Erscheinungsbild, Bildgebung durch eine Untersuchung im Magnetresonanztomographen (MRT) oder eine Computertomographie (CT) und der histologischen Untersuchung. Während eine genaue Anamnese, Klinik und Bildgebung der non- invasiven Lokalisation und Diagnosestellung dienen, wird vor allem mit Hilfe der Bildgebung das weitere

therapeutische Vorgehen geplant (Domingo-Musibay & Galanis, 2015; Tonn et al., 2006). Die endgültige Diagnose sollte immer durch eine histologische Feingewebsuntersuchung gestellt werden. Dies ist oft schwierig, da die Histopathologie innerhalb eines Tumors stark variieren kann. Laut einer Studie von Jackson et al. (Jackson et al., 2001) stimmen nur ungefähr die Hälfte der Diagnosen, die mithilfe stereotaktischer Biopsie gewonnen wurden, mit den endgültigen histologischen Ergebnissen der operativen Resektion überein. Es werden demnach nicht immer die aktivsten Teile eines Tumors biopsiert. Auf diese sollte die Therapie jedoch abgestimmt sein. Im MRT imponiert das AA als infiltrative Masse, die vorwiegend die weiße Substanz involviert. Es können größere Herdgebiete auftreten, auch eine lückenhafte Verteilung ist möglich. Das GBM wiederum stellt sich als derbes, sich ungleichmäßig anreicherndes neoplastisches Gewebe dar. Die MRT zeichnet sich dadurch aus, dass sie mit Hilfe zweier verschiedener Wichtungen, Spin-Gitter-Relaxation (Längsrelaxation T1) und Spin-Spin-Relaxation (Querrelaxationszeit T2), Tumore differenziert darstellen kann. In der T1-gewichteten Aufnahme, welche in der vorliegenden Studie für die Untersuchung der Tumore genutzt wurde, stellen sich die zentralen Anteile des GBM, vor allem Nekrose und Hämorrhagien, wie in der folgenden Abbildung 2 zu sehen ist, hypointens dar, die aktiven Teile des Tumors reichern das Kontrastmittel (KM) auf Grund einer Schrankenstörung rindenförmig um den Kern herum an (Ross, 2004). Die infiltrativen Anteile des Tumors sowie das oft ausgeprägte perifokale Ödem hingegen sind besonders in der T2-gewichteten Aufnahme bzw. der FLAIR-Aufnahme (Fluid Attenuated Inversion Recovery) als hyperintense Strukturen zu sehen, siehe Abbildung 3. (Tonn et al., 2006). Die MRT ist aufgrund ihrer besseren Sensitivität der CT überlegen.

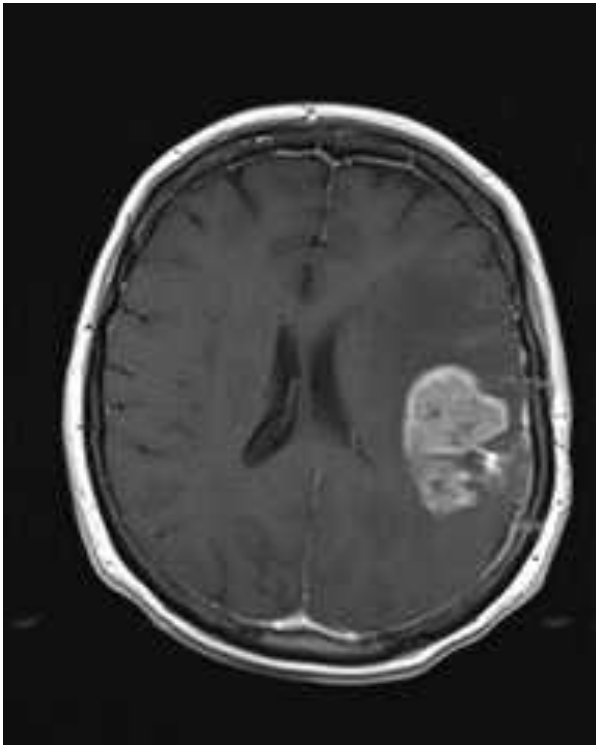


Abbildung 2: Astrozytom WHO Grad 4. Die T1-gewichtete MRT-Aufnahme mit KM zeigt eine starke Anreicherung des Gadoliniums innerhalb der Masse mit kleinen nekrotischen Arealen als KM Aussparung.

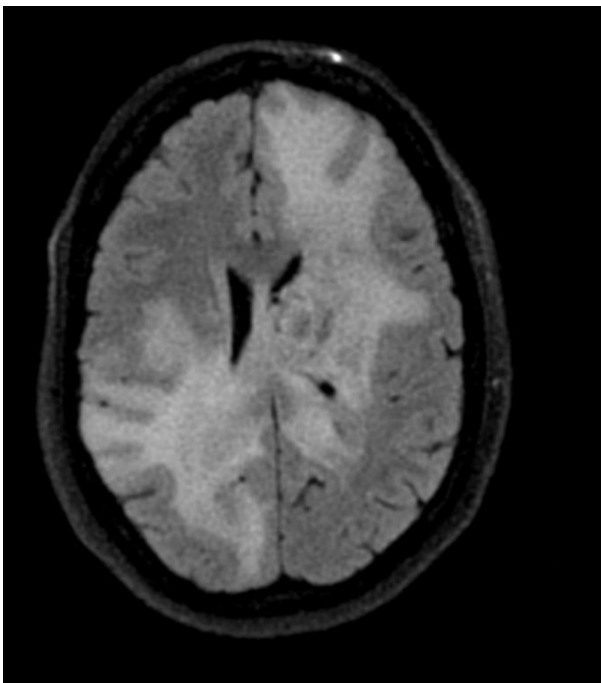


Abbildung 3: FLAIR Aufnahme eines GBM im Corpus callosum. Deutlich zu sehen ist das hyperintense, ausgeprägte perifokale Ödem in beiden Hemisphären um den Tumor.

1.7 Therapie

Die Therapie höhergradiger Gliome besteht aus: operativer Resektion gefolgt von kombinierter Radio-/Chemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie.

1.7.1 Chirurgie

Patienten mit einem neu diagnostizierten AA oder einem GBM werden zunächst entweder stereotaktisch biopsiert oder der Tumor wird chirurgisch reseziert. Welches Verfahren angewendet wird, ist vor allem von der Lokalisation des Tumors abhängig und wird anhand des MRT Bildes ausgewählt. Tumore in eloquenten Arealen können auf Grund ihrer schwer zugänglichen Lage nur biopsiert oder teilreseziert werden. Ziel der Operation ist es, die Diagnose zu sichern und den Tumor möglichst vollständig zu entfernen. Dies kann vor allem die Symptomatik bei sehr großen Tumoren mit ausgeprägtem Hirndruck deutlich verbessern. Für die operative Resektion, die vollständige Tumorentfernung unter weitestgehender Schonung des umliegenden Gewebes, stehen verschiedene Hilfsmittel zur Verfügung:

Die fluoreszenzgestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), welche sich nach oraler Applikation in den hoch aktiven Tumorzellen anreichert, ermöglicht eine genaue makroskopische Resektion (Halani & Adamson, 2016). Stummer et al. zeigten 2006, dass von 139 Patienten, die nach Erhalt von 5-ALA operiert wurden, 90 (65%) tumorfrei waren, von 131 Patienten, die ohne 5-ALA operiert wurden, jedoch nur 47 (36%) (Stummer et al., 2006).

Eine weitere Möglichkeit ist die Anwendung von Neuronavigation. Dabei werden Bilddaten des Patienten computergestützt auf den Operationssitus übertragen. Die zusätzlichen Informationen für den Operateur ermöglichen eine Verbesserung der Operationsabläufe. So konnten beispielsweise Wirtz et al. zeigen, dass die postoperativ verbleibende Tumormasse nach neuronavigierten Operationen geringer war als nach herkömmlicher Operation (Wirtz et al., 2000).

Adjuvante lokale Chemotherapeutika können bereits intraoperativ initiiert und systemische Komplikationen somit vermieden werden. Kleine, mit dem Nitrosoharnstoff Carmustin (BCNU) getränkte Polymer-Blättchen, sogenannte GLIADEL® Wafers (MGI Pharma, Bloomington, MN, USA), werden nach der Tumorsektion ins Resektionsgebiet eingesetzt (Valtonen et al., 1997; Westphal et al., 2003). Diese Therapie ist nicht immer möglich und mit Schwierigkeiten wie kranialer Drucksteigerung verbunden. In Fällen, in denen jedoch eine nahezu vollständige Resektion möglich ist, sind BCNU-Plättchen eine gute Option, um die Überlebenszeit des Patienten zu verlängern (Nagpal, 2012). In einer aktuellen Studie von Della Puppa et al. wurde das mittlere Überleben dreier Patientengruppen verglichen, welche unterschiedliche Therapieregime erhielten (Della Puppa et al., 2016). Die erste Gruppe A wurde mit Hilfe von 5-ALA reseziert und erhielt BCNU-Wafers. Gruppe B erhielt BCNU-Wafers ohne vorhergehende 5-ALA-Resektion und Gruppe C erhielt nach Resektion mit 5-ALA keine BCNU-Wafers. In Gruppe A etwa überlebten 15% der Patienten länger als 3 Jahre. Patienten dieser Gruppe hatten zudem ein medianes Überleben von 22 Monaten, die andere Gruppe hatte ein medianes Überleben von lediglich 18 Monaten ($p < 0.0001$). Della Puppa et al. zogen den Schluss, dass die 5-ALA-gestützte Resektion in Kombination mit der Implantation von BCNU-Wafers einen synergetischen Effekt zur längeren Überlebenszeit hat (Della Puppa et al., 2016). Zudem stehen in einigen Kliniken intraoperative MRT zur Verfügung, welche bereits während der Operation zur Resektionskontrolle herangezogen werden können. In Tübingen beispielsweise konnten damit signifikant bessere Resektionsausmaße erzielt werden (Roder et al., 2014). Diese Methode ist jedoch teuer und aufwendig und kann auf Grund dessen noch nicht überall durchgeführt werden.

Schließlich gibt es noch die Möglichkeit der „Wach-OP“, welche große klinische Bedeutung hat. Hierbei kann die neurologische Funktion und Sprachproduktion des Patienten direkt intraoperativ überprüft werden (Duffau, 2011).

1.7.2 Chemotherapie

Die aktuelle Therapieempfehlung für höhergradige Gliome geht auf Stupp et al. zurück. (Stupp et al. 2005) Es konnte gezeigt werden, dass die konkomitante Gabe von Temozolomide, ein oral verabreichtes Alkylantium, bei neu diagnostizierten GBM zusammen mit Radiotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil bringt. Diese Therapie bringt im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung einen Überlebensvorteil von 2,5 Monaten, die durchschnittliche Überlebenszeit steigt von 12,1 Monaten auf 14,6 Monate (Stupp et al., 2004; Stupp et al., 2005). Aktuelle Studien beschäftigen sich mit neuen Dosierungsschemata von Temozolomide (Weiler et al., 2010) oder mit der Kombination von Temozolomide und anderen Substanzen (Herrlinger et al., 2006).

Für verschiedene Tumore ist außerdem der gegen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gerichtete Antikörper Bevacizumab zugelassen. Allein oder in Kombination mit dem Topoisomerase-Hemmer Irinotecan konnten gute Ergebnisse erzielt werden (Friedman et al., 2009; Kreisl et al., 2009). Ein wichtiger Bestandteil der medikamentösen Therapie ist zudem Dexamethason. Dosen von 4-8 mg vier Mal täglich bis hin zu 20 mg alle vier Stunden reduzieren das den Tumor umgebende Ödem nachweislich und können so den Hirndruck und damit Symptomatik und Lebensqualität deutlich verbessern (Tonn et al., 2006).

1.7.3 Strahlentherapie

Strahlentherapie verlängert die Lebenszeit von Patienten und verbessert die Lebensqualität, vor allem bei geringer postoperativer Resttumormasse. Studien haben gezeigt, dass eine Gesamthirnbestrahlung keine Vorteile gegenüber einer fokussierten Bestrahlung aufweist. Strahlenschäden können hingegen auf ein Minimum reduziert werden (Lutterbach et al., 1999). Standard in der primären Therapie des GBM ist die lokale Strahlentherapie nach dreidimensionaler Dosisanpassung, mit einer Gesamtdosis von 54-60Gy, wenn möglich 60Gy (1,8-

2Gy-Fractionen) (Laperriere et al., 2002). Eine Verlängerung der medianen Überlebensdauer um sechs Monate kann hiermit erzielt werden (Davis et al., 1998). In manchen Fällen, z.B. in palliativen Situationen, kann eine Dosisescalation erfolgen, mit Gesamtdosen von 30-45Gy (3Gy-Fractionen) (Roa et al., 2004). Aktuell wird entsprechend dem Stupp-Protokoll für eine Dauer von 6 Wochen an 5 Tagen pro Woche jeweils einmal fraktioniert fokal bestrahlt, mit einer Tagesdosis von 2Gy, was einer Gesamtdosis von 60Gy entspricht (Stupp et al., 2002; Stupp et al., 2005). Interne Strahlentherapie, sogenannte Brachytherapie, ist eine Option für neudiagnostizierte GBM und für Rezidive. Mit Hilfe des GliSite® Balloon kann die flüssige Strahlenquelle intraoperativ direkt in der Resektionshöhle platziert werden (Wernicke et al., 2010).

1.8 Rezidive

Häufig wird ein Rezidiv bereits vor dem Eintreten erneuter Symptome bei der Verlaufskontrolle per Bildgebung entdeckt. Oft stellt es allerdings ein Problem dar, eine therapiebedingte Veränderung oder eine Narbe von einem echten Rezidiv zu unterscheiden (Bisdas et al., 2009). Unnötige Therapien ohne echten Progress und daraufhin falsch bewertete Therapieerfolge können die Folge sein. Bei unklarem Befund und nur leichter Symptomatik wird eine Verlaufskontrolle nach vier bis sechs Wochen angestrebt. Letztendlich muss jedoch auch hier eine Biopsie bzw. eine offene Resektion Sicherheit bringen. Die Therapieoptionen des gesicherten Rezidivs entsprechen nach den neusten Leitlinien jenen der Erstdiagnose. Es ist keine Standardtherapie definiert. In jedem Fall sollte eine Reoperation in Betracht gezogen werden. Eine erneute, nun hypofraktionierte Strahlentherapie kann ebenfalls durchgeführt werden (Fogh et al., 2010). Medikamente der ersten Wahl sind hier Nitrosoharnstoffe und Temozolomide. Je nachdem, wie lange Temozolomide in der Primärtherapie verabreicht wurde und wann das Rezidiv auftritt, konnten in Studien mit verschiedenen neuen Temozolomide-Schemata progressionsfreie Überlebensraten bis zu 30% erzielt werden (Perry et al., 2010).

1.9 Prognose

Die Prognose hängt von mehreren Faktoren ab. Fünf unabhängige Prognosefaktoren konnten identifiziert werden: Alter des Patienten bei Diagnosestellung, Karnofsky Performance Score (KPS), Ausmaß der Resektion, Anteil der Nekrose sowie das Ausmaß der KM-Anreicherung im präoperativen MRT-Bild (Lacroix et al., 2001). Da das Ausmaß der Resektion wesentlich ist, sollte immer eine möglichst vollständige Resektion angestrebt werden. Ein Resektionsausmaß über 98% des Tumors brachte bei Lacroix et al. einen deutlichen Überlebensvorteil. Das mittlere Überleben konnte mit einem Ausmaß der Resektion von über 98% auf 13 Monaten gesteigert werden, verglichen mit 8,8 Monaten bei einem geringeren Resektionsausmaß ($p < 0,0001$) (Lacroix et al., 2001). Gerade beim GBM ist jedoch die vollständige Resektion auf Grund der diffusen und oft weitläufigen Infiltration nur schwer zu erreichen. Intraoperative MRT-Aufnahmen können helfen, sichern eine mikroskopisch komplette Resektion jedoch nicht (Roder et al., 2014).

1.10 Biomarker

Der Goldstandard in der Therapie besteht heute aus Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie. Mit Hilfe der Identifikation bestimmter molekularer Marker ist es möglich, einzelne Patienten-Subgruppen zu bestimmen. Daraus lassen sich unterschiedliche Prognosen ableiten, die wiederum eine spezielle, maßgeschneiderte Therapie nach sich ziehen können. Zudem sind histopathologische und bildgebende Biomarker hilfreich.

1.10.1 Molekularpathologische Biomarker

MIB1

MIB1 ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen die Epitope des Ki67-Proteins gerichtet ist. Dieses Protein wird nur während des aktiven Zellzyklus exprimiert, ist somit mit Zellproliferation assoziiert und für diese essenziell (Scholzen &

Gerdes, 2000; Schonk et al., 1989). Der Anteil Ki67-positiver Tumorzellen (MIB1 LI Labeling Index) korreliert somit mit dem klinischen Ausmaß einer Tumorerkrankung und eignet sich für das Grading von Astrozytomen. In Formalin fixierte Tumorpräparate der WHO Grade II, III und IV wurden bei Rathi et al. auf ihren MIB1 LI hin untersucht. Tumore Grad II waren $1,75 \pm 1,5\%$ MIB1 positiv, Grad III $8,74 \pm 6,2\%$ und Tumore vierten Grades waren zu $20,54 \pm 12,2\%$ positiv (Rathi et al., 2007). Obwohl Studien widersprüchliche Ergebnisse zu der prognostischen Aussagekraft bezüglich progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens erzielt haben (Litofsky et al., 1998; Schroder et al., 2002), sollte die Bestimmung der MIB1-positiven Anteile bei der Gliomdiagnostik nicht fehlen. Ein ähnlicher Antikörper, der gleichnamige Ki67-Antikörper, wurde von MIB1 aus dem klinischen Gebrauch verdrängt, da MIB1 den Vorteil hat, auch an Epitopen in mit Formalin fixierten Geweben zu binden (Bankfalvi et al., 2000). Dies war mit Ki67 nicht möglich.

IDH

Die Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) ist ein Enzym, welches die oxidative Abspaltung von Kohlenstoffdioxid von Isocitrat katalysiert. Dabei entsteht alpha-Ketoglutarat. Bei einer Mutation des Enzyms hingegen wird direkt 2-Hydroxyglutarat gebildet, dessen Erhöhung im Blut das Risiko für einen Hirntumor steigert (Dang et al., 2009). Die hier relevanten Untergruppen sind die IDH1 (Arg 132), welche zytoplasmatisch lokalisiert ist, und die mitochondriale IDH2 (Arg 172). Eine Punktmutation im IDH1- bzw. seltener im IDH2-Gen findet man in über 70% der primären astrozytären Tumore und sekundären GBM, auch in über 70% der oligodendrogialen und oligoastrozytären Tumore. In primären GBM findet man diese Mutationen hingegen nur in ungefähr 5% der Fälle (Yan et al., 2009). Die Bestimmung, ob eine IDH-Mutation vorliegt, ist somit ein hilfreicher Parameter bei der Differenzialdiagnose von höher- und niedriggradigen Gliomen (Hartmann et al., 2009; Korshunov et al., 2009). Obwohl eine Mutation im IDH-Gen oft erst zum Tumor führt, zählt das Vorliegen einer solchen bei AA sowie bei GBM zum stärksten alleinigen prädiktiven Faktor und

korreliert signifikant mit einer besseren Prognose (Hartmann et al., 2010; Juratli et al., 2012; Yan et al., 2009).

MGMT

Das 6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Gen (MGMT-Gen) kodiert für ein gleichnamiges Protein des Zellkerns, welches an der Reparatur von durch Alkylantien geschädigte DNA beteiligt ist. MGMT repariert methylierte DNA, indem es die Methylgruppen auf sich selbst überträgt und dabei verbraucht wird. Erhöhte MGMT-Aktivität führt somit zu erhöhter DNS-Reparaturaktivität und wirkt somit manchen Alkylantien wie Temozolomiden entgegen. In manchen Tumoren ist das MGMT-Gen jedoch hypermethyliert und dadurch stillgelegt. Dies führt zu einem besseren Ansprechen auf therapeutische Alkylantien (Esteller et al., 2000; Herrlinger et al., 2006) und somit vor allem bei GBM-Patienten zu einer verbesserten Prognose (mediane Überlebenszeit: 21,7 Monate vs. 12,7 Monate) (Hegi et al., 2005).

1.10.2 Bildgebende Biomarker

Gliome erscheinen in der konventionellen Bildgebung oft nicht einheitlich, höhergradige ebenso wie niedriggradige Gliome reichern beispielsweise KM an. Es stehen einige Zusatzmethoden zur konventionellen Bildgebung zur Verfügung. Die funktionellen MRT-Untersuchungen und die damit gewonnenen Informationen können zur differenzialdiagnostischen und prognostischen Einschätzung der intrakraniellen Raumforderungen hilfreich sein. Die genauere Charakterisierung der Tumore, neben der für die Operationsplanung wichtigen Lage- und Größenbestimmung des Tumors, ermöglicht eine präzise Planung der Therapieform und ist zur Therapieverlaufskontrolle und zum Monitoring interventioneller Eingriffe geeignet. Ein weiterer Aspekt ist, dass häufig Tumorzellen weit entfernt vom Primärtumor liegen, die mit Hilfe konventioneller Bildgebung schwer oder nicht zu finden sind und somit therapeutisch auch nicht erfasst werden können (Tonn et al., 2006).

Perfusionsparameter

Die Magnetresonanzperfusionsbildgebung (MR-Perfusionsbildgebung, perfusion-weighted – PW-MRI) ist ein Verfahren zur Darstellung der Durchblutung (Perfusion) in Organen und Geweben. Verabreicht man KM, lässt sich die KM-passage im untersuchten Gewebe messen. Die erste Passage eines KM-bolus durch die Hirnkapillaren kann in einer Bildserie aufgezeichnet werden. Es lassen sich so Parameter der Durchblutung bestimmen. Das zerebrale Blutvolumen (CBV), gemessen in Milliliter Blut pro 100g Hirngewebe (ml/100g), ist das Blutvolumen, das in einer bestimmten Zeit durch eine bestimmte Masse des Gehirns fließt. Die verstärkte Vaskularisation malignen Gewebes lässt sich so detektieren (Covarrubias et al., 2004). In der T1-gewichteten Aufnahme wird der durch das KM verursachte Signalanstieg gemessen. Bei der T2-gewichteten Aufnahme dagegen der Signalabfall. Dieser wird vor allem für Perfusionsmessungen im Gehirn benutzt. Höhergradige Gliome stellen sich auf Grund ihrer vaskulären Proliferation in der Perfusionsbildgebung anders dar als niedriggradige Gliome. Sie zeigen eine Hypervaskularisation. Somit kann anhand dieses Verfahrens auf die Malignität des Gewebes geschlossen werden. Auch die biologische Aktivität und Aggressivität von niedriggradigen Gliomen kann mittels der Perfusionsbildgebung eingeschätzt werden (Knopp et al., 1999).

Bei der Arteriellen Spinmarkierung (Arterial Spin Labeling - ASL), welche zunehmend für die Untersuchung von Hirngewebe eingesetzt wird, benötigt man kein KM. Es handelt sich um ein nichtinvasives Verfahren, das somit beliebig oft wiederholt werden kann, ohne dass Risiken für den Patienten entstehen. Hier dient das Blut als endogener Marker für die Perfusionsmessung. Wassermoleküle des zuströmenden Blutes zur Bildschicht werden über Kernspin magnetisiert. Beim pulsierenden Fluss in das interessierende Gewebe kann durch Magnetisierungsaustausch die Verminderung der Magnetisierung gemessen werden. Mittels ASL können höhergradige von niedriggradigen Gliomen unterschieden werden (Warmuth et al., 2003).

Die „dynamic susceptibility contrast- enhanced“ (DSC) und die „dynamic contrast- enhanced“ (DCE) MRT-Bildgebungen unterscheiden sich. Die DSC

basiert auf den Bildern der T2-gewichteten Bildgebung, misst das relative CBV (rCBV) und lässt dadurch eine Aussage über das Ausmaß der Durchblutung im untersuchten Gewebe zu. Die DCE hingegen basiert auf den Bildern der T1-gewichteten Perfusionsbildgebung. Die hier bestimmten Biomarker K^{trans} , V_e , K_{ep} und iAUC lassen eine Aussage über die gesamte Vaskularisierung (iAUC), den interstitiellen Geweberaum (V_e) und über die Permeabilität der Gefäße (K^{trans} , K_{ep}) zu (O'Connor et al., 2011). Die DCE eignet sich zum einen zur Differenzierung von Gliomen unterschiedlicher WHO Grade, bei Hilario et al. auch die DSC, zum anderen kann ein Ansprechen auf die Radiochemotherapie festgestellt werden und zwischen Pseudoprogression und echter Tumorprogression von GBM unterschieden werden (Zhang et al., 2012, Thomas et al., 2015, Hilario et al., 2018). Die Biomarker der T1-gewichteten Perfusionsbildgebung werden im Folgenden noch eingehend erklärt und sind expliziter Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Ein weiterer Biomarker V_p , welcher das Plasmavolumen beschreibt, wird ebenfalls über die T1-gewichtete Perfusionsbildgebung bestimmt. Da das von uns verwendete Programm Tissue 4D[®] diesen Parameter jedoch nicht liefert, wird er hier nicht weiter Erwähnung finden.

Diffusionsparameter

Mit dem diffusionsgewichteten MRT (Diffusion-weighted-MRI, DW-MRI) lassen sich die Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen im Wasser von Organen und Geweben messen und darstellen. Ohne Barrieren verteilen sich die Moleküle durch die Brown'sche Molekularbewegung, was einer Gauß'schen Verteilungskurve entspricht. Die intrazelluläre Eigendiffusion der Wassermoleküle ist jedoch auf Grund von Zellwänden, Makromolekülen und den verschiedenen Kompartimenten eingeschränkt, und niedriger als die Diffusion der extrazellulären Moleküle. Der gemessene Signalverlust ist abhängig von einem Diffusionswichtungsfaktor, der Temperatur der Sequenz und von einem gewebespezifischen Koeffizienten. Die Aufnahmen der DW-MRI liefern Aussagen über die Dichte der Tumorzellen: je dichter, desto höhergradiger der

Tumor (Auer & Elbel, 2001). Der Bildkontrast wird zudem von den T1- und T2-Gewichtungen beeinflusst. Durch mehrmaliges Messen kann der Diffusionskoeffizient bestimmt werden, bzw. auf Grund von Beeinflussung durch Temperatur und Mikroperfusion der scheinbare Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient, ADC-Wert). Vor allem Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die mit zytotoxischen Ödemen einhergehen, wie das GBM und das AA, haben Einfluss auf das Diffusionsverhalten von Wassermolekülen im Gewebe und können mit Hilfe der nichtinvasiven DW-MRI dargestellt und diagnostiziert werden (Weishaupt et al., 2009). Eine Metastudie konnte zeigen, dass mit Hilfe der ADC-Werte zudem signifikant zwischen höher- und niedriggradigen Gliomen unterschieden werden kann, bei zunehmender Malignität nehmen die ADC-Werte ab (Zhang et al., 2017). Wie oben erwähnt, ist die Diffusion der Wassermoleküle im Körper durch Einschränkungen verändert, sie folgt daher eher keiner Gauß'schen Verteilung. Durch die Messung der Abweichungen der Diffusionsabweichung von der Gaußverteilung ergibt sich die Kurtosis-Bildgebung (diffusion kurtosis imaging, DKI). Mit ihr können Gewebeinhomogenitäten dargestellt werden. Positive Werte zeigen eine höhere strukturelle Komplexität an (Jensen & Helpers, 2010).

Gerade hirneigene Tumore wie Gliome stören durch ihr infiltratives Wachstum die Struktur des Hirngewebes und lassen sich somit mit dieser Technik gut erfassen. Die mittleren DWI Werte eignen sich beispielsweise gut dafür um zwischen den verschiedenen Gliomen entsprechend der WHO Klassifikation von 2016 zu unterscheiden (Hempel et al., 2018). Nicht nur zum Staging, auch zur Unterscheidung von IDH positiven und negativen Tumoren bereits *in vivo* ist die DKI besser geeignet als konventionelle MRI Bildgebung, wie eine aktuelle, vorläufige Studie zeigt (Bisdas et al., 2018).

MR-Spektroskopie-basierte Metabolitenmessungen

Mit Hilfe der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) können metabolische Prozesse in lebenden Geweben untersucht werden. Diese biochemischen Vorgänge werden in einem bestimmten Volumenelement untersucht. Die

chemische Bindung beeinflusst das lokale Magnetfeld, diese wiederum die Resonanzfrequenz der Atomkerne. Das Frequenzspektrum aus einem bestimmten Gewebe lässt somit Aussagen über die Substanzen in diesem Gewebe zu. Die gemessenen biochemischen Parameter wie Myo-Inositol, Kreatin, Phospho-Kreatin, Cholin, Laktat sowie freie Lipide in einem bestimmten Volumenelement ermöglichen im Unterschied zu herkömmlichen MRT- oder CT-Bildern Rückschlüsse über die Pathophysiologie im untersuchten Gewebe. Mit Hilfe eines Phasenkodiergradienten können die Signale ausgelesen werden (Essig et al., 2000). Unterschiedliche Gewebe oder beispielsweise Neoplasien lassen sich so identifizieren (Porter & Smith, 1988). In einer großen Metastudie konnte gezeigt werden, dass in Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren die MRS gut geeignet ist um höhergradige von niedriggradigen Gliomen zu unterscheiden (Wang et al., 2016). Mit Hilfe der MRS kann die genaue Pathologie von Tumoren entschlüsselt werden, zwischen echter Tumorprogression und Pseudoprogression bzw. Strahlennekrose unterschieden werden, zudem lässt sich das Therapieansprechen auf molekularer Ebene feststellen und beobachten. In den letzten Jahren wurden zur genaueren Untersuchung von gesundem sowie erkranktem Gewebe zudem einige spezielle Methoden der MRS entwickelt wie die Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS), welche bis zu 160 Metaboliten detektieren kann oder die Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FT-IR) (Verma et al., 2016).

Eine markante metabolische Veränderung IDH-positiver Gliome ist die Überproduktion des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2HG). Dieser Metabolit kann mit der MRS nicht invasiv quantitativ gemessen werden. Somit hat die MRS zum einen großen Einfluss auf Diagnostik und Therapiemonitoring IDH positiver Gliome (Leather et al., 2017, Andronesi et al., 2015). Zum anderen konnte gezeigt werden, dass hohe 2HG-Werte, gemessen mit Hilfe der MRS, positiv mit dem IDH Status und mit einem längeren Gesamtüberleben von Patienten II- und III-gradiger Gliome korreliert und somit einen positiven prognostischen Faktor darstellt (Natsumeda et al., 2014).

PET

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein bildgebendes nuklearmedizinisches Verfahren. Schwach radioaktiv markierte Substanzen im Körper können sichtbar gemacht und funktionell abgebildet werden. Physiologische Reaktionen können so von pathologischen unterschieden werden. Die gezogenen Rückschlüsse auf den Proliferationsstatus von Hirnläsionen helfen bei Diagnostik und Grading (Townsend, 2004). Ein Nachteil ist die Invasivität. Fehlgeschlagene Untersuchungen können somit nicht beliebig oft wiederholt werden, wie es bei der MRT-Bildgebung der Fall ist. Bei der PET-Untersuchung von ZNS-Tumoren werden häufig Aminosäuren appliziert, oder Glukosederivate, welche auf Grund des hohen Energiebedarfs der Tumore gut im malignen Gewebe anreichern. Beispielsweise die [¹⁸F]-Fluorodesoxyglukose (FDG), welche zuvor radioaktiv markiert wird. (Giovannini et al., 2015). Eine wichtige modulierte Aminosäure, mit großer Bedeutung für die Tumordiagnostik ist das O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)- L- Tyrosin (FET) (Pauleit et al., 2009). Beispielsweise zur Unterscheidung zwischen Tumorprogression und therapiebedingten Gewebeveränderungen ist die PET gut geeignet, die FET-PET sogar besser als das konventionelle MRT (Galldiks et al., 2015, Kuwert et al., 1998). Eine Metastudie konnte zeigen, dass die FET bei der initialen Diagnostik von Hirntumoren der FDG überlegen ist, zudem kann mit Hilfe der FET zwischen III und IV gradigen Gliomen unterschieden werden und es zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen den Untersuchungsergebnissen des FET-PET und dem progressionsfreien Überleben bzw. dem Gesamtüberleben von Patienten mit höhergradigen Gliomen (Dunet et al., 2015, Pyka et al., 2016). Mit dem Methionin- PET, ein weiterer Aminosäuretracer, hier wird [¹¹C]-L-Methionin (MET) appliziert, lässt sich ebenfalls gut malignes von benignem Gewebe unterscheiden, sie wird jedoch eher zur Diagnostik von niedriggradigen Gliomen eingesetzt. (Auer & Elbel, 2001; Ceyssens et al., 2006). In herkömmlichen Bildgebungen erscheinen Gliome häufig homogen, histologisch sind sie jedoch sehr inhomogen. Für die genaue Lokalisation der metabolisch aktiveren

Tumoranteile zur Bestimmung des idealen Biopsieortes ist die PET zudem von großer Bedeutung (Essig et al., 2000).

2 Fragestellung

Die Intention dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob die bildgebenden Biomarker der T1-gewichteten dynamischen Perfusions-Bildgebung, $iAUC$, K^{trans} , K_{ep} und V_e , als prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben bzw. für das Gesamtüberleben identifiziert werden können.

Es geht um die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen hämodynamischen Perfusionsbiomarkern und den Überlebensdaten sowie klinikrelevanten Parametern festzustellen ist um eine Aussage über die Prognose der Erkrankung treffen zu können. Nach dieser entscheidet sich die am besten geeignete Therapie, nur so ist es möglich den Patienten so gut wie möglich helfen zu können.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 04.11.2008 bis zum 30.08.2012 wurden in der Neuroradiologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen im Rahmen der Erstdiagnostik bzw. der präoperativen Planung 60 Patienten mit höhergradigen Gliomen untersucht. Die MRT-Bilder inklusive der T1-gewichteten Perfusionsbildgebung (DCE-MRI) wurden erfasst und retrospektiv ausgewertet. In die Studie wurden Patienten mit einem Gliom WHO Grad III oder IV einbezogen, von denen zur Erstdiagnose eine Bildgebung mit einem 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographen angefertigt und deren Therapieschemata in Tübingen geplant und durchgeführt wurde.

Weiterhin wurden anhand der Patientenakten folgende Werte aus der Datenbank erfasst und ausgewertet:

- Alter
- Geschlecht
- Diagnose
- Lokalisation des Tumors
- Die histologischen Parameter MIB1, IDH und der Hypermethylierungsstatus MGMT
- Volumina der Tumore
- Perfusionsparameter K^{trans} , K_{ep} , V_e und $iAUC$, jeweils im Tumor und in der gesunden weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre
- Das Therapieschema und die strahlenapplizierte Dosis
- Das rezidivfreie Intervall
- Die gesamte Überlebenszeit

Ausschlusskriterien der Studie waren niedriggradige Gliome WHO I und II und andere intrakranielle Neoplasien von nicht glialem Ursprung. Unzureichende Bildgebung oder eine lückenhafte Dokumentation klinischer Daten führten ebenfalls zum Ausschluss.

3.2 Bildgebung

Die Untersuchungen wurden mit einer 12-Kanal-Spule in einem 1,5-Tesla-Magnetom Avanto oder Aera Scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Vor der Untersuchung wurden die Patienten über die Durchführung und die Risiken der KM-gabe aufgeklärt. Es wurden T1-Aufnahmen angefertigt, bei denen der KM-anstieg detektiert wurde. Anhand der T1-gewichteten Analyse konnten die Parameter $iAUC$, K^{trans} , K_{ep} und V_e bestimmt werden. Die dynamische T1-gewichtete Perfusionssequenz wurde nach der intravenösen Gabe von Gadobutrol 0,1mmol/kg/KG (Gadovist®, Bayer-Schering, Berlin, Deutschland) angefertigt. Die Repetitionszeit (TR)/Echozeit (TE) entsprach dabei 279/2,5ms. Außerdem wurde für die bildgesteuerte Resektion nach KM-gabe eine T1-gewichtete dreidimensionale (3D) isotrope Aufnahme gemacht (TR/TE 1300/1.6ms, parallele Bildgebung, Beschleunigungsfaktor 2 (generalized autocalibrating partially parallel acquisitions, GRAPPA) mit einer Bildauflösung von 1,2x1,2x1,2 mm.

Für die dynamische KM-unterstützte (dynamic contrast-enhanced, DCE) MRT-Bildgebung wurde eine 3D fast low angle shot (FLASH) Akquisition angefertigt, mit einer optimierten zeitlichen und räumlichen Auflösung und folgenden Parametern: TR 3,4ms, TE 1,4ms, Anzahl gemittelter Werte: 1, Field of view: 200x200cm, Matrix: 192x144, Flipwinkel: 15°, 20 Schichten, Schichtdicke: 4mm, GRAPPA Beschleunigungsfaktor: 2, zeitliche Auflösung: 4s, gesamte Messzeit: 5 Minuten. Für die Umrechnung der Signalstärke in die entsprechende Gadobutrol-Konzentration wurde T1-Mapping genutzt. Die T1-Kartierung wurde anhand der multiplen Flipwinkel Methode (Flipwinkel: 6° und 15°, je Bildserie eine Minute) berechnet. Die Gadobutrol-Gabe von 0,1mmol/kg, durchschnittliche Dosis

7±1,9ml wurde mit einer Geschwindigkeit von 2,5ml/s mittels eines automatischen Injektors (Medrad®, Pennsylvania, USA) verabreicht. In Abbildung 4 ist die T1 Aufnahme eines GBM nach Verabreichung von Gadubutrol zu sehen.

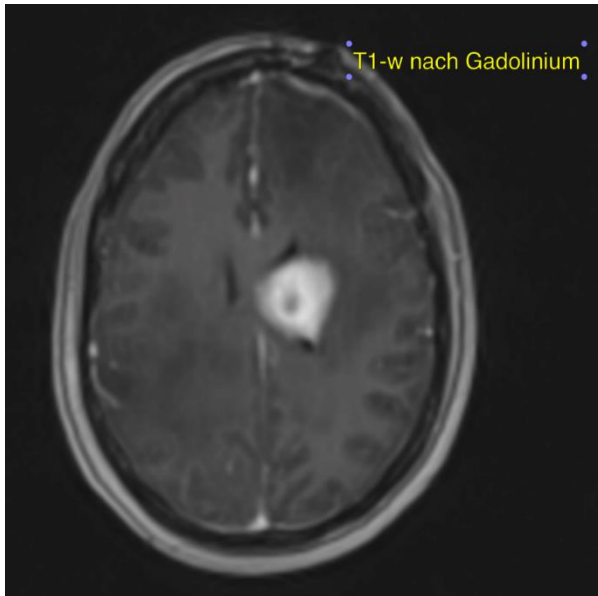


Abbildung 4: T1-gewichtete Aufnahme eines GBM nach Gadobutrolgabe. Der Tumor zeigt eine hohe Gadolinium-Aufnahme und kontrastiert sich somit stark zu der Umgebung.

3.3 Bildbearbeitung und Analyse

Die DCE-MRT Bilder sowie die konventionellen MRT-Bilder wurden zuerst unabhängig von histologischen Ergebnissen beurteilt. Der Tumor wurde auf Größenausdehnung und Ausmaß der Infiltration untersucht. Anschließend wurden die perfusionsgewichteten Bilder mit Tissue 4D®, einer kommerziellen Software zur Perfusionsberechnung im Gewebe (Tissue 4D®, Siemens Medical Systems), weiterbearbeitet. Die Benutzeroberfläche dieses Programms ist in Abbildung 5 zu sehen.

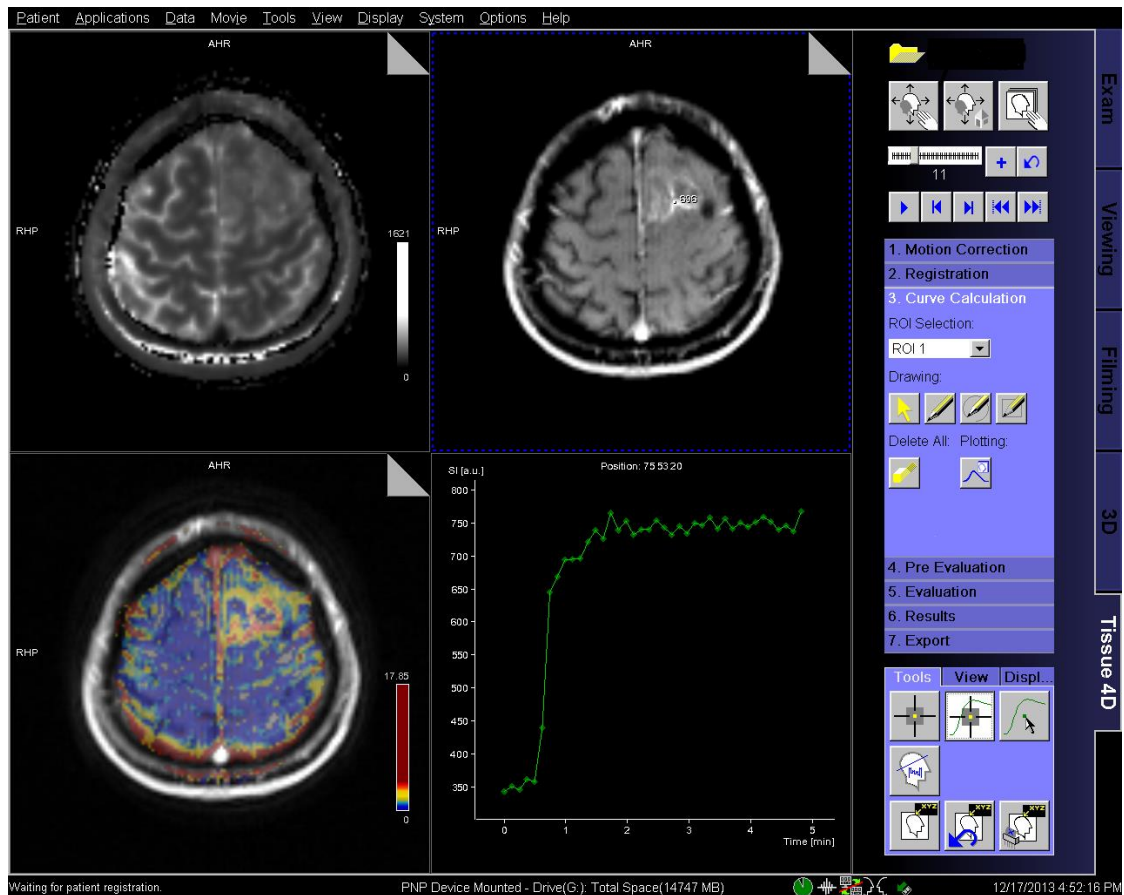


Abbildung 5: Benutzeroberfläche des Tissue 4D®. Softwareprogrammes zur Analyse der Perfusionsdaten und Berechnung der Perfusionsparameter.

Die interessierenden Zonen des Tumors wurden bestimmt. Mit Hilfe einer ROI (region of interest) um das gesamte Hirngewebe wurde die Berechnungsfläche definiert und anschließend in der dynamischen Serie registriert. Eine automatisch in der Software implementierte Bewegungskorrektur wurde angewendet. Eine Zeit-Intensitäts-Kurve und das genaue Anfluten des KM wurden ermittelt und anhand der Zeitauflösung und der Signalabtastung wurde automatisch von der Software die AIF (arterial input function) bestimmt. Das Programm kann anhand einer bi-exponentiellen Funktion den arteriellen Einstrom, den AIF bestimmen und die Zeitauflösung der Daten anpassen (Zwick et al., 2010). Anschließend wurde um den KM-anreichernden Tumor manuell eine weitere ROI gezeichnet. Große arterielle und venöse Gefäße und umliegende ödematöse Strukturen wurden nicht mit einbezogen. Das pharmakokinetische Modell erfolgte auf Basis eines Kompartimenten-Modells (Tofts et al. 1999)

und erlaubte somit die Ermittlung der folgenden Werte. Zu sehen ist dies auf den entsprechenden Abbildungen 6-9.



Abbildung 6: Multifokales GBM. Die Pfeile markieren den ausgedehnten Tumor. Zu sehen auch das perifokale, T2-signal ansteigendes Ödem

iAUC: Initiales Areal unter der Signalintensitäts-Zeit-Kurve. Dieser Parameter hängt vom Blutvolumen, Blutfluss und der Permeabilität im untersuchten Gebiet ab. Er beschreibt die gesamten pharmakodynamische Eigenschaften des Tumors (gemessen in $\text{mmol} \times \text{s}$).

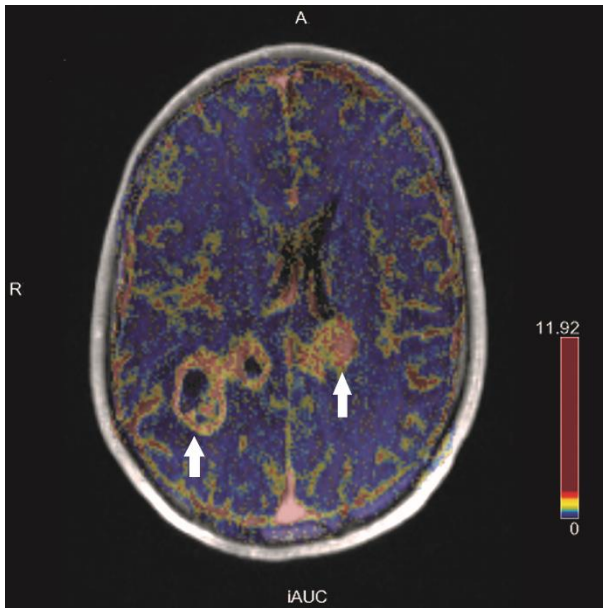


Abbildung 7: Dasselbe GBM wie in Abb.6, Berechnung von $iAUC$ zeigt erhöhte Werte mit Zentraler Nekrose auf der rechten Seite.

K^{trans} : Transferkonstante zwischen Intra- und Extrazellularraum (gemessen in s^{-1}). Dieser Parameter basiert auf der Gefäßpermeabilität und hängt vom Blutfluss des Gewebes ab.

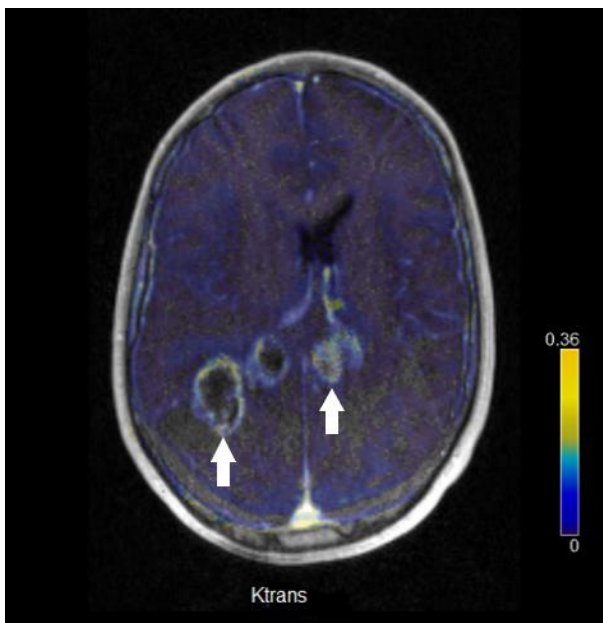


Abbildung 8: Dasselbe GBM wie in Abb.6, Berechnung von K^{trans} mit moderat, jedoch pathologisch angestiegenen Werten.

K_{ep} : Transferkonstante vom extrazellulärem bzw. extravaskulärem Raum in das Plasma (gemessen in s^{-1}).

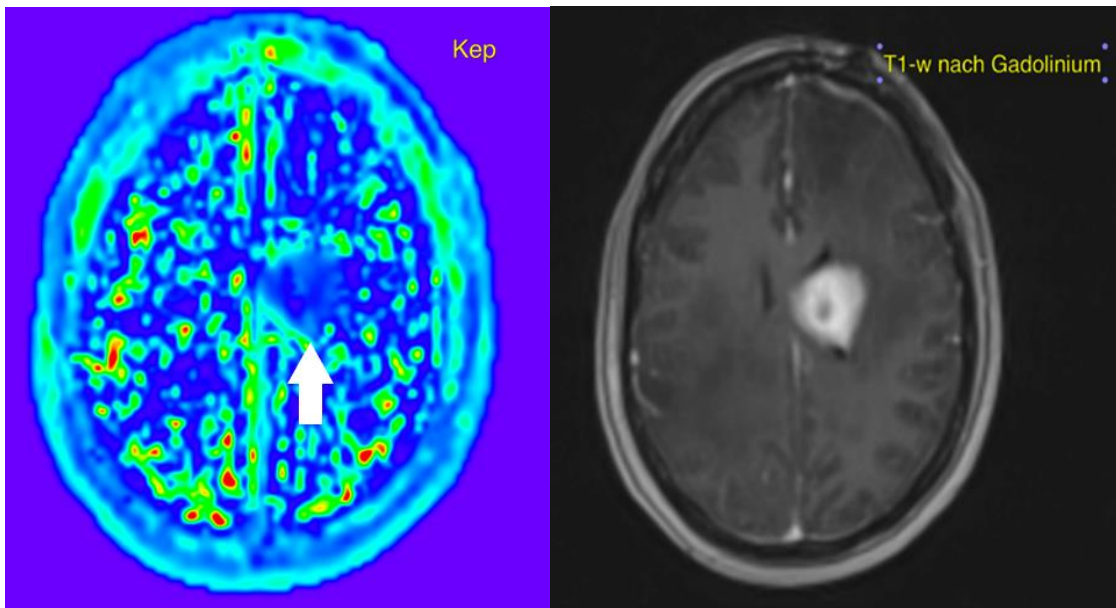


Abbildung 9: Zu sehen sind links die reduzierten Werte von K_{ep} in der Tumorregion. Es handelt sich um dasselbe GBM wie in Abbildung 4, hier nochmal rechts dargestellt.

V_e : Extravaskulärer, extrazellulärer Raum. Zeigt das interstitielle Volumen an und ist ein Marker für die Zelldichte und der interstitiellen Architektur (gemessen in %).

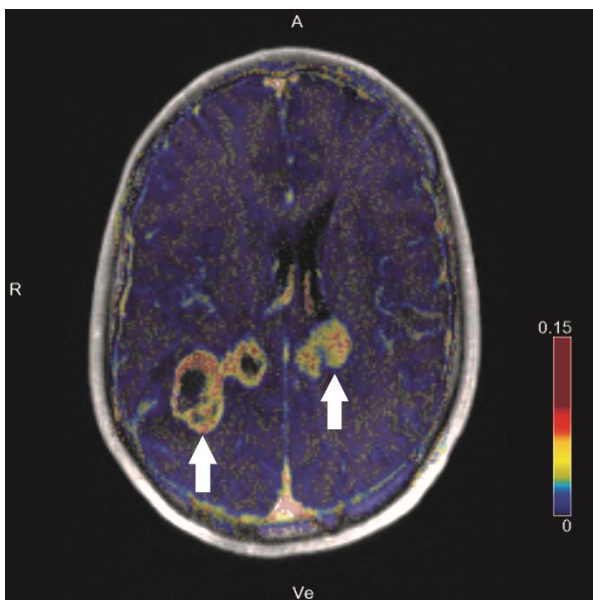


Abbildung 10: Dasselbe GBM wie in Abb.6, Berechnung von V_e . Die V_e Kartierung zeigt sehr hohe, pathologische Werte die auf irreguläres und erweitertes Interstitium hindeuten. Das ist ein Kennzeichen der höhergradigen Gliome.

Zuletzt wurde in der weißen Substanz der kontralateralen gesunden Hemisphäre ebenfalls manuell eine standardisierte ROI platziert. Diese diente dazu, die entsprechenden Werte der DCE-MRT zum Vergleich in makroskopisch gesundem Gewebe zu ermitteln, um Unterschiede zu identifizieren.

Für die Ermittlung der Tumolvolumina wurden die Bilder mit Hilfe einer kommerziell verfügbaren Software (AW 4.1, GE medical Systems, Michigan, USA) bearbeitet. In der T1-gewichteten Aufnahme wurde der Tumor nach KM-Gabe wieder unter Aussparung des umliegenden Ödems erfasst und das Volumen konnte in cm^3 automatisch berechnet werden.

3.4 Histologie

Die Bestimmung der histologischen Parameter wurde von der Abteilung für Neuropathologie der Klinik für Pathologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Die histologische Klassifikation der einzelnen Tumore konnte den Patienten zugeordnet dem Dokumentationssystem (SAP®) der Uniklinik Tübingen entnommen werden.

3.5 Statistische Methode

Die statistische Datenerfassung und Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Computerprogramms JMP®-Software zur statistischen Datenanalyse (Statistical Discovery SAS.) sowie mit MedCalc® für Windows XP, Version 12.5 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Um die prognostischen Faktoren abschätzen zu können, wurden nach Kaplan und Meier Überlebenszeitanalysen sowie eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Zur Überprüfung, ob eine Normalverteilung vorlag, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Für die Beurteilung der einzelnen parametrischen Variablen wurde eine Häufigkeitsverteilung durchgeführt. Die absolute und relative Häufigkeit, der Median sowie die Mittelwertberechnung wurden ermittelt. Die Signifikanz wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests, welcher überprüft, ob zwei Merkmale stochastisch unabhängig sind, berechnet. Zur Darstellung des linearen Zusammenhangs der Variablen

wurde der Korrelationskoeffizient berechnet. Die Überlebensdaten bzw. die Daten zum progressionsfreien Überleben wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode einer Überlebenszeitanalyse unterzogen. Die Kaplan-Meier-Kurve dient zur graphischen Darstellung der unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten und der progressionsfreien Überlebenszeit der Patienten. Die Überlebenszeit bzw. progressionsfreie Zeit wurden festgelegt als die Zeit zwischen Feststellung der Diagnose nach operativem Eingriff und Tod bzw. erstem Rezidiv des Patienten. Für diejenigen Patienten, die bei Abschluss der Studie rezidivfrei waren oder bei denen keine weiteren Unterlagen zur Verfügung standen, wurde der letzte vorliegende Arztbrief als Enddatum festgelegt. Parameter, die bei der univariaten Analyse signifikant mit dem Überleben korrelierten, wurden für die multivariate Analyse verwendet. Als unabhängiger prognostischer Faktor gilt das Patientenalter (Lacroix et al., 2001). In einer Studie von Stark et al. wurde festgestellt, dass ein Alter von 60 Jahren einen gut geeigneten Schwellenwert zwischen guter und schlechter Prognose darstellt (Stark et al., 2007). Auf Grund dessen wurden auch für die vorliegende Studie die Patienten in zwei Altersgruppen aufgeteilt: in Patienten ≤ 60 Jahre und Patienten > 60 Jahre. Zur Modellierung von Überlebenszeiten in der Überlebensanalyse wurde das Cox-Regressionsmodell als multivariates Verfahren angewendet. Das Cox-Regressionsmodell ist in der Lage, zensierte Patienten in die Berechnung mit aufzunehmen, daher ist es besonders gut für die Überlebenszeitanalyse geeignet (Katz, 2003). Die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Kovariablen wurden untereinander verglichen und die Unterschiede mit dem Log-Rank-Test ermittelt. Für das Signifikanzniveau wurde bei der statistischen Berechnung folgendes angenommen: $p < 0,05^*$ signifikant, $p < 0,01^{**}$ sehr signifikant, $p < 0,001^{***}$ hoch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische und histologische Ergebnisse

4.1.1 Patienten

Bei 51 (85%) der 60 untersuchten Patienten lag ein histologisch gesichertes GBM vor, 9 (15%) Patienten hatten ein AA. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um 37 (61,7%) Männer und 23 (38,3%) Frauen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Durchschnitt $54,4 \pm 15$ Jahre alt. Der Median lag bei 55 Jahren, mit einer Spannweite von 21 bis 78 Jahren. 36 (60%) Patienten waren jünger als das Schwellenalter von 60 oder genau 60 Jahre alt, 24 (40%) Patienten waren zum Zeitpunkt der erstdiagnostischen Bildgebung älter als 60 Jahre. Der KPS wurde bei 42 (70%) Patienten ermittelt. Er lag im Median bei 90, mit einer Spannweite von 40 bis 100.

4.1.2 Histologie, Lokalisation und Tumolvolumen

Die Verteilung der histologischen Parameter der untersuchten GBM und AA verhielt sich wie folgt. 58 (96,7%) Patienten wurden auf ihren Anteil an Ki67-positiver Tumorzellen hin untersucht. 57 (95%) von ihnen wiesen Ki67-aktive Tumorzellen auf, nur in einem (1,7%) Tumor konnten keine Ki67-aktiven Zellen gefunden werden. Im Median waren die Tumore zu 20% MIB1-positiv, die Spannweite lag hier bei 0 bis 80%. Der Mittelwert lag bei $21,2 \pm 14,9$. Weniger als 20% MIB1-positiv waren 15 (25%) AA und 7 (11,7%) GBM. 20-39% MIB1-positiv war ein (1,7%) AA und 25 (41,7%) GBM. Über 40% MIB1-positiv war kein Tumor des WHO Grad III, wohingegen 9 (15%) GBM in dieser Gruppe waren (siehe Abbildung 11). 55 (91,7%) der Patienten wurden auf eine IDH-Mutation hin untersucht, bei den anderen fünf (8,3%) wurde diese Untersuchung nicht durchgeführt. Die Tumore von 43 (71,7%) Patienten zeigten keine IDH-Mutation, 12 (20%) waren IDH-positiv. Der MGMT-Hypermethylierungsstatus konnte bei 52 (86,7%) Patienten bestimmt werden. 32 (53,3%) Patienten waren MGMT-negativ,

bei 20 (33,3%) Patienten lag jedoch ein positiver Hypermethylierungsstatus und somit eine bessere Prognose vor. Die Aufteilung nach den Parametern IDH und MGMT ist in Abbildung 12 zu sehen.

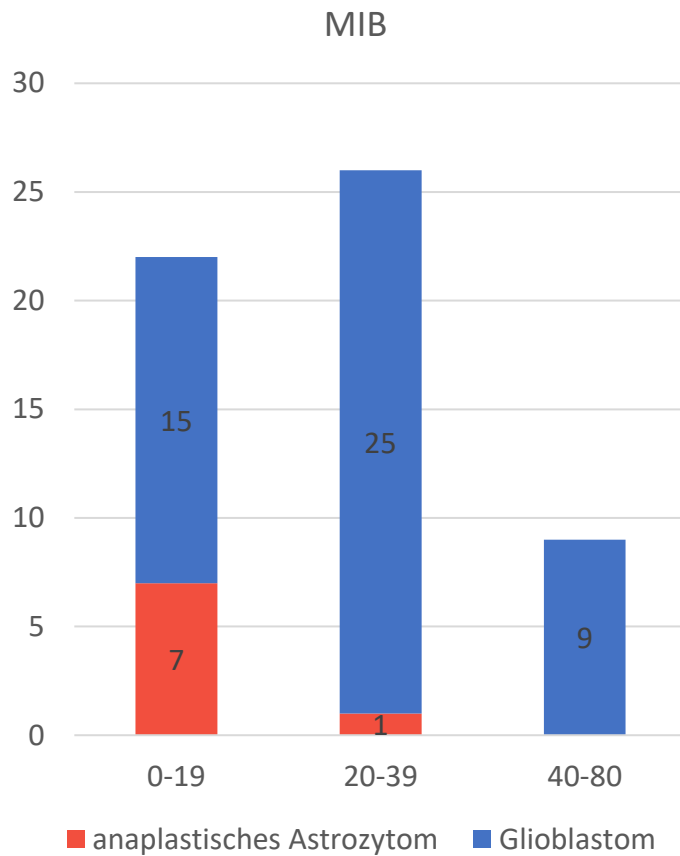


Abbildung 11: Aufteilung der untersuchten Tumore nach MIB1-Positivität

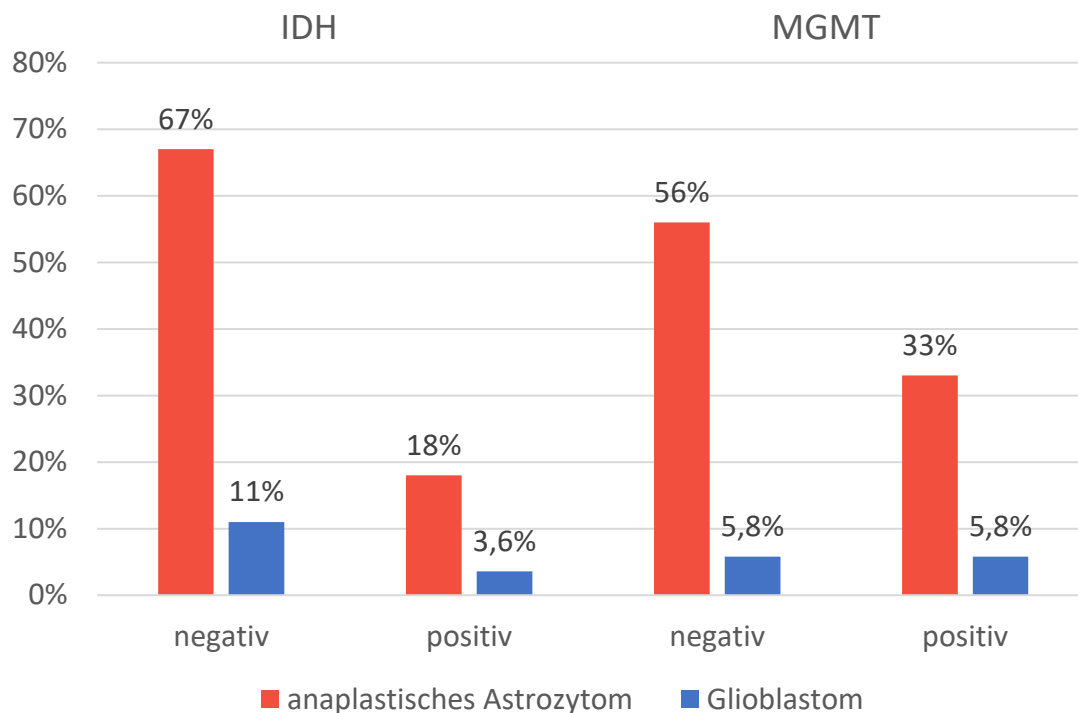


Abbildung 12: Aufteilung der eingeschlossenen Patienten nach IDH und MGMT

Die Lokalisation der Tumore im Gehirn, siehe Abbildung 13, verhielt sich wie folgt: 35 (58,3%) Tumore lagen linkshemisphärisch 21 (35%) waren in der rechten Hemisphäre lokalisiert. Bei vier Patienten (6,7%) befanden sich in beiden Hemisphären Tumoranteile. Innerhalb einer Hemisphäre lagen 16 (28,1%) Tumore im frontalen Teil, 22 (38,6%) temporal, sieben (12,3%) waren occipital/parietal lokalisiert, zwölf (21%) zentral.

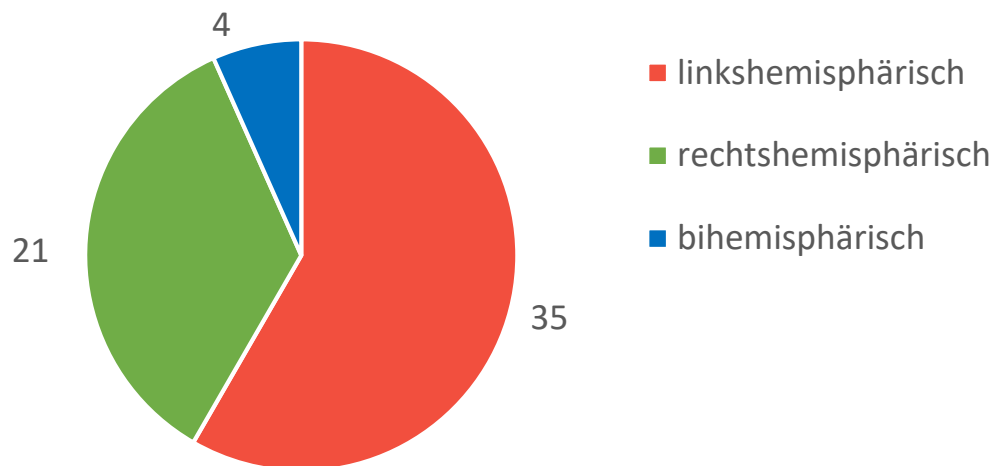


Abbildung 13: Lokalisation der Tumore

Das mediane Tumolvolumen war $24,7\text{cm}^3$, die Spannweite war sehr groß, von $1,4\text{cm}^3$ bis hin zu $111,3\text{cm}^3$. Der Mittelwert lag bei $30,1\text{cm}^3$, mit einer Standardabweichung von $24,8\text{cm}^3$. Der Kolmogorov-Smirnov-Test konnte hierfür eine Normalverteilung annehmen ($p=0,297$).

4.1.3 Therapie

Die Therapieschemata waren bis auf wenige Ausnahmen einheitlich. Alle Patienten wurden primär einer chirurgischen Resektion unterzogen und erhielten postoperativ eine fraktionierte Strahlentherapie. 51 (85%) Patienten wurden zusätzlich mit einem Chemotherapeutikum behandelt. 9 (15%) Patienten konnten aufgrund ihres Gesundheitszustandes keine Chemotherapie erhalten. Nach dem Stupp-Therapieschema wurden 47 (78,3%) Patienten behandelt, sie erhielten somit 6 Zyklen Temozolomide. Eine Person (1,7%) bekam Temozolomide und zusätzlich den monoklonalen Antikörper Nimotuzumab. Mit Bevacizumab und Irinotecan wurden 3 (5%) Personen behandelt. Dargestellt sind die Schemata der Chemo- und Antikörpertherapie in der folgenden Abbildung 14. 52 (86,7%) Personen wurden zusätzlich mit der gewünschten Höchstdosis einer lokalisiert intensivierten Strahlentherapie von 60Gy behandelt. 7 (11,7%) Patienten

erhielten eine Dosis von 39Gy, eine Person konnte lediglich mit 20 Gy bestrahlt werden.

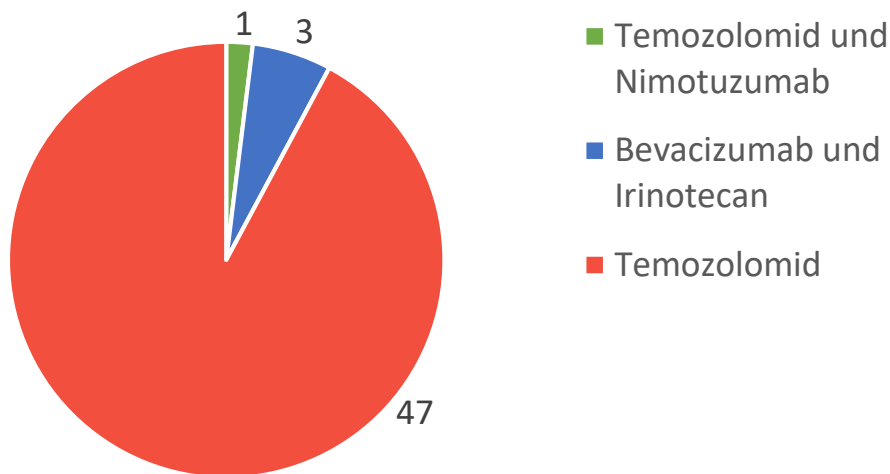


Abbildung 14: Schemata der angewendeten Chemo- und Antikörpertherapie

4.1.4 Klinischer Verlauf

Bei 48 (80%) der untersuchten Patienten trat während des Untersuchungsverlaufs ein Rezidiv auf. Bei 10 (16,7%) Personen wurde das Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose festgestellt. 5 (8,3%) Patienten blieben bis zum Ende der klinischen Beobachtungszeit rezidivfrei. Bei den restlichen 7 (11,7%) Patienten entsprach das Enddatum dem Ende des Beobachtungszeitpunktes. Das Enddatum wurde hier für die Berechnung des progressionsfreien Überlebens (progression free survival, PFS) anhand des letzten Patientenkontakts festgelegt (zensierte Daten). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Tumorrezidives lag im Durchschnitt bei $13,3 \pm 12,2$ Monaten. Der Median des PFS lag bei 9,8 Monaten, mit einer Spanne von 7 Tagen bis hin zu 51,9 Monate. Im Untersuchungszeitraum sind 33 (55%) Personen verstorben. Bei den übrigen 27 (35%) Patienten wurde für weitere Berechnungen ebenfalls anhand des letzten Patientenkontakts ein Enddatum festgelegt (zensierte Daten). Die durchschnittliche Zeit von Erstdiagnose bis zum Tod der Patienten, das Gesamtüberleben (overall survival, OS) lag bei 617 Tagen bzw. $20,3 \pm 16,4$

Monaten. Hier betrug der Median 15,5 Monate, mit einer Spannweite von 7 Tagen bis 55,7 Monate.

4.2 Ergebnisse Tumorperfusion

Mann-Whitney-Test

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Mann-Whitney Tests bzw. des Wilcoxon-Tests der ausgewählten Perfusionsparametern beschrieben. Die medianen und maximalen Werte sowie die p-Werte der Tumorperfusion im Patientenkollektiv sind in Tabelle 1 veranschaulicht. In den Tabellen 2 bis 4 sind die Werte der Perfusion, der Histologie sowie einige klinische Parameter nach Histologie aufgeteilt deskriptiv beschrieben. Zudem sind in Tabelle 5 die Perfusionsparameter nach IDH aufgeteilt dargestellt.

Tabelle 1: Median- und Maximalwerte der Perfusionsparameter

Parameter	K^{trans} (in s ⁻¹)	K_{ep} (in s ⁻¹)	V_e (in %)	IAUC (in mmol x s)
Spannweite (Medianwerte)	0,01 – 0,1	0,1 – 1,96	0,01 – 0,28	0,58 - 13,88
Median (Medianwerte)	0,03	0,48	0,05	2,99
Mittelwert ± Standard- Abweichung (Medianwerte)	0,04 ± 0,02	0,56 ± 0,32	0,08 ± 0,06	3,86 ± 2,86
Normalverteilung Kolmogorov- Smirnov (Medianwerte)	P = 0,44	P = 0,26	P = 0,03*	P = 0,05
Spannweite (Maximalwerte)	0,03 - 1,32	1,13 - 41,98		4,26 - 97,66
Median (Maximalwerte)	0,29	29,53		27,54
Mittelwert ± Standard- Abweichung (Maximalwerte)	0,36 ± 0,27	26,59 ± 11,36		36,11 ± 24,39
Normalverteilung (Maximalwerte)	P = 0,8	P = 0,15		P = 0,17

Tabelle 2: Mittelwerte mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall der Perfusionsparameter, nach Histologie aufgeteilt.

Parameter	AA	GBM	p-Wert
Anzahl	9	46	
K ^{trans} max (in s ⁻¹)	0,43 ± 0,39 (0,13 - 0,73)	0,34 ± 0,25 (0,27 - 0,42)	0,38
K ^{trans} median	0,03 ± 0,03 (0,01 - 0,05)	0,04 ± 0,02 (0,04 - 0,05)	0,24
K _{ep} median	0,78 ± 0,57 (0,35 - 1,21)	0,52 ± 0,23 (0,45 - 0,6)	0,02*
K _{ep} max (in s ⁻¹)	30,4 ± 8,28 (24,04 - 36,76)	25,84 ± 11,8 (22,34 - 29,35)	0,28
V _e median	0,03 ± 0,01 (0,02 - 0,04)	0,09 ± 0,06 (0,07 - 0,1)	0,01*
iAUC max (in mmol x s)	22,14 ± 15,25 (10,4 - 33,86)	1002,74 ± 6538,40 (-938,92 - 2944,41)	0,66
iAUC median	1,97 ± 0,65 (1,47 - 2,47)	4,23 ± 2,98 (3,34 - 5,11)	0,03*

Tabelle 3: Mittelwerte mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall von MIB1 nach Histologie aufgeteilt.

Parameter	AA	GBM	p-Wert
Anzahl	8	50	
MIB1 (in %)	9,250± 4,74 (5,28 - 13,22)	23,16 ± 15,09 (18,87 - 27,45)	0,01

Tabelle 4: Mittelwerte mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall, nach Histologie aufgeteilt.

Parameter	AA	GBM	p-Wert
Anzahl	9	51	
PFS (in Monaten)	24,7 ± 18,1 (10,8 - 38,6)	11,3 ± 9,8 (8,6 - 14,1)	0,002**
OS (in Monaten)	31,0 ± 20,0 (15,3 - 46,0)	18,5 ± 15,2 (13,2 - 22,7)	0,04*
Volumen (in cm ³)	16,19 ± 20,31 (0,58 - 31,80)	32,56 ± 24,88 (25,56 - 39,56)	0,07

Tabelle 5: Mittelwerte mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall der Perfusionsparameter, nach IDH aufgeteilt.

Parameter	IDH-negativ	IDH-positiv	p-Wert
Anzahl	39	11	
K ^{trans} max (in s ⁻¹)	0,36 ± 0,23 (0,28 - 0,43)	0,38 ± 0,42 (0,10 - 0,67)	0,78
K ^{trans} median	0,04 ± 0,23 (0,03 - 0,05)	0,05 ± 0,03 (0,03 - 0,07)	0,24
K _{ep} max (in s ⁻¹)	27,88 ± 11,21 (24,244- 31,51)	24,82 ± 11,84 (16,87 - 32,78)	0,43
V _e median	0,07 ± 0,06 (0,05 - 0,09)	0,09 ± 0,06 (0,05 - 0,13)	0,42
iAUC max (in mmol x s)	36,04 ± 21,79 (28,98 - 43,1)	4064,11 ± 13372,62 (4919,73 - 13047,96)	0,06
iAUC median	3,66 ± 2,96 (2,69 - 4,61)	4,48 ± 2,68 (2,68 - 6,28)	0,41

4.3 Univariate- und Überlebenszeitanalyse

Die Assoziation zwischen den Perfusionsparametern bzw. der klinischen Parameter mit dem progressionsfreien Patientenüberleben wurde mit Hilfe der univariaten Analyse untersucht. Hierfür wurde nach Korrelationen gesucht, außerdem wurden Kaplan-Meier-Überlebensanalysen durchgeführt. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose korrelierte sehr signifikant damit, ob innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv auftrat oder nicht. So blieben die jüngeren Patienten häufiger 6 Monate lang frei von einem Rezidiv als die älteren Patienten ($p < 0,001$). Außerdem war das Vorhandensein einer Punktmutation im IDH-Gen signifikant mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert ($p = 0,03$). Die Tabelle 6 zeigt die Assoziation verschiedener Parameter mit dem progressionsfreien Überleben innerhalb von 6 Monaten.

Tabelle 6: Univariate Analyse ausgewählter Parameter für das PFS.

Parameter	Ausprägung	Odds ratio	95%CI	Log-Rank-Test (p-Wert)
Alter in Jahren	≤ 60	17,47	2,04 - 149,58	<0,001*
	> 60			
K _{ep} median codiert	≤ 0,48	1,71	0,43 - 6,91	0,44
	> 0,48			
V _e median codiert	≤ 0,05	1,71	0,43 - 6,91	0,44
	> 0,05			
K ^{trans} median codiert	≤ 0,03	1,05	0,2 - 4,12	0,95
	> 0,03			
iAUC median codiert	≤ 2,99	3,84	0,87 - 16,9	0,06
	> 2,99			
MGMT	positiv	2,33	0,54 - 10,01	0,25
	negativ			
IDH	positiv	0		0,03*
	negativ			
KPS		0,98	0,94 - 1,03	0,47

Auch in der Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich klinisch signifikante Assoziationen. Der IDH-Wert konnte als sehr signifikanter Parameter identifiziert werden (p=0,004). Der KPS zeigte ebenso eine signifikante Assoziation. Patienten mit einem hohen KPS zeigten ein längeres Überleben als diejenigen, die bei Erstdiagnose bereits einen niedrigen KPS aufwiesen. Die Tabelle 7 zeigt die Assoziationen verschiedener Parameter mit dem Gesamtüberleben.

Tabelle 7: Univariate Analyse ausgewählte Parameter für das OS.

Parameter	Ausprägung	Odds ratio	95% CI	Log-Rank-Test (p-Wert)
K _{ep} median codiert	≤ 0,48 > 0,48	1,45	0,50 - 4,23	0,49
V _e median codiert	≤ 0,05 > 0,05	1,96	0,67 - 5,76	0,22
K ^{trans} median codiert	≤ 0,03 > 0,03	1,96	0,67 - 5,76	0,22
iAUC median codiert	≤ 2,99 > 2,99	1,31	0,45 - 3,84	0,62
MGMT	positiv negativ	0,56	0,18 - 1,73	0,31
IDH	positiv negativ	0,04	0,01 - 0,38	0,004**
KPS		0,96	0,91 – 1,0	0,04*

Für die Analyse der Überlebenszeiten wurde für die vorliegende Studie das Kaplan-Meier-Verfahren benutzt. Die Patienten wurden hinsichtlich ihres medianen Überlebens bis zum Auftreten eines ersten Rezidivs innerhalb von sechs Monaten bzw. hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens untersucht. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurden die Überlebenszeiten zweier Gruppen untersucht. Zudem wurden in Gruppenanalysen die Parameter der Tumorperfusion, zusammen mit histologischen Parametern und dem Alter der Patienten bei Erstdiagnose hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem Gesamtüberleben der Patienten untersucht wurden.

Alter

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war hochsignifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Die 34 (56,7%) Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 60 Jahre oder genau 60 Jahre alt waren, überlebten im Durchschnitt $37,9 \pm 3,7$ Monate, mit einer Spannweite von 20,7 bis 55,4 Monaten. 26 (43,3%) Patienten waren bei Erstdiagnose älter als 60 Jahre. Sie überlebten im Schnitt lediglich $16,2 \pm 2,3$ Monate. Die Spannweite lag hier bei 10,1 bis 19,1 Monaten ($p < 0,001$). Auch in der Gruppenanalyse konnte dies gezeigt werden. Bezüglich der sechsmonatigen Rezidivfreiheit zeigte sich das Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt als signifikanter Parameter für das Gesamtüberleben ($p = 0,04$).

Histologie

Das progressionsfreie Überleben der 9 (15%) Patienten mit einem histologisch gesicherten AA lag im Median bei $29,2 \pm 4,4$ Monaten, mit einer Spannweite von 0 bis 35,1 Monaten. Die 51 (85%) Patienten, welche an einem GBM litten, lebten im Durchschnitt $12,3 \pm 1,3$ Monate rezidivfrei, die Spannweite lag hier zwischen 8,3 und 27,5 Monaten Rezidivfreiheit ($p = 0,002$).

Um die Ergebnisse der Perfusionsbildgebung hinsichtlich ihres PFS und OS zu untersuchen, wurden die medianen Werte von $iAUC$, K^{trans} und K_{ep} aufgeteilt in \leq und $>$ des Medians aller Werte. Diese Aufteilung wird in dieser Arbeit als codierter medianer Wert bezeichnet.

iAUC

Bei 31 (51,7%) Patienten lag der mediane $iAUC$ Wert $\leq 2,99$, diese Patienten hatten ein medianes OS von $25,3 \pm 2$ Monaten, mit einer Spannweite von 21,3 bis 29,3 Monaten. Bei 24 (40%) Patienten lag der mediane $iAUC$ Wert $> 2,99$. Diese hatten ein OS von $17,5 \pm 2,2$ Monaten, die Spannweite lag hier bei 13,1 bis 21,5 Monaten, siehe Tabelle 8 sowie Abbildung 15. Somit war ein geringer

iAUC-Wert ein sehr signifikant positiv prognostischer Faktor für ein längeres Gesamtüberleben ($p=0,005$).

Tabelle 8: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse iAUC.

	Anzahl Patienten	OS in Monaten
Medianer iAUC $\leq 2,99$	31	25,3 \pm 2 (21,3 - 29,3)
Medianer iAUC $> 2,99$	24	17,5 \pm 2,2 (13,1 - 21,5)

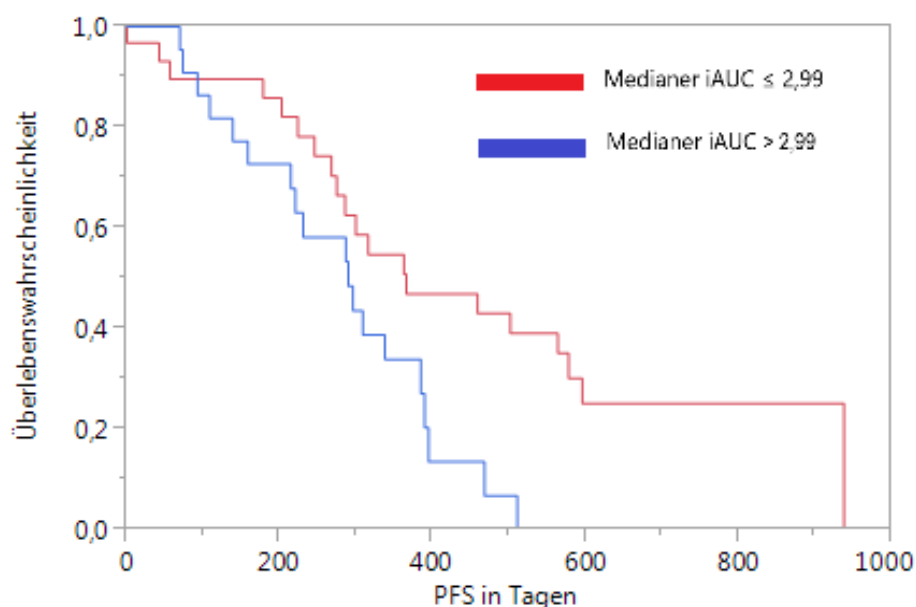


Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse, Patienten mit einem niedrigen iAUC- Wert überlebten signifikant länger als diejenigen mit hohen iAUC Werten.

K^{trans}

In der Gruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass der nach den medianen Werten aufgeteilte K^{trans} -Wert signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert war ($p=0,01$). 28 (46,7%) Patienten hatten einen medianen K^{trans} -Wert von $\leq 0,03$. Diese hatten ein OS von $33,4 \pm 4,3$ Monaten, die Spannweite lag bei 25 bis 41,7 Monaten. 27 (45%) Patienten hatten einen medianen K^{trans} -Wert $> 0,03$ und ein

OS von $24,3 \pm 3,7$ Monaten, wie Tabelle 9 zeigt. Die Überlebenszeitanalyse ist in Abbildung 16 dargestellt. Hier betrug die Spannweite 17 bis 31,6 Monate. Es zeigte sich hier keine Signifikanz mit dem Gesamtüberleben ($p=0,11$).

Tabelle 9: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse K^{trans} .

	Anzahl Patienten	OS in Monaten
Medianer $K^{trans} \leq 0,03$	28	$33,4 \pm 4,3$ (25 - 41,7)
Medianer $K^{trans} > 0,03$	27	$24,3 \pm 3,7$ (17 - 31,6)

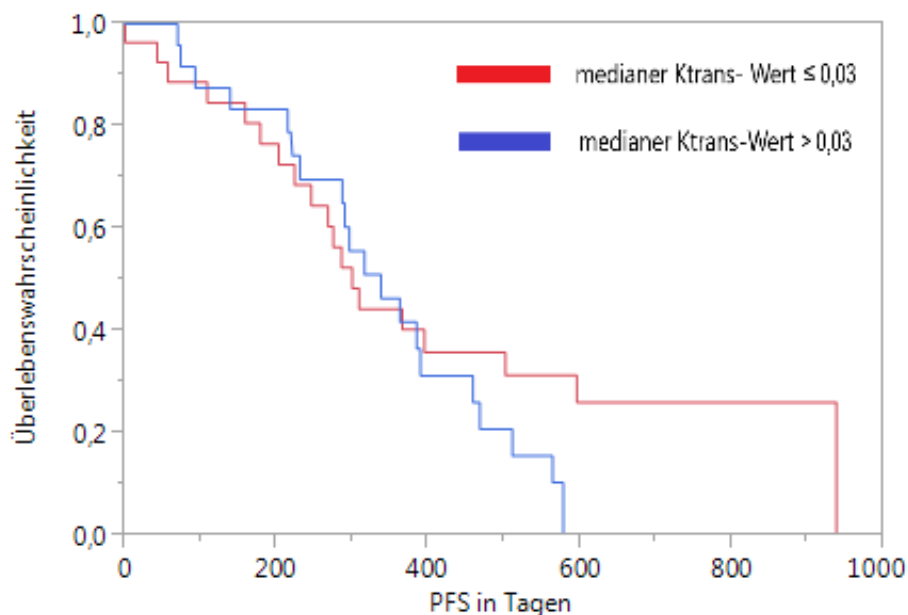


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse, Patienten mit niedrigen K_{trans} -Werten überlebten signifikant länger als diejenigen mit hohen K_{trans} -Werten.

K_{ep}

Die K_{ep} -Werte zeigten keine Assoziation mit dem Überleben der Patienten. Auch hier erfolgte die Aufteilung der Patientin nach den medianen K_{ep} -Werten in $\leq 0,48$ und $> 0,48$. Bei 28 (46,7%) Patienten war der mediane K_{ep} -Wert $\leq 0,48$. Diese hatten ein OS von $31,1 \pm 4,2$ Monaten, mit einer Spannweite von 22,9 bis 39,4

Monaten. Bei 27 (45%) Patienten war der mediane $K_{ep} > 0,48$. Diese überlebten im Schnitt $25,5 \pm 3,6$ Monaten, die Spannweite lag bei 18,4 bis 32,6 Monaten ($p=0,376$), siehe Tabelle 10.

Tabelle 10: Kaplan-Meier Überlebensanalyse K_{ep} .

	Anzahl Patienten	OS in Monaten
Medianer $K_{ep} \leq 0,48$	28	$31,1 \pm 4,2$ (22,9 - 39,4)
Medianer $K_{ep} > 0,48$	27	$25,5 \pm 3,6$ (18,4 - 32,6)

V_e

28 (46,7%) Patienten hatten einen medianen V_e -Wert $\leq 0,048$. Wie in Tabelle 11 dargestellt, betrug deren medianes OS $42,4 \pm 3,8$ Monate, die Spannweite lag bei 25 bis 39,8 Monaten. 27 (45%) Patienten mit einem medianen V_e -Wert $> 0,048$ lebten im Schnitt $23,6 \pm 3,7$ Monate. Die Überlebenszeitanalyse ist in Abbildung 17 dargestellt. Die Spannweite lag hier bei 16,3 bis 30,8 Monaten. Kleine V_e -Werte waren also signifikant mit einem längeren OS assoziiert ($p=0,05$).

Tabelle 11: Kaplan-Meier Überlebensanalyse V_e .

	Anzahl Patienten	OS in Monaten
Medianer $V_e \leq 0,048$	28	$32,4 \pm 3,8$ (25 - 39,8)
Medianer $V_e > 0,048$	27	$23,6 \pm 3,7$ (16,3 - 30,8)

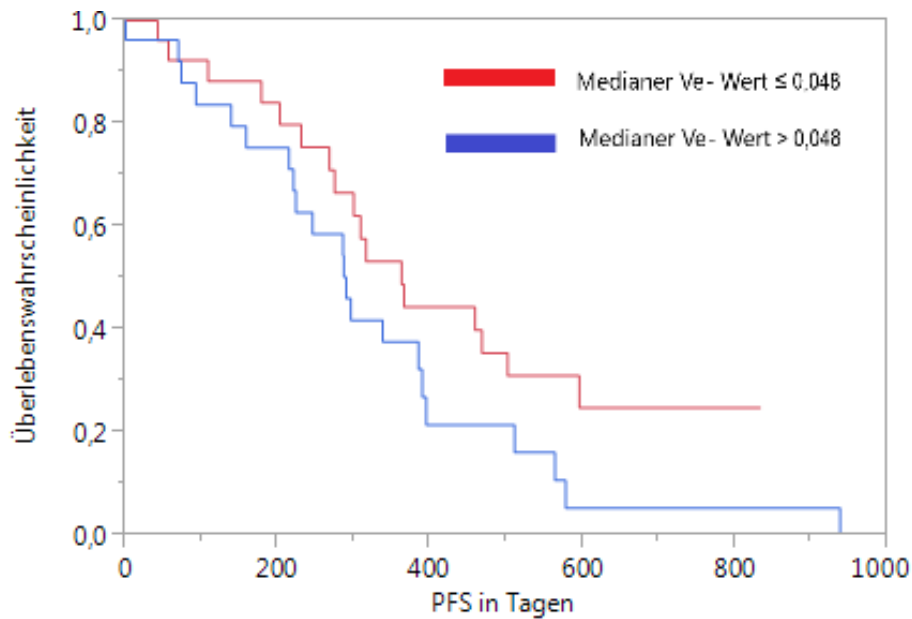


Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse, Patienten mit niedrigen V_e - Werten überlebten signifikant länger als diejenigen mit höheren V_e - Werten.

Die Untersuchung der histologischen Parameter MGMT, IDH und MIB hinsichtlich ihrer Assoziation mit den Überlebenszeiten, ergab folgendes:

MGMT

20 (33,3%) Patienten waren MGMT-positiv und hatten ein medianes OS von $31,2 \pm 4,8$ Monaten mit einer Spannweite von 12 bis 35,9 Monaten, wohingegen das OS der 32 (53,3%) MGMT-negativen Patienten bei $25,1 \pm 3,4$ lag. Die Spannweite lag hier bei 15,3 bis 52,1 Monaten. Hier zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,263$).

IDH

Sehr signifikant waren die Ergebnisse bei der Überlebenszeitanalyse im Kaplan-Meier-Verfahren sowie in der Gruppenanalyse für den Parameter IDH. Patienten mit positivem IDH überlebten sehr signifikant länger. 12 (20%) Patienten waren positiv für IDH und hatten ein medianes OS von $49,2 \pm 2,5$ Monaten, mit einer Spannweite von 7,4 bis 33,5 Monaten. 43 (71,7%) Patienten waren IDH-negativ und hatten ein medianes OS von $24,8 \pm 2,9$ Monaten. Die Spannweite lag hier

bei 11,0 bis 44,7 Monaten ($p=0,004$). Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte der histopathologische IDH-Wert eine signifikante Assoziation ($p=0,003$).

MIB1

Für die Kaplan-Meier-Analyse wurden die Werte von MIB1 in drei Gruppen unterteilt. Es konnte jedoch keine Signifikanz gezeigt werden. 22 (36,7%) Patienten mit einem MIB1-Wert von 0 bis 19 hatten ein durchschnittliches OS von $32,3 \pm 4,9$ Monaten mit einer Spannweite von 13,2 bis 34,7 Monaten. Einen MIB1-Wert von 20-39 hatten 27 (45%) Patienten. Deren OS betrug im Schnitt $25,2 \pm 3,5$ Monate. Die Spannweite lag bei 3,7 bis 33,9 Monaten. Die 9 (15%) Patienten mit einem MIB1 zwischen 40 und 80 lebten im Durchschnitt $25,9 \pm 6,9$ Monate, die Spannweite lag bei 5,1 bis 48,6 Monaten ($p=0,593$).

Therapie

46 (76,7%) Patienten wurden operiert, bekamen Bestrahlung und erhielten zusätzlich noch eine Chemotherapie. Ihr medianes OS lag bei $33,4 \pm 3,1$ Monaten. Neun (15%) Patienten wurden operiert und bestrahlt, konnten jedoch auf Grund ihres Gesundheitszustandes keine Chemotherapie erhalten. Sie überlebten im Median $8,9 \pm 1,9$ Monate. Mit einem p -Wert $< 0,001$ war dieses Ergebnis hoch signifikant. Die Patienten wurden mit unterschiedlich starken Strahlendosen bestrahlt. 52 (86,7%) Personen konnten mit 60Gy bestrahlt werden. Diese Patienten hatten ein OS von $42,6 \pm 3,1$ Monaten. Sieben (11,7%) Personen konnten auf Grund ihres Gesundheitszustandes mit Strahlendosen von nur 39Gy bestrahlt werden, sie überlebten $9,1 \pm 1,9$ Monate. Eine (1,7%) Person erhielt 20Gy und überlebte 17,9 Monate. Auch hier war das Signifikanzniveau mit p -Wert $< 0,001$ hoch.

Einzelne, in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse signifikante Parameter sind in Tabelle 12 noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 12: Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse

Parameter	Ausprägung	p-Wert (Log-Rank-Test)
Alter bei Erstdiagnose	≤ 60 und > 60	p < 0,001*
Histologie	AA oder GBM	p=0,002*
iAUC median	≤ 2,99 oder > 2,99	p=0,005*
V _e median	≤ 0,048 oder > 0,048	p=0,05*
IDH	positiv und negativ	p=0,004*
Therapieform	Operation, Bestrahlung und Chemotherapie oder Operation und Bestrahlung	p < 0,001*
Gy	60Gy oder 39Gy oder 20Gy	p < 0,001*

4.4 Multivariate Analyse

Als eine weitere ereigniszeitanalytische Methode wurde das Cox-Regressionsmodell verwendet. Klinische Parameter werden als Kovariaten in Bezug zum Gesamtüberleben gesetzt. Es zeigt sich ein signifikantes Regressionsmodell ($p=0,003$), in dem der Parameter IDH als prognostisch signifikant für das Gesamtüberleben hervorgeht. Zu sehen in Tabelle 13.

Tabelle 13: Cox-Regressionsmodell

Parameter	Chi-Quadrat-Test
iAUC median codiert	0,958
IDH	0,014*
K ^{trans} median codiert	0,108
MGMT	0,365
V _e median codiert	0,317

5 Diskussion

Das GBM ist der bösartigste und auch der häufigste Tumor des zentralen Nervensystems des erwachsenen Menschen. Die First-Line-Therapie besteht aktuell in einer möglichst vollständigen chirurgischen Resektion und einer Temozolomide-Radiochemotherapie in sechs Zyklen mit anschließender Erhaltungskemotherapie. Das mediane Überleben beträgt trotz stetiger Erforschung neuer Therapiekonzepte lediglich 15 bis 16 Monate (Alifieris & Trafalis, 2015; Stupp et al., 2002). Da im Falle dieser Erkrankung momentan keine Heilung herbeigeführt werden kann, ist eine individuelle Therapie wichtig, um dem Patienten dennoch ein möglichst langes und lebenswertes Leben zu ermöglichen. Für eine individualisierte Planung der Therapie ist die präzise Diagnostik von großer Relevanz. Klinik, Schnittbildgebung mit KM in mindestens zwei Ebenen und anschließende histologische Untersuchung nach Resektion des verdächtigen Gewebes führen zur Diagnose. Entsprechende molekulargenetische Untersuchungen ermöglichen die genauere Differenzierung und die Einteilung in ein primäres und sekundäres GBM.

Von zunehmender Bedeutung für die Diagnostik und stetig Gegenstand der Forschung ist die dynamische Perfusionsbildgebung und deren Biomarker. Es ist wichtig zu wissen, ob anhand der nicht-invasiv erhobenen Parameter eine Aussage über die histologische Gradeinteilung, die Aggressivität des Tumors, die Zeit bis zum Auftreten eines ersten Rezidivs und das Gesamtüberleben der Patienten getroffen werden kann.

Wie sich zeigen wird, waren die Parameter der Perfusionsbildgebung schon häufig Gegenstand von Studien, in denen Zusammenhänge zwischen nicht-invasiven Bildgebungsparametern, histologischer Gradeinteilung, Überlebenszeiten und somit der Prognose, gesucht und auch gefunden wurden. Deshalb war das Ziel der vorliegenden Studie ebenfalls an einem neuen Patientenkollektiv herauszufinden, welchen Stellenwert speziell die Parameter der T1-gewichteten dynamischen Perfusionsbildgebung als prädiktive Faktoren für das Überleben in der Diagnostik haben.

60 Patienten, die zwischen den Jahren 2008 und 2012 im Universitätsklinikum in Tübingen mit einem AA oder GBM mit perfusionsgewichteter MRT-Bildgebung erstdiagnostiziert wurden, waren Gegenstand dieser Studie. An diesem Patientenkollektiv wurde untersucht, ob, wie in früheren Studien bereits mehrfach gezeigt werden konnte, K^{trans} und K_{ep} prognostische Aussagen über das Überleben der Patienten ermöglichen, und, bisher seltener untersucht, ob auch $i\text{AUC}$ und V_e Assoziationen mit dem Überleben zeigen.

Die statistische Auswertung bestand in der deskriptiven Beschreibung der klinischen Parameter und der Perfusionsbiomarker. Zudem wurde der Mann-Whitney-Test sowie der Wilcoxon-Test zum Gruppenvergleich herangezogen. In der univariaten Analyse wurde nach Signifikanzen der Perfusionsparameter mit dem Überleben gesucht. Eine Gruppenanalyse, die dazu diente, die Wirkung von prognostischen Faktoren auf das progressionsfreie Überleben oder Gesamtüberleben abzuschätzen sowie Ereigniszeitanalysen in Form von Kaplan-Meier-Überlebensanalysen wurden durchgeführt. In der multivariaten Analyse wurde ein Cox-Regressionsmodell angefertigt.

Für die vorliegende Arbeit wurden die maximale und die mediane Ausprägung der Perfusionsparameter betrachtet. Einerseits ließen sich die maximalen Werte gut mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichen, z.B. mit der Studie von Hirai et al., welche beispielsweise den prognostischen Wert des $r\text{CBV}$ untersuchte (Hirai et al., 2008). Andererseits lässt sich anhand dieser auch die maximale Malignität der Tumore darstellen und bewerten. Anhand der Medianwerte ließen sich die Patienten in zwei Gruppen aufteilen und zudem konnte auch hiermit die Malignität beschrieben werden.

5.1 Zusammenfassung und Bewertung signifikanter Ergebnisse

In dieser Studie ließen sich einige signifikante Zusammenhänge zwischen histopathologischen Parametern sowie Perfusionsparametern und dem progressionsfreien beziehungsweise dem Gesamtüberleben finden.

Bei den histopathologischen Werten konnte der MIB1-Wert als signifikantes Unterscheidungskriterium zwischen den beiden höhergradigen Gliomen gefunden werden ($p=0,013$). Zum selben Ergebnis kamen Skjulsvik et al. in einer großen Studie mit 267 Gliompatienten von WHO Grad I- IV. Der MIB1-Wert korrelierte hier signifikant mit allen Gliomgraden, zwischen den einzelnen Graden konnte jedoch nicht unterschieden werden (Skjulsvik et al., 2008). Außerdem zeigte das Vorliegen einer IDH-Mutation in unserer Studie eine signifikante Assoziation mit dem progressionsfreien Überleben ($p=0,027$) sowie mit dem Gesamtüberleben in der univariaten Analyse ($p=0,004$). Mit einer IDH-Mutation überlebten die Patienten 49 Monate, also 4,1 Jahre, ohne Mutation lediglich zwei Jahre. In der Gruppenanalyse zeigte sich die Assoziation von IDH mit dem OS ebenfalls signifikant ($p=0,003$). Auch bei Juratli et al. lag bei 99 Patienten das Gesamtüberleben der Patienten mit einer IDH-Mutation bei 4 Jahren, wohingegen Patienten ohne diese Mutation lediglich 1,2 Jahre überlebten ($p=0,009$) (Juratli et al., 2012).

Dass die Werte der Perfusionsbildgebung prognostischen Wert haben, wurde bereits anhand Untersuchungen über das rCBV festgestellt. Das Maximum der relativen Durchblutung des Tumors (rCBV), ist ein wichtiger Parameter, welcher nicht invasiv über die Perfusionsbildgebung bestimmt werden kann. Er konnte bereits häufig als prognostischer Faktor identifiziert werden. So überlebten Patienten mit einer geringen Tumordurchblutung signifikant länger als jene mit hoher relativer Durchblutung des Tumors. Bei Hirai et al. lag die Wahrscheinlichkeit der 49 Patienten, zwei Jahre zu überleben für diejenigen mit maximaler rCBV unter oder gleich 2,3 ml/100g bei 67%, für Patienten mit einer höheren Durchblutung des Tumors lag sie bei 9% (Hirai et al., 2008). Auch bei

Coban et al. zeigte sich in einer retrospektiven Studie mit 58 GBM Patienten, dass das rCBV als prognostischer Marker für das Gesamtüberleben herangezogen werden kann (Coban et al., 2015). Die Patienten wurden hier in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patienten der Gruppe eins lebten länger oder genau 15 Monate ab Erstdiagnose, die Patienten der Gruppe zwei überlebten weniger als 15 Monate ab Erstdiagnose. Es zeigte sich, dass das rCBV der länger überlebenden Patienten signifikant höher war als das rCBV jener, die weniger lang überlebten.

Im Speziellen haben wir die Werte der T1-gewichteten Perfusionsbildgebung untersucht. In einer Studie von Leimgruber et al. konnte kein prädiktiver Charakter der Perfusions- und Diffusionsparameter bezüglich einer Tumorprogression nachgewiesen werden (Leimgruber et al., 2006). In einer Studie mit 41 Patienten, hier aus der Phase II Temozolomide Therapie, wurden bei den MRT-Kontrolluntersuchungen 21 bis 28 Tage nach Beendigung der Radiochemotherapie und anschließend alle zwei Monate insgesamt 311 Bildgebungen T1, T2, Diffusions- und Perfusionsbilder angefertigt. Es konnten insgesamt zwei signifikante Parameter für das Überleben identifiziert werden. Zum Zeitpunkt der Tumorprogression fanden sich bei 32 Patienten in einem Cox-Regressionsmodell das Ausmaß der Läsion in der T1-Bildgebung ($p < 0,02$) sowie die Größenveränderung der Läsion in einer gewissen Zeit in T2 ($p < 0,05$) als signifikante Parameter. Wohingegen Perfusion und Diffusion keine Signifikanz mit der Tumorprogression zeigten.

Rückschlüsse auf das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben der Patienten unserer Studie ließen jedoch einige Perfusionsparameter der T1-gewichteten MRT-Untersuchungen zu.

K^{trans}

Bei K^{trans} handelt es sich um eine Transferkonstante zwischen Intra- und Extrazellulärraum, sie basiert auf der Gefäßpermeabilität und hängt vom Blutfluss der entsprechenden Region ab. In der Gruppenanalyse zeigte sich K^{trans} signifikant mit dem Gesamtüberleben der Patienten assoziiert, was in früheren

Studien bereits gezeigt werden konnte. Patienten, deren Tumore hohe K^{trans} Werte aufwiesen, überlebten signifikant kürzer ($p=0,009$). Einige andere Studien zeigen ebenfalls, dass K^{trans} als prognostischer, beziehungsweise möglicher prognostischer Faktor eine wichtige Rolle in der Gliomdiagnostik spielt. Bei Bonekamp et al. zeigte sich bei 37 neu diagnostizierten GBM-patienten keine Korrelation von K^{trans} mit dem CBV. K^{trans} war jedoch für sich signifikant mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert ($p<0,04$) (Bonekamp et al., 2015).

Es zeigte sich bereits 2006 in einer Studie von Mills et al., dass der K^{trans} -Wert und das Überleben der Patienten in direktem Zusammenhang stehen. In dieser Studie wurden 27 erwachsene GBM-patienten untersucht. Mit K^{trans} und dem histologischen Grad des Tumors zeigten sich signifikante Korrelationen ($p<0,01$), zudem konnte im Cox-Regressionsmodell lediglich K^{trans} als Perfusionsparameter ($p<0,05$), zusammen mit dem WHO Grad ($p<0,01$), als unabhängiger signifikanter prognostischer Faktor identifiziert werden. K^{trans} wurde somit als Parameter mit wichtiger klinischer und prognostischer Bedeutung identifiziert (Mills et al., 2006). Ebenso bei Choi et al., hier konnten in einer retrospektiven Studie mit 61 GBM Patienten Assoziationen zwischen K^{trans} und auch V_e mit dem OS und dem PFS gefunden werden (Choi et al., 2015).

Auch unsere Ergebnisse stimmten in der Gruppenanalyse mit diesen Ergebnissen überein. Die Patienten in unserer Studie, deren Transferkonstante zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum klein war, überlebten signifikant länger als diejenigen mit einem höheren K^{trans} ($p=0,009$). Ähnlich bei einer etwas älteren und kleinen Studie mit nur 18 Patienten von Jensen et al. Hier war K^{trans} kein prädiktiver Faktor für das Überleben der Patienten. Lediglich V_e war in dieser Studie mit dem Gesamtüberleben assoziiert (Jensen et al., 2013).

iAUC

Das initiale Areal unter der Signalintensitäts-Zeit-Kurve wird kurz als *iAUC* bezeichnet. Dieser Parameter hängt vom Blutvolumen und der Gefäßpermeabilität im untersuchten Gebiet ab und wird in $\text{mmol} \times \text{s}$ angegeben. Dieser Parameter konnte als prognostischer Faktor identifiziert werden. So

überlebten Patienten mit einer geringen Tumordurchblutung in mehreren Studien signifikant länger als jene mit einer stärkeren Durchblutung des Tumors (Coban et al., 2015; Hirai et al., 2008; Jain et al., 2014). In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse unserer Studie zeigte sich dasselbe Ergebnis. iAUC war ein signifikanter Parameter für das Gesamtüberleben. Zeigten die Patienten einen kleineren iAUC-Wert auf, überlebten sie im Schnitt 25,3 Monate, jene mit hohen iAUC-Werten überlebten im Schnitt 17,5 Monate, also signifikant länger ($p < 0,005$).

V_e

V_e bezeichnet den extravaskulären und extrazellulären Raum. Es steht für das interstitielle Volumen, ist ein Marker für die Zelldichte und wird in % angegeben. Eine Studie von Revert Ventura et al. aus dem Jahr 2010 untersuchte verschiedene Perfusionsparameter mit der Fragestellung, ob anhand dieser eine Unterscheidung zwischen Tumorarealen und gesunder weißer Substanz vorgenommen werden kann. Für V_e zeigten sich signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Als signifikantester Parameter wurde auch in dieser Studie jedoch das relative zerebrale Blutvolumen (rCBV) erkannt. Eine weiterführende Untersuchung im Hinblick auf den prädiktiven Charakter von V_e und anderer Biomarker wurde hier nicht vorgenommen (Revert Ventura et al., 2010). In unserer Studie zeigte die Kaplan-Meier-Analyse weiterführend eine signifikante Assoziation geringerer Zelldichte, also kleinerer V_e -Werte mit einem längeren Gesamtüberleben, nämlich 42,4 Monate bei kleineren V_e -Werten im Vergleich zu durchschnittlich 23,6 Monaten Überlebenszeit der Patienten mit höheren V_e -Werten ($p = 0,05$). Zu demselben Ergebnis kamen auch Ulyte et al. in einer Studie von 2016 mit 69 Patienten. V_e zeigte sich hier als sicherer negativer prädiktiver Faktor für das PFS (mediane progressionsfreie Zeit von 9,7 Monaten gegenüber 18,3 Monaten, hier angegeben in Tagen, 293 gegenüber 541 Tagen) sowie für das OS (medianes Gesamtüberleben von 14,5 Monaten gegenüber 35,3 Monaten, auch in Tagen, 436 gegenüber 1058 Tagen) ($p < 0,05$) (Ulyte et al., 2016).

K_{ep}

K_{ep} ist die Transferkonstante vom extrazellulären bzw. extravaskulären Raum in das Plasma, in s^{-1} . In 2012 untersuchten Awasthi et al. den Perfusionsbiomarker K_{ep} , und stellte fest, dass K_{ep} ein bildgebender Marker mit potentiell prognostischer Bedeutung ist (Awasthi et al., 2012). In unserer Studie jedoch, in der die Transferkonstante direkt einer Überlebenszeitanalyse unterzogen wurde, konnte keine signifikante Assoziation mit einem längeren oder kürzeren Überleben gefunden werden. Das Gesamtüberleben betrug 31,1 Monate gegenüber 25,5 Monaten ($p=0,376$). In der Studie von 2012 wurde jedoch ein anderes Studiendesign angewendet, was zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Mit 47 GBM Patienten zeigte sich in der Studie, dass die Marker K_{ep} und V_e eine signifikante Korrelation mit der Expression von MMP-9 ($p<0,01$), einer für die Tumorpheriferation und Metastasenbildung mitverantwortlichen Metallproteinase, aufweisen. Die Patienten wurden in dieser Studie in 3 Gruppen eingeteilt, nach niedriger, mittlerer und hoher MMP-9-Expression. Die 1-Jahres-Überlebensraten lagen in der ersten Gruppe bei 59%, in der zweiten bei 45% und in der dritten bei 7%. Zudem erfolgte eine Einteilung nach niedrigen, mittleren und hohen K_{ep} -Werten. Hier betrug die 1-Jahres-Überlebensraten 59%, 33% und 15%. Was Awasthi et al. den Rückschluss ziehen ließ, dass K_{ep} ein signifikanter nichtinvasiver bildgebender Parameter für die Prognose und Progression eines GBM darstellt (Awasthi et al., 2012).

Unterscheidung höhergradiger Gliome

Unsere Untersuchung der bildgebenden Perfusionsparameter zeigte, dass eine Unterscheidung zwischen III. und IV. gradigen Gliomen anhand der medianen K_{ep} -Werte ($p=0,025$), der nach dem Median aufgeteilten V_e -Werte ($p=0,012$) und der medianen iAUC-Werte ($p=0,029$) vorgenommen werden kann. Dass sich iAUC dafür eignet, niedrigmaligne von höhermalignen Gliomen zu unterscheiden, zeigten Mills et al. in einer Studie mit 44 Patienten (Mills et al., 2009). Auch in anderen Arbeiten konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Chun et al. ist es 2012 gelungen, iAUC als signifikantes Unterscheidungsmerkmal zwischen einem

rezidivierenden GBM und einer nekrotischen Veränderung nach Strahlenbehandlung zu identifizieren (Chung et al., 2013). Allerdings wurde in ihrer Studie nicht untersucht, ob anhand iAUC auch eine Unterscheidung der WHO Grade möglich ist. Die medianen K^{trans} -Werte in unserer Untersuchung ließen keine Unterscheidung zwischen den beiden höhergradigen Gliomen zu. In anderen Studien, beispielsweise von Law et al. mit 73 Patienten, war es zwar möglich, anhand von K^{trans} Grad I Gliome von II. oder III. gradigen zu unterscheiden ($p=0,027$), eine genauere Unterscheidung der Tumore, auch zwischen II und III gradigen oder gar IV gradigen, war hier jedoch nicht möglich bzw. IV. gradige Tumore waren nicht Bestandteil der Studie. Das rCBV war in dieser Studie für I., II. und III. gradige Gliome signifikant unterschiedlich ($p\leq 0,0001$) (Law et al., 2004; Patankar et al., 2005; Zhang et al., 2012). In einer aktuellen Studie mit 69 GBM- und AA-Patienten zeigten sich K^{trans} und V_e als beste bildgebende Parameter, Grad IV Gliome zu unterscheiden (Ulyte et al., 2016). Im Mann-Whitney-Test stellte sich bei uns MIB1 als signifikanter Parameter in der Unterscheidung zwischen einem AA und einem GBM heraus ($p<0,013$). In einer aktuellen Studie untersuchte Skjulsvik et al. 267 Gliome hinsichtlich des MIB1-Werts. Es zeigte sich, dass der MIB1-Wert signifikant mit dem histologischen Grad aller Gliome korreliert (Skjulsvik et al., 2014). Das Volumen der Tumore diente bei uns nicht als signifikantes Unterscheidungsmerkmal, mit $16,2\text{cm}^3$ bei AA im Vergleich zu $32,6\text{cm}^3$ bei GBM ($p=0,07$).

Klinische Parameter

Wie schon in vielen anderen Studien war auch bei uns das Alter der Patienten bei Erstdiagnose hoch signifikant mit dem Überleben assoziiert (Buckner, 2003; Jain et al., 2014; Lacroix et al., 2001). Sowohl in der univariaten Analyse als auch in der Kaplan-Meier-Analyse, Patienten die jünger als 60 oder genau 60 Jahre alt waren, überlebten mit durchschnittlich 37,9 Monaten länger als ältere Patienten mit im Schnitt 16,2 Monaten ($p<0,001$). IDH stellte sich anhand unseres Patientenkollektivs in der univariaten Analyse, in der Gruppenanalyse in der

Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und auch im Cox-Regressionsmodell als signifikanter prädiktiver Faktor für sowohl das PFS als auch das OS dar. Schon länger gilt IDH als wichtiger positiv prognostischer Faktor. Beispielsweise Yan et al. kamen 2009 in einer großen Studie zu dem Ergebnis, dass IDH-positive Patienten einen signifikant besseren Outcome haben (Yan et al., 2009).

Der KPS konnte in unserer Studie als prädiktiver Faktor für das OS identifiziert werden. Auch in früheren Studien, zum Beispiel bei Jain et al. mit 54 Patienten, wurde unter anderem der präoperative KPS als klinisch signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben erkannt ($p=0,017$) (Jain et al., 2014; Lacroix et al., 2001). Die WHO Grade der Tumore waren in unserer Untersuchung, wie auch in vorangehenden Studien, beispielsweise bei Buckner et al., signifikant mit dem PFS und dem OS assoziiert. Für Patienten mit einem GBM zeigte sich ein mittleres progressionsfreies Überleben von 12,3 Monaten. Im Gegensatz dazu lebten Patienten mit einem AA 29,2 Monate progressionsfrei (Buckner, 2003).

Sowohl das Therapieregime war signifikant mit dem OS assoziiert als auch die Bestrahlungsdosis, die die Patienten erhielten. Patienten, die eine operative Resektion und Radiochemotherapie erhielten, überlebten länger, als Patienten, welche lediglich eine Operation und Bestrahlung erhielten ($p<0,001$). Es ist anzunehmen, dass die Patienten, die keiner Chemotherapie zugeführt werden konnten, bereits vor der Therapie in schlechterer körperlicher Verfassung waren, was einerseits den Ausschlag für die Therapieentscheidung gab und andererseits sicherlich direkt für das kürzere Überleben mitverantwortlich ist. Tumolvolumen und ein anreicherndes Signal in T2 waren signifikante Parameter für einen Krankheitsprogress (Iliadis et al., 2012; Leimgruber et al., 2006). In einer anderen Studie waren jedoch vor allem das Ausmaß der Resektion und das KM-anreichernde Residuum nach dem operativen Eingriff ein signifikant prädiktiver Faktor für das OS (Grabowski et al., 2014). Das Volumen der verbleibenden Tumormasse nach Resektion haben wir in unserer Studie nicht bestimmt.

5.2 Limitationen

In dieser Arbeit tragen mehrere Punkte zu einer beschränkten Aussagekraft der Ergebnisse bei. Ein Kollektiv von 60 Patienten ist relativ wenig. Für Ergebnisse höherer Evidenzgrade sind Studien mit einer größeren Probandenzahl und Metaanalysen mehrerer Studien nötig.

Bei einigen Patienten war zum Ende unserer Studie noch kein Rezidiv oder Tod eingetreten. Andere entzogen sich aus unterschiedlichen Gründen, wie zum Beispiel Umzug, unserer weiteren Beobachtung. Für diese Patienten setzten wir anhand unseres letzten Kontakts ein Enddatum fest, um zum Beispiel die Korrelation der Perfusionsparameter mit dem Gesamtüberleben mit diesen Enddaten zu berechnen. Diese Vorgehensweise ist bei diesem Studiendesign nötig, führt jedoch zu erheblichen Limitationen der Aussagekraft unserer Ergebnisse.

Weiterhin führt die Ermittlung der Perfusionsparameter selbst zu Ungenauigkeiten. In den perfusionsgewichteten MRT-Bildern zogen wir um die Tumore und um Teile der gesunden weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre manuelle ROIs. Innerhalb der ROIs wurde die Perfusion berechnet. Der Tumor selbst kann anhand der T1-gewichteten Perfusions-MRT-Bilder mit Tissue4D® nur annäherungsweise von den ödematös veränderten Arealen peritumoral abgegrenzt werden. Die exakte Lokalisation der ROI ist daher vom Untersucher abhängig und eingeschränkt reproduzierbar.

Bei den ROI-Analysen handelt es sich um eine Modellvorstellung, es wird angenommen, dass die KM-anreichernde Zone mit dem Tumor übereinstimmt und das Tumorödem durch den perifokalen Bereich erfasst wird. Zwischen diesen beiden Zonen gibt es jedoch fließende Übergänge, die nicht erfasst werden können. Ebenso bei der Positionierung der Referent-ROIs ist es gut möglich, dass nicht nur gesunde weiße Substanz, sondern auch Tumorzellen oder Zellverbände erfasst wurden, die im konventionellen MR nicht zu sehen waren. Zudem ist bekannt, dass im Rahmen der malignen Erkrankung ein generell gesteigerter Substratumsatz auftritt, auch in Zonen ohne direkt erhöhte KM-Anreicherung, die in unserer Studie als gesunde weiße Referenzsubstanz

dienen. Eine PET-Studie konnte dies zeigen, da anreicherndes Tumorgewebe außerhalb der Gebiete gefunden werden konnte, die im konventionellen MRT auffällig erschienen (Zaharchuk, 2007).

In unserer Studie bestimmten wir lediglich die Perfusionsbiomarker der MR-Aufnahme der prätherapeutischen Phase. Bag et. al konnten jedoch zeigen, dass nur die posttherapeutisch analysierten Parameter der Perfusion eine signifikante Assoziation sowohl mit dem progressionsfreien Überleben als auch mit dem Gesamtüberleben aufweisen (Bag et al., 2014).

Eine weitere Limitation kann darin bedingt sein, dass nicht alle Patienten die gleiche Therapieform erhielten. Unterschiedliche Chemotherapieschemata und Bestrahlungsdosen führen zu unterschiedlichen Überlebenszeiten, was die Aussagekraft unserer Studie einschränkt.

5.3 Perspektiven

Dass die Bestimmung der bildgebenden Perfusionsparameter für eine prognostische Aussage und daher in der Diagnostik und Therapie einen wichtigen Stellenwert haben, wurde in mehreren Studien gezeigt. Unsere Studie bestätigte die prognostische Aussagekraft von K^{trans} , $i\text{AUC}$ und V_e . Diese Ergebnisse sollten anhand weiterer Studien validiert werden. Weiterhin sollte das Augenmerk auch auf der Transferkonstante K_{ep} liegen. In unserer Untersuchung konnten anhand K_{ep} keine Rückschlüsse auf das Überleben gezogen werden. Der Zusammenhang mit angiogenetisch wirksamen Faktoren, bei Awashti et al. beispielsweise mit der Matrix Metallproteinase 9, lässt jedoch auch bei diesem Parameter einen Zusammenhang mit dem Überleben vermuten. Weitere Studien und Metaanalysen können hier möglicherweise zu Ergebnissen führen, die diesen Zusammenhang bestätigen. Anhand größerer Patientenkollektive folgender Studien sollten zudem die Biomarker der dynamischen Perfusionsbildung in der prä- und vor allem auch in der postoperativen Phase bestimmen, um hier mögliche Assoziationen mit dem Überleben zu finden. Die Möglichkeit, neben den manuell gezogenen ROI auch standardisierte oder

maschinelle ROIs zu setzen, würde die Problematik der Reproduzierbarkeit lösen. Auch in Zukunft wird es von enormer Wichtigkeit sein, die Tumore molekularpathologisch und -genetisch zu untersuchen, um weitere Untergruppen oder Differenzierungsmerkmale zu finden, die eine optimale Therapie ermöglichen. Die weitere Erforschung der verschiedenen Schnittbildgebungen und deren Parameter führt hoffentlich zu neuen und individualisierteren Therapieformen, die ein längeres Überleben der Gliompatienten ermöglichen oder gar eine Heilung in Aussicht stellen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund

Für eine individualisierte Therapieplanung der aggressiven und zum Teil schnell zum Tod führenden höhergradigen Gliome ist eine genaue Diagnostik mit möglichst validen Aussagen über die Prognose von großer Wichtigkeit. Einige Studien in der Vergangenheit untersuchten bereits, ob verschiedene Biomarker der DCE-MRT Aufnahmen für die Prognosebestimmung herangezogen werden können.

Ziel

Anhand eines Patientenkollektivs wurden klinische Parameter, vor allem jedoch die Parameter K^{trans} , V_e , K_{ep} , und $iAUC$ auf ihre prognostische Fähigkeit bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens hin untersucht.

Methoden

60 Patienten wurden in der Universitätsklinik in Tübingen bildgebend erstdiagnostiziert. Mit einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomografen wurden T1- und T2-gewichtete Bilder angefertigt, vor und nach Gabe von Gadobutrol. Für die Bildbearbeitung mit Tissue 4D® wurden die perfusionsgewichteten Bilder verwendet. Manuell wurde um den Tumor und in der gesunden weißen Substanz der kontralateralen Hemisphäre eine ROI gezogen. Die Perfusionsparameter wurden daraufhin von der Tissue 4D® Software berechnet.

Statistische Auswertung

Univariate Analyse mit deskriptiver Beschreibung der ermittelten Werte, Mann-Whitney-Test bzw. Wilcoxon-Test. Gruppenanalyse und Kaplan-Meier-Überlebensanalysen. Multivariate Analyse mit Cox-Regressionsmodell.

Ergebnisse

Niedrige K^{trans} -Werte waren mit einem längeren Überleben assoziiert (33,4 vs. 24,3 Monate) ($p= 0,009$). Niedrige iAUC-Werte waren mit einem längeren Überleben assoziiert (25,3 vs. 17,5 Monate) ($p= 0,005$). Niedrige V_e Werte waren ebenfalls mit einem längeren Überleben assoziiert (42,4 vs. 23,6 Monate) ($p= 0,05$). Weiterhin assoziiert mit dem Überleben zeigten sich das Alter der Patienten, IDH, der Karnofsky-Performance-Score, das Therapieregime und die Bestrahlungsdosis. III.- und IV.-gradige Gliome ließen sich anhand der medianen K_{ep} -, V_e - und iAUC-Werte unterscheiden.

Schlussfolgerung

Die Parameter der T1-gewichteten Perfusion sind ein wichtiger Baustein in der Diagnostik, sie eignen sich dafür prognostische Aussagen über das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben zu treffen.

7 Literaturverzeichnis

- ALIFIERIS, C. & TRAFALIS, D. T. 2015. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther*, 152, 63-82.
- ANDRONESI, O. C., LOEBEL, F., BOGNER, W., MARJAŃSKA, M., VANDER HEIDEN, M. G., IAFRATE, A. J., DIETRICH, J., BATCHELOR, T. T., GERSTNER, E. R. & KAELIN, W. G. 2015. Treatment response assessment in IDH-mutant glioma patients by noninvasive 3D functional spectroscopic mapping of 2-hydroxyglutarate. *Clinical cancer research*.
- AUER, D. & ELBEL, G. 2001. Funktionelle Bildgebung bei Hirntumoren. *Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*. Tumor Zentrum.
- AWASTHI, R., PANDEY, C. M., SAHOO, P., BEHARI, S., KUMAR, V., KUMAR, S., MISRA, S., HUSAIN, N., SONI, P., RATHORE, R. K. & GUPTA, R. K. 2012. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-derived kep as a potential biomarker of matrix metalloproteinase 9 expression in patients with glioblastoma multiforme: a pilot study. *J Comput Assist Tomogr*, 36, 125-30.
- BAG, A. K., CEZAYIRLI, P. C., DAVENPORT, J. J., GADDIKERI, S., FATHALLAH-SHAYKH, H. M., CANTOR, A., HAN, X. S. & NABORS, L. B. 2014. Survival analysis in patients with newly diagnosed primary glioblastoma multiforme using pre- and post-treatment peritumoral perfusion imaging parameters. *J Neurooncol*, 120, 361-70.
- BANKFALVI, A., SIMON, R., BRANDT, B., BÜRGER, H., VOLLMER, I., DOCKHORN-DWORNICZAK, B., LELLÉ, R. J. & BOECKER, W. 2000. Comparative methodological analysis of erbB-2/HER-2 gene dosage, chromosomal copy number and protein overexpression in breast carcinoma tissues for diagnostic use. *Histopathology*, 37, 411-419.
- BISDAS, S., KIRKPATRICK, M., GIGLIO, P., WELSH, C., SPAMPINATO, M. V. & RUMBOLDT, Z. 2009. Cerebral blood volume measurements by perfusion-weighted MR imaging in gliomas: ready for prime time in predicting short-term outcome and recurrent disease? *AJNR Am J Neuroradiol*, 30, 681-8.
- BISDAS, S., SHEN, H., THUST, S., KATSAROS, V., STRANJALIS, G., BOSKOS, C., BRANDNER, S. & ZHANG, J. 2018. Texture analysis-and support vector machine-assisted diffusional kurtosis imaging may allow in vivo gliomas grading and IDH-mutation status prediction: a preliminary study. *Scientific reports*, 8, 6108.

- BONEKAMP, D., DEIKE, K., WIESTLER, B., WICK, W., BENDSZUS, M., RADBRUCH, A. & HEILAND, S. 2015. Association of overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma with contrast-enhanced perfusion MRI: Comparison of intraindividually matched T1 - and T2 (*) - based bolus techniques. *J Magn Reson Imaging*, 42, 87-96.
- BRODBELT, A., GREENBERG, D., WINTERS, T., WILLIAMS, M., VERNON, S., COLLINS, V. P. & NATIONAL CANCER INFORMATION NETWORK BRAIN TUMOUR, G. 2015. Glioblastoma in England: 2007-2011. *Eur J Cancer*, 51, 533-42.
- BUCKNER, J. C. 2003. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol*, 30, 10-4.
- CEYSSENS, S., VAN LAERE, K., DE GROOT, T., GOFFIN, J., BORMANS, G. & MORTELMANS, L. 2006. [11C] methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence. *American Journal of Neuroradiology*, 27, 1432-1437.
- CHA, S., KNOPP, E. A., JOHNSON, G., WETZEL, S. G., LITT, A. W. & ZAGZAG, D. 2002. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*, 223, 11-29.
- CHOI, Y., KIM, D., LEE, S.-K., CHANG, J., KANG, S.-G., KIM, E., KIM, S., RIM, T. & AHN, S. 2015. The added prognostic value of preoperative dynamic contrast-enhanced MRI histogram analysis in patients with glioblastoma: analysis of overall and progression-free survival. *American Journal of Neuroradiology*, 36, 2235-2241.
- CHUNG, W. J., KIM, H. S., KIM, N., CHOI, C. G. & KIM, S. J. 2013. Recurrent glioblastoma: optimum area under the curve method derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MR imaging. *Radiology*, 269, 561-8.
- COBAN, G., MOHAN, S., KURAL, F., WANG, S., O'ROURKE, D. M. & POPTANI, H. 2015. Prognostic Value of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted MR Imaging in Patients with Glioblastomas. *AJNR Am J Neuroradiol*.
- COVARRUBIAS, D. J., ROSEN, B. R. & LEV, M. H. 2004. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *The Oncologist*, 9, 528-537.
- DANG, L., WHITE, D. W., GROSS, S., BENNETT, B. D., BITTINGER, M. A., DRIGGERS, E. M., FANTIN, V. R., JANG, H. G., JIN, S. & KEENAN, M.

- C. 2009. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*, 462, 739.
- DAREFSKY, A. S., KING, J. T., JR. & DUBROW, R. 2012. Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries. *Cancer*, 118, 2163-72.
- DAVIS, F. G., FREELS, S., GRUTSCH, J., BARLAS, S. & BREM, S. 1998. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg*, 88, 1-10.
- DELLA PUPPA, A., LOMBARDI, G., ROSSETTO, M., RUSTEMI, O., BERTI, F., CECCHIN, D., GARDIMAN, M. P., ROLMA, G., PERSANO, L., ZAGONEL, V. & SCIENZA, R. 2016. Outcome of patients affected by newly diagnosed glioblastoma undergoing surgery assisted by 5-aminolevulinic acid guided resection followed by BCNU wafers implantation: a 3-year follow-up. *J Neurooncol*.
- DOMINGO-MUSIBAY, E. & GALANIS, E. 2015. What next for newly diagnosed glioblastoma? *Future Oncol*, 11, 3273-83.
- DUFFAU, H. 2011. The necessity of preserving brain functions in glioma surgery: the crucial role of intraoperative awake mapping. *World Neurosurg*, 76, 525-7.
- DUNET, V., POMONI, A., HOTTINGER, A., NICOD-LALONDE, M. & PRIOR, J. O. 2015. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology*, 18, 426-434.
- ESSIG, M., SCHOENBERG, S., SCHLEMMER, H.-P., METZNER, R. & VAN KAIK, G. 2000. Funktionelle Magnetresonanztomographie in der Neuroradiologie. *Der Radiologe*, 40, 849-857.
- ESTELLER, M., GARCIA-FONCILLAS, J., ANDION, E., GOODMAN, S. N., HIDALGO, O. F., VANACLOCHA, V., BAYLIN, S. B. & HERMAN, J. G. 2000. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *New England Journal of Medicine*, 343, 1350-1354.
- FILIPPINI, G., FALCONE, C., BOIARDI, A., BROGGI, G., BRUZZONE, M. G., CALDIROLI, D., FARINA, R., FARINOTTI, M., FARISELLI, L., FINOCCHIARO, G., GIOMBINI, S., POLLO, B., SAVOJARDO, M., SOLERO, C. L., VALSECCHI, M. G. & BRAIN CANCER REGISTER OF

- THE FONDAZIONE, I. I. N. C. B. 2008. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol*, 10, 79-87.
- FOGH, S. E., ANDREWS, D. W., GLASS, J., CURRAN, W., GLASS, C., CHAMP, C., EVANS, J. J., HYSLOP, T., PEQUIGNOT, E. & DOWNES, B. 2010. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *Journal of clinical oncology*, 28, 3048.
- FRIEDMAN, H. S., PRADOS, M. D., WEN, P. Y., MIKKELSEN, T., SCHIFF, D., ABREY, L. E., YUNG, W. K., PALEOLOGOS, N., NICHOLAS, M. K., JENSEN, R., VREDENBURGH, J., HUANG, J., ZHENG, M. & CLOUGHESY, T. 2009. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 27, 4733-40.
- GALLDIKS, N., STOFFELS, G., FILSS, C., RAPP, M., BLAU, T., TSCHERPEL, C., CECCON, G., DUNKL, V., WEINZIERL, M. & STOFFEL, M. 2015. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro-oncology*, 17, 1293-1300.
- GIOVANNINI, E., LAZZERI, P., MILANO, A., GAETA, M. C. & CIARMIELLO, A. 2015. Clinical applications of choline PET/CT in brain tumors. *Curr Pharm Des*, 21, 121-7.
- GRABOWSKI, M. M., RECINOS, P. F., NOWACKI, A. S., SCHROEDER, J. L., ANGELOV, L., BARNETT, G. H. & VOGELBAUM, M. A. 2014. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg*, 121, 1115-23.
- GULDEN-SALA, W., ROTH, P., BROWN, M., ANDRATSCHKE, N., WELLER, M. & STUPP, R. 2016. [Gliomas - What I Have to Know in ten Questions]. *Praxis (Bern 1994)*, 105, 330-7.
- HALANI, S. H. & ADAMSON, D. C. 2016. Clinical utility of 5-aminolevulinic acid HCl to better visualize and more completely remove gliomas. *Onco Targets Ther*, 9, 5629-42.
- HARTMANN, C., HENTSCHEL, B., WICK, W., CAPPER, D., FELSBURG, J., SIMON, M., WESTPHAL, M., SCHACKERT, G., MEYERMANN, R. & PIETSCH, T. 2010. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta neuropathologica*, 120, 707-718.

- HARTMANN, C., MEYER, J., BALSS, J., CAPPER, D., MUELLER, W., CHRISTIANS, A., FELSBURG, J., WOLTER, M., MAWRIN, C. & WICK, W. 2009. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta neuropathologica*, 118, 469-474.
- HEGI, M. E., DISERENS, A. C., GORLIA, T., HAMOU, M. F., DE TRIBOLET, N., WELLER, M., KROS, J. M., HAINFELLNER, J. A., MASON, W., MARIANI, L., BROMBERG, J. E., HAU, P., MIRIMANOFF, R. O., CAIRNCROSS, J. G., JANZER, R. C. & STUPP, R. 2005. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 352, 997-1003.
- HERRLINGER, U., RIEGER, J., KOCH, D., LOESER, S., BLASCHKE, B., KORTMANN, R. D., STEINBACH, J. P., HUNDSBERGER, T., WICK, W., MEYERMANN, R., TAN, T. C., SOMMER, C., BAMBERG, M., REIFENBERGER, G. & WELLER, M. 2006. Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J Clin Oncol*, 24, 4412-7.
- HILARIO, A., HERNANDEZ-LAIN, A., SEPULVEDA, J. M., LAGARES, A., PEREZ-NUÑEZ, A. & RAMOS, A. 2018. Perfusion MRI grading diffuse gliomas: Impact of permeability parameters on molecular biomarkers and survival. *Neurocirugía*.
- HIRAI, T., MURAKAMI, R., NAKAMURA, H., KITAJIMA, M., FUKUOKA, H., SASAO, A., AKTER, M., HAYASHIDA, Y., TOYA, R., OYA, N., AWAI, K., IYAMA, K., KURATSU, J. I. & YAMASHITA, Y. 2008. Prognostic value of perfusion MR imaging of high-grade astrocytomas: long-term follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29, 1505-10.
- ILIADIS, G., KOTOULA, V., CHATZISOTIRIOU, A., TELEVANTOU, D., ELEFThERAKI, A. G., LAMBAKI, S., MISAILIDOU, D., SELVIARIDIS, P. & FOUNTZILAS, G. 2012. Volumetric and MGMT parameters in glioblastoma patients: survival analysis. *BMC cancer*, 12, 3.
- JACKSON, R. J., FULLER, G. N., ABI-SAID, D., LANG, F. F., GOKASLAN, Z. L., SHI, W. M., WILDRICK, D. M. & SAWAYA, R. 2001. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol*, 3, 193-200.
- JAIN, R., POISSON, L. M., GUTMAN, D., SCARPACE, L., HWANG, S. N., HOLDER, C. A., WINTERMARK, M., RAO, A., COLEN, R. R., KIRBY, J., FREYMANN, J., JAFFE, C. C., MIKKELSEN, T. & FLANDERS, A. 2014. Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers: focus on the nonenhancing component of the tumor. *Radiology*, 272, 484-93.

- JENSEN, J. H. & HELPERN, J. A. 2010. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR in Biomedicine*, 23, 698-710.
- JENSEN, R. L., MUMERT, M. L., GILLESPIE, D. L., KINNEY, A. Y., SCHABEL, M. C. & SALZMAN, K. L. 2013. Preoperative dynamic contrast-enhanced MRI correlates with molecular markers of hypoxia and vascularity in specific areas of intratumoral microenvironment and is predictive of patient outcome. *Neuro-oncology*, 16, 280-291.
- JOHNSON, D. R. & O'NEILL, B. P. 2012. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*, 107, 359-64.
- JURATLI, T., KIRSCH, M., GEIGER, K., KLINK, B., LEIPNITZ, E., PINZER, T., SOUCEK, S., SCHROK, E., SCHACKERT, G. & KREX, D. 2012. The prognostic value of IDH mutations and MGMT promoter status in secondary high-grade gliomas. *Journal of neuro-oncology*, 110, 325-333.
- KATZ, M. H. 2003. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Annals of internal medicine*, 138, 644-650.
- KLEIHUES, P., LOUIS, D. N., SCHEITHAUER, B. W., RORKE, L. B., REIFENBERGER, G., BURGER, P. C. & CAVENEE, W. K. 2002. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*, 61, 215-25; discussion 226-9.
- KLEIHUES P, L. D., SCHEITHAUER BW 2007. Klassifikatin, Grading und genetisches Profil der Gliome. *Onkologie* 5/2007.
- KNOPP, E. A., CHA, S., JOHNSON, G., MAZUMDAR, A., GOLFINOS, J. G., ZAGZAG, D., MILLER, D. C., KELLY, P. J. & KRICHEFF, II 1999. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology*, 211, 791-8.
- KORSHUNOV, A., MEYER, J., CAPPER, D., CHRISTIANS, A., REMKE, M., WITT, H., PFISTER, S., VON DEIMLING, A. & HARTMANN, C. 2009. Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. *Acta neuropathologica*, 118, 401-405.
- KREISL, T. N., KIM, L., MOORE, K., DUIC, P., ROYCE, C., STROUD, I., GARREN, N., MACKEY, M., BUTMAN, J. A., CAMPHAUSEN, K., PARK, J., ALBERT, P. S. & FINE, H. A. 2009. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 27, 740-5.

- KUWERT, T., WOESLER, B., MORGENROTH, C., LERCH, H., SCHAFERS, M., PALKOVIC, S., MATHEJA, P., BRANDAU, W., WASSMANN, H. & SCHOBER, O. 1998. Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123-alpha-methyl tyrosine. *J Nucl Med*, 39, 23-7.
- LACROIX, M., ABI-SAID, D., FOURNEY, D. R., GOKASLAN, Z. L., SHI, W., DEMONTE, F., LANG, F. F., MCCUTCHEON, I. E., HASSENBUSCH, S. J., HOLLAND, E., HESS, K., MICHAEL, C., MILLER, D. & SAWAYA, R. 2001. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*, 95, 190-8.
- LAPERRIERE, N., ZURAW, L. & CAIRNCROSS, G. 2002. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 64, 259-273.
- LATERRA J, B. H. 2002. Primary brain tumors in adults. *Book: Asbury A, McDonald I, McKhann G, Goadsby P, McArthur J, eds. "Diseases of the Nervous System: Clinical Neuroscience and Therapeutic Principles", 3rd Edition. Cambridge University Press, Cambridge UK, (Chap 87) 2002: 1431-1447.*
- LAW, M., YANG, S., BABB, J. S., KNOPP, E. A., GOLFINOS, J. G., ZAGZAG, D. & JOHNSON, G. 2004. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25, 746-55.
- LEATHER, T., JENKINSON, M. D., DAS, K. & POPTANI, H. 2017. Magnetic resonance spectroscopy for detection of 2-hydroxyglutarate as a biomarker for IDH mutation in gliomas. *Metabolites*, 7, 29.
- LEIMGRUBER, A., OSTERMANN, S., YEON, E. J., BUFF, E., MAEDER, P. P., STUPP, R. & MEULI, R. A. 2006. Perfusion and diffusion MRI of glioblastoma progression in a four-year prospective temozolomide clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64, 869-75.
- LITOFSKY, N. S., MIX, T.-C. H., BAKER, S. P., RECHT, L. D. & SMITH, T. W. 1998. Ki-67 (clone MIB-1) proliferation index in recurrent glial neoplasms: no prognostic significance. *Surgical neurology*, 50, 579-585.
- LOUIS, D. N., OHGAKI, H., WIESTLER, O. D., CAVENEE, W. K., BURGER, P. C., JOUVET, A., SCHEITHAUER, B. W. & KLEIHUES, P. 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114, 97-109.

- LOUIS, D. N., PERRY, A., REIFENBERGER, G., VON DEIMLING, A., FIGARELLA-BRANGER, D., CAVENEE, W. K., OHGAKI, H., WIESTLER, O. D., KLEIHUES, P. & ELLISON, D. W. 2016. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, 131, 803-820.
- LUTTERBACH, J., WEIGEL, P., GUTTENBERGER, R. & HINKELBEIN, W. 1999. Accelerated hyperfractionated radiotherapy in 149 patients with glioblastoma multiforme. *Radiother Oncol*, 53, 49-52.
- MILLS, S. J., PATANKAR, T. A., HAROON, H. A., BALERIAUX, D., SWINDELL, R. & JACKSON, A. 2006. Do cerebral blood volume and contrast transfer coefficient predict prognosis in human glioma? *AJNR Am J Neuroradiol*, 27, 853-8.
- MILLS, S. J., SOH, C., O'CONNOR, J. P., ROSE, C. J., BUONACCORSI, G. A., CHEUNG, S., ZHAO, S., PARKER, G. J. & JACKSON, A. 2009. Tumour enhancing fraction (EnF) in glioma: relationship to tumour grade. *Eur Radiol*, 19, 1489-98.
- NAGPAL, S. 2012. The role of BCNU polymer wafers (Gliadel) in the treatment of malignant glioma. *Neurosurg Clin N Am*, 23, 289-95, ix.
- NATSUMEDA, M., IGARASHI, H., NOMURA, T., OGURA, R., TSUKAMOTO, Y., KOBAYASHI, T., AOKI, H., OKAMOTO, K., KAKITA, A. & TAKAHASHI, H. 2014. Accumulation of 2-hydroxyglutarate in gliomas correlates with survival: a study by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy. *Acta neuropathologica communications*, 2, 158.
- O'CONNOR, J., TOFTS, P., MILES, K., PARKES, L., THOMPSON, G. & JACKSON, A. 2011. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. *The British journal of radiology*, 84, S112-S120.
- OHGAKI, H. 2005. Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathology*, 25, 1-7.
- OHGAKI, H., DESSEN, P., JOURDE, B., HORSTMANN, S., NISHIKAWA, T., DI PATRE, P. L., BURKHARD, C., SCHULER, D., PROBST-HENSCH, N. M., MAIORKA, P. C., BAEZA, N., PISANI, P., YONEKAWA, Y., YASARGIL, M. G., LUTOLF, U. M. & KLEIHUES, P. 2004. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res*, 64, 6892-9.
- OHGAKI, H. & KLEIHUES, P. 2005. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol*, 109, 93-108.

- OHGAKI, H. & KLEIHUES, P. 2005. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 64, 479-89.
- OHGAKI, H. & KLEIHUES, P. 2013. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical cancer research*, 19, 764-772.
- OKAMOTO, Y., DI PATRE, P. L., BURKHARD, C., HORSTMANN, S., JOURDE, B., FAHEY, M., SCHULER, D., PROBST-HENSCH, N. M., YASARGIL, M. G., YONEKAWA, Y., LUTOLF, U. M., KLEIHUES, P. & OHGAKI, H. 2004. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol*, 108, 49-56.
- PATANKAR, T. F., HAROON, H. A., MILLS, S. J., BALERIAUX, D., BUCKLEY, D. L., PARKER, G. J. & JACKSON, A. 2005. Is volume transfer coefficient (K(trans)) related to histologic grade in human gliomas? *AJNR Am J Neuroradiol*, 26, 2455-65.
- PAULEIT, D., STOFFELS, G., BACHOFNER, A., FLOETH, F. W., SABEL, M., HERZOG, H., TELLMANN, L., JANSEN, P., REIFENBERGER, G. & HAMACHER, K. 2009. Comparison of 18F-FET and 18F-FDG PET in brain tumors. *Nuclear medicine and biology*, 36, 779-787.
- PERRY, J. R., BÉLANGER, K., MASON, W. P., FULTON, D., KAVAN, P., EASAW, J., SHIELDS, C., KIRBY, S., MACDONALD, D. R. & EISENSTAT, D. D. 2010. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *Journal of clinical oncology*, 28, 2051-2057.
- PICCOLO, S. R. & FREY, L. J. 2013. Clinical and molecular models of glioblastoma multiforme survival. *Int J Data Min Bioinform*, 7, 245-65.
- PORTER, D. A. & SMITH, M. A. 1988. Magnetic resonance spectroscopy in vivo. *J Biomed Eng*, 10, 562-8.
- PYKA, T., GEMPT, J., HIOB, D., RINGEL, F., SCHLEGEL, J., BETTE, S., WESTER, H.-J., MEYER, B. & FÖRSTER, S. 2016. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 43, 133-141.
- RAINER WIRTZ, W. S., ALBERT, F. K., SCHWADERER, M., HEUER, C., STAUBERT, A., TRONNIER, V. M., KNAUTH, M. & KUNZE, S. 2000. The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurological research*, 22, 354-360.

- RAINER WIRTZ, W. S., ALBERT, F. K., SCHWADERER, M., HEUER, C., STAUBERT, A., TRONNIER, V. M., KNAUTH, M. & KUNZE, S. 2000. The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurological research*, 22, 354-360.
- RATHI, K. R., RADOTRA, B. D. & KHOSLA, V. K. 2007. Proliferative index in astrocytic tumours. *Indian J Pathol Microbiol*, 50, 754-8.
- REVERT VENTURA, A. J., SANZ-REQUENA, R., MARTI-BONMATI, L., JORNET, J., PIQUER, J., CREMADES, A. & CAROT, J. M. 2010. [Nosological analysis of MRI tissue perfusion parameters obtained using the unicompartamental and pharmacokinetic models in cerebral glioblastomas]. *Radiologia*, 52, 432-41.
- RODER, C., BISDAS, S., EBNER, F. H., HONEGGER, J., NAEGELE, T., ERNEMANN, U. & TATAGIBA, M. 2014. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: high-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery. *Eur J Surg Oncol*, 40, 297-304.
- ROSS, J. S. 2004. *Diagnostic imaging: spine*, Amirsys Incorporated.
- SCHOLZEN, T. & GERDES, J. 2000. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of cellular physiology*, 182, 311-322.
- SCHONK, D., KUIJPERS, H., VAN DRUNEN, E., VAN DALEN, C., VAN KESSEL, A. G., VERHEIJEN, R. & RAMAEKERS, F. 1989. Assignment of the gene (s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10. *Human genetics*, 83, 297-299.
- SCHRÖDER, R., FEISEL, K. D. & ERNESTUS, R.-I. 2002. Ki-67 labeling is correlated with the time to recurrence in primary glioblastomas. *Journal of neuro-oncology*, 56, 127-132.
- SKJULSVIK, A. J., MØRK, J. N., TORP, M. O. & TORP, S. H. 2014. Ki-67/MIB-1 immunostaining in a cohort of human gliomas. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7, 8905.
- STARK, A. M., HEDDERICH, J., HELD-FEINDT, J. & MEHDORN, H. M. 2007. Glioblastoma--the consequences of advanced patient age on treatment and survival. *Neurosurg Rev*, 30, 56-61; discussion 61-2.
- STUMMER, W., PICHLMEIER, U., MEINEL, T., WIESTLER, O. D., ZANELLA, F., REULEN, H.-J. & GROUP, A.-G. S. 2006. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The lancet oncology*, 7, 392-401.

- STUPP, R., DIETRICH, P. Y., OSTERMANN KRALJEVIC, S., PICA, A., MAILLARD, I., MAEDER, P., MEULI, R., JANZER, R., PIZZOLATO, G., MIRALBELL, R., PORCHET, F., REGLI, L., DE TRIBOLET, N., MIRIMANOFF, R. O. & LEYVRAZ, S. 2002. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*, 20, 1375-82.
- STUPP, R., MASON, W., VAN DEN BENT, M., WELLER, M., FISHER, B., TAPHOORN, M., BRANDES, A., CAIRNCROSS, G., LACOMBE, D. & MIRIMANOFF, R. 2004. Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). Conclusive results of a randomized phase III trial by the EORTC Brain & RT Groups and NCIC Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 2-2.
- STUPP, R., MASON, W. P., VAN DEN BENT, M. J., WELLER, M., FISHER, B., TAPHOORN, M. J., BELANGER, K., BRANDES, A. A., MAROSI, C. & BOGDAHN, U. 2005. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352, 987-996.
- THOMAS, A. A., AREVALO-PEREZ, J., KALEY, T., LYO, J., PECK, K. K., SHI, W., ZHANG, Z. & YOUNG, R. J. 2015. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*, 125, 183-190.
- TONN JC, W. M., RUTKA JT, GROSSMAN SA 2006. Neuro-Oncology of CNS Tumors. *Book, Springer Verlag*.
- TOWNSEND, D. W. 2004. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore*, 33, 133-45.
- ULYTE, A., KATSAROS, V. K., LIOUTA, E., STRANJALIS, G., BOSKOS, C., PAPANIKOLAOU, N., USINSKIENE, J. & BISDAS, S. 2016. Prognostic value of preoperative dynamic contrast-enhanced MRI perfusion parameters for high-grade glioma patients. *Neuroradiology*, 58, 1197-1208.
- VALTONEN, S., TIMONEN, U. L., TOIVANEN, P., KALIMO, H., KIVIPELTO, L., HEISKANEN, O., UNSGAARD, G. & KUURNE, T. 1997. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery*, 41, 44-49.

- VERMA, A., KUMAR, I., VERMA, N., AGGARWAL, P. & OJHA, R. 2016. Magnetic resonance spectroscopy—revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA clinical*, 5, 170-178.
- WANG, Q., ZHANG, H., ZHANG, J., WU, C., ZHU, W., LI, F., CHEN, X. & XU, B. 2016. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *European radiology*, 26, 2670-2684.
- WARMUTH, C., GUNTHER, M. & ZIMMER, C. 2003. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 228, 523-532.
- WATANABE, T., NOBUSAWA, S., KLEIHUES, P. & OHGAKI, H. 2009. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol*, 174, 1149-53.
- WEILER, M., HARTMANN, C., WIEWRODT, D., HERRLINGER, U., GORLIA, T., BAHR, O., MEYERMANN, R., BAMBERG, M., TATAGIBA, M., VON DEIMLING, A., WELLER, M. & WICK, W. 2010. Chemoradiotherapy of newly diagnosed glioblastoma with intensified temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77, 670-6.
- WEISHAUPT, D., KÖCHLI, V. D. & MARINCEK, B. 2009. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- WERNICKE, A. G., SHERR, D. L., SCHWARTZ, T. H., PANNULLO, S. C., STIEG, P. E., BOOCKVAR, J. A., IVANIDZE, J., MOLITERNO, J. A., PARASHAR, B., TRICHTER, S., SABBAS, A. M. & NORI, D. 2010. Feasibility and safety of GliaSite brachytherapy in treatment of CNS tumors following neurosurgical resection. *J Cancer Res Ther*, 6, 65-74.
- WESTPHAL, M., HILT, D. C., BORTEY, E., DELAVAUULT, P., OLIVARES, R., WARNKE, P. C., WHITTLE, I. R., JÄÄSKELÄINEN, J. & RAM, Z. 2003. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncology*, 5, 79-88.
- YAN, H., PARSONS, D. W., JIN, G., MCLENDON, R., RASHEED, B. A., YUAN, W., KOS, I., BATINIC-HABERLE, I., JONES, S., RIGGINS, G. J., FRIEDMAN, H., FRIEDMAN, A., REARDON, D., HERNDON, J., KINZLER, K. W., VELCULESCU, V. E., VOGELSTEIN, B. & BIGNER, D. D. 2009. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, 360, 765-73.

- ZAHARCHUK, G. 2007. Theoretical basis of hemodynamic MR imaging techniques to measure cerebral blood volume, cerebral blood flow, and permeability. *American Journal of Neuroradiology*, 28, 1850-1858.
- ZHANG, L., MIN, Z., TANG, M., CHEN, S., LEI, X. & ZHANG, X. 2017. The utility of diffusion MRI with quantitative ADC measurements for differentiating high-grade from low-grade cerebral gliomas: evidence from a meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, 373, 9-15.
- ZHANG, N., ZHANG, L., QIU, B., MENG, L., WANG, X. & HOU, B. L. 2012. Correlation of volume transfer coefficient K_{trans} with histopathologic grades of gliomas. *J Magn Reson Imaging*, 36, 355-63.
- ZULCH, K. J. 1980. Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors. *Neuroradiology*, 19, 59-66.
- ZWICK, S., BRIX, G., TOFTS, P. S., STRECKER, R., KOPP-SCHNEIDER, A., LAUE, H., SEMMLER, W. & KIESSLING, F. 2010. Simulation-based comparison of two approaches frequently used for dynamic contrast-enhanced MRI. *European radiology*, 20, 432-442.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Sotirios Bisdas durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Sotirios Bisdas.

Die Bereitstellung der Daten erfolgte durch das Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie. Die Zusammentragung der Daten erfolgte durch die Doktorandin.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung im Institut für medizinische Biometrie in Tübingen, durch die Doktorandin in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Sotirios Bisdas.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Berlin, den

9 Danksagung

Zunächst möchte ich ganz herzlich meinem Doktorvater danken, Prof. Dr. Sotirios Bisdas, für die lange Betreuung bei dieser Arbeit, die Hilfe bei der Auswertung und vor allem für das mehrmalige mühevollte Korrekturlesen. Ohne ihn wäre diese Arbeit so nie zustande gekommen.

Ich danke den anderen Korrekturlesern- und Leserinnen, für alle Tipps, die investierte Zeit, die Mühe.

Und natürlich meinen Eltern, meinem Bruder, meinem Freund und meinen guten Freunden. Dafür, dass sie immer für mich da sind, mich durch das Studium und diese Arbeit begleitet und immer wieder motiviert haben.

Dankeschön!

10 Lebenslauf

Name	Lisa Austen
Geburtsdatum und -ort	16.10.1984 in Stuttgart
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	ledig

Schulischer Werdegang

Schulausbildung	1991-2004	Schulzeit
	30.06.2004	Abitur, Jörg Ratgeb Schule Neugereut (1,9)
Ausbildung	2006-2009	Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin, Olgahospital Stuttgart
	01.04.2009	Examen

Akademischer Werdegang

Studium	2009-2015	Humanmedizin Eberhard Karls Universität Tübingen
	23.03.2011	Physikum (3,0)
	10.04.2014	Zweite ärztliche Prüfung (2,0)
	12.06.2015	Dritte ärztliche Prüfung (1,0)
	01.07.2015	Approbation

Berufstätigkeit

seit 01.01.2016 Assistenzärztin Orthopädie/ Unfallchirurgie
Vivantes Humboldt Klinikum Berlin