

Aus der Abteilung für Neuroradiologie
am Institut für Klinische Radiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Brückmann

**Wertigkeit des apparenten Diffusionskoeffizienten und
der fraktionalen Anisotropie für die Differenzierung
diffuser und anaplastischer Astrozytome**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maximilian Peter Johannes Karl Brandt

aus Frankfurt am Main

2017

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatlerin: Prof. Dr. med. Jennifer Linn

Mitberichterstatlerin: Priv. Doz. Dr. Natalie Albert

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin:

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

05.10.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Einteilung der Malignitätsgrade bei den astrozytären Tumoren.....	2
1.1.1 Allgemeines zur Epidemiologie, Histopathologie und Bildmorphologie der verschiedenen Gliome astrozytären Ursprungs.....	2
1.1.2 WHO Grad I (Pilozytisches Astrozytom).....	2
1.1.3 WHO Grad II (Diffuses Astrozytom).....	3
1.1.4 WHO Grad III (Anaplastisches Astrozytom)	3
1.1.5 WHO Grad IV (Glioblastom)	4
1.2 Konventionelle MRT-Bildgebung bei astrozytären Tumoren	4
1.2.1 MRT Charakteristika diffuser bzw. anaplastischer Astrozytome.....	5
1.3 Diffusions-gewichtete MRT und Diffusions-Tensor Bildgebung	6
1.3.1 “Diffusion-Weighted-Imaging”	6
1.3.2 Anisotropie und Isotropie	6
1.3.3 b-Wert.....	7
1.3.4 Apparenter Diffusionskoeffizient	7
1.4 Diffusions Tensor Bildgebung.....	8
1.4.1 Fraktionale Anisotropie	8
1.5 Herausforderungen.....	8
1.6 Ziel dieser Dissertation	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Patientenkollektiv	10
2.2 MRT-Untersuchungen	11
2.3 Datenauswertung	12
2.3.1 Tumorgrading basierend auf konventioneller MRT-Bildgebung.....	12
2.3.2 Auswertung der DTI-Sequenzen	13
2.4 Statistische Auswertung.....	17
3 Ergebnisse	20
3.1 Histologische Ergebnisse	20
3.2 Kontrastmittelverhalten der diffusen und anaplastischen Astrozytome in der konventionellen MRT	21
3.3 Ergebnisse zwischen den diffusen und anaplastischen Astrozytomen in der diffusionsgestützten Bildgebung.....	23

3.3.1	Vergleich der ADC-Werte der diffusen und der anaplastischen Astrozytomen in verschiedenen korrespondierenden ROIs	24
3.3.2	Vergleich der FA-Werte der diffusen und der anaplastischen Astrozytomen in verschiedenen korrespondierenden ROIs	25
3.4	Diffusionsparameter der Kontrastmittel-aufnehmenden Gliomen im Vergleich zu den nicht Kontrastmittel-aufnehmenden Gliomen	26
3.5	Vergleich der Diffusionsparameter in verschiedenen ROIs innerhalb einer Gliomentität	29
3.5.1	Vergleich der ADC-Werte in verschiedenen ROIs innerhalb der diffusen Astrozytome	29
3.5.2	Vergleich der ADC-Werte in verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome	30
3.5.3	Vergleich der FA-Werte in verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome	31
3.5.4	Vergleich der FA-Werte in verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome	32
4	Diskussion	34
4.1	Demographische Daten	34
4.2	Relevanz der KM-Aufnahme für das Grading von Gliomen	35
4.3	Diffusionsgewichtete MRT in der Gliomdiagnostik	36
4.3.1	Pathophysiologische Eigenschaften von Gliomen und Auswirkungen auf den ADC und die FA in der Diffusionsbildgebung	36
4.3.2	ADC- und FA-Werte im soliden Tumoranteil von Low- und High-Grade Gliomen	37
4.3.3	Diffusionseigenschaften des tumorangrenzenden Gewebes bei Low- und High-Grade Gliomen	43
5	Limitationen	46
6	Zusammenfassung	48
7	Literaturverzeichnis	49
8	Abbildungsverzeichnis	56
9	Tabellenverzeichnis	58
10	Eidesstattliche Versicherung	60

Abkürzungsverzeichnis

AA:	Anaplastisches Astrozytom
Abb.:	Abbildung
ADC:	Apparenter Diffusionskoeffizient
CI:	Konfidenzintervall
cm:	Zentimeter
DA:	Diffuses Astrozytom
d.h.:	das heißt
DTI:	Diffusion-tensor imaging
DWI:	Diffusion-weighted imaging
FA:	Fraktionale Anisotropie
FLAIR:	Fluid-attenuated-inversion recovery
FOV:	Field of View
KM:	Kontrastmittel
mm:	Millimeter
MRT/MRI:	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanceimaging

Abkürzungsverzeichnis

ms:	Millisekunden
ROI:	Region of Interest
SA:	Standardabweichung
Sog.	Sogenannte
Tab.:	Tabelle
T1w:	T1-gewichtete Sequenz
T1 mit KM:	T1-gewichtet Sequenz mit Kontrastmittel
T2w:	T2-gewichtete Sequenz
u.a.:	unter anderem
vs:	versus
WHO:	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
ZNS:	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) nehmen deutschlandweit mit 1,7% einen geringen Teil aller malignen Neoplasien ein. Die Prävalenz liegt bei ca. 5-6 / 100000 Personen [1]. Bei den Hirntumoren wird zwischen primären und sekundären Tumoren (Metastasen) unterschieden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 2007 ihre vierte überarbeitete Klassifikation der verschiedenen Tumoren des ZNS veröffentlicht [2]. Die erste Einteilung etablierte sich bereits im Jahr 1979 und ist in ihren Grundzügen mit der heute verwendeten Einteilung in 4 Malignitätsgrade identisch [3]. Der Hauptunterschied zu damals besteht darin, dass neu entwickelte diagnostische Methoden, wie z.B. die Immunhistochemie und neue genetische Analysen, eine Vielzahl an eigenen Entitäten hervorgebracht haben und außerdem eine exaktere Differenzierung der verschiedenen Gehirntumoren erlauben. Außerdem wurde das Grading in der überarbeiteten Version um klinische Symptome, Befunde bildgebender Verfahren sowie Prognose und prädiktive Faktoren erweitert [2].

Im Jahr 2016 hat die WHO erneut eine überarbeitete Version ihrer Klassifikation der Tumoren des ZNS publiziert, die noch stärker die molekulargenetischen Charakteristika der Tumoren berücksichtigt [4].

Diese Arbeit wurde auf der Basis der 4. Auflage der WHO-Klassifikation erstellt, da die prospektive Datenerfassung zwischen 2008 und 2010 erfolgte. Demgemäß wurde die histologische Diagnosestellung anhand der damals gültigen WHO-Klassifikation durchgeführt und somit beziehen sich auch die Erläuterungen in Einleitung und Diskussion auf die 2007 bis 2015 gültige Version der WHO-Klassifikation.

Die 4 Malignitätsgrade, WHO Grad I - IV, unterscheiden sich in den Bereichen der Bildmorphologie und Histopathologie ebenso wie auf klinischer und therapeutischer Ebene sehr deutlich. Unter den vielen verschiedenen Entitäten der Gehirntumoren wird im Weiteren nur auf die Tumoren astrozytären Ursprungs eingegangen. Tabelle 1 zeigt die Einteilung der häufigsten Astrozytome, welche lediglich einen Anteil aller Gehirntumoren darstellt. Diese Tumoren sind eine Untergruppe der Tumoren von neuroepithelialeem Ursprung.

	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Low-Grade Gliom	Pilozytisches Astrozytom			
		Diffuses Astrozytom		
High-Grade Gliom			Anaplastisches Astrozytom	
				Glioblastom

Tab. 1: WHO Einteilung der Tumoren astrozytären Ursprungs.

1.1 Einteilung der Malignitätsgrade bei den astrozytären Tumoren

Wie bereits angedeutet stellen die astrozytären Tumoren in der WHO-Klassifikation eine Untergruppe der neuroepithelialen Tumoren dar. Zu den astrozytären Tumoren zählen das pilozytische Astrozytom (WHO Grad I), das diffuse Astrozytom (WHO Grad II), das anaplastische Astrozytom (WHO Grad III) und das Glioblastom (WHO Grad IV). Die histopathologische Einordnung zur Feststellung des Tumorgrades beruht auf Parametern wie Zell- und Kernmorphologie, Zelldichte, Endothelproliferation, Nachweis von Nekrosen und Mitoseraten. Grad I und II astrozytäre Tumoren werden auch als niedrigmaligne Gliome oder „Low-Grade“ Gliome bezeichnet, während die Grad III und IV Tumoren häufig als hochmaligne bzw. „High-Grade“ Gliome zusammengefasst werden. Je höher der Malignitätsgrad, desto schlechter ist die Prognose und umso kürzer ist das postoperative rezidiv-freie Intervall. Das Glioblastom (WHO Grad IV) ist mit einer Häufigkeit von 22,6% der häufigste maligne Gehirntumor mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 5% [5].

1.1.1 Allgemeines zur Epidemiologie, Histopathologie und Bildmorphologie der verschiedenen Gliome astrozytären Ursprungs

1.1.2 WHO Grad I (Pilozytisches Astrozytom)

Gehirntumoren, die dem Grad I zugeordnet werden, zeichnen sich durch eine niedrige Proliferationsrate mit geringer Wachstumstendenz aus. In diese Kategorie fällt das pilozytische Astrozytom, das vorwiegend im Kindesalter und bei Jugendlichen

vorkommt und eine geringe Entdifferenzierung aufweist. Von der WHO werden diese gut umschriebenen Tumoren von den diffus infiltrierenden astrozytären Tumoren des Erwachsenenalters klar getrennt. Die Klinik hängt, wie typischerweise bei Gehirntumoren, im Wesentlichen von deren Lokalisation ab. Zu den häufigen Symptomen gehören epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, zerebelläre Ataxie, Erbrechen sowie Hirnnervenausfälle. Bildmorphologisch imponieren diese Raumforderungen durch zystische Komponenten, mit teilweise soliden Anteilen und selten einem begleitendem perifokalem Ödem. Therapie der Wahl ist die operative Entfernung. Bei nicht vollständig reseziertem Tumor sind eine stereotaktisch-fraktionierte Strahlentherapie oder ein radiochirurgisches Verfahren möglich. Eine Tumorprogression zu einem höheren Malignitätsgrad ist im Falle des pilozytischen Astrozytoms sehr selten, Rezidive sind jedoch insbesondere bei subtotaler Resektion möglich.

1.1.3 WHO Grad II (Diffuses Astrozytom)

Astrogliale Tumoren dieser Art treten mit einer Häufigkeit von 25 -30% unter allen Gliomen auf. Sie zeichnen sich durch langsames Wachstum und ein hohes Maß an zellulärer Differenzierung aus. Der Hauptunterschied und vor allem der klinisch bedeutendste Unterschied zu den Grad I Gliomen ist die Tendenz zur sekundären malignen Entdifferenzierung. Betroffen sind überwiegend junge Erwachsene und Erwachsene mittleren Alters. Prinzipiell können diese Tumoren jedoch in jedem Alter auftreten [6]. Die Klinik ist wie bei den Grad I Tumoren abhängig von der Lokalisation des Tumors. Häufige Symptome sind neurologische Ausfälle und Erbrechen. Therapeutisch ist eine operative Entfernung bei resektablem Tumor anzustreben.

1.1.4 WHO Grad III (Anaplastisches Astrozytom)

Die Inzidenz dieser höhergradigen Astrozytome beträgt innerhalb der hirneigenen Tumoren 1,7 %. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer [7]. Diese Tumoren haben bereits eine erhöhte Proliferationstendenz, können de-novo auftreten und zeigen eine Tendenz zum Übergang in ein Glioblastom (WHO Grad IV). Die 5-Jahres Überlebensrate liegt bei ungefähr 50%. Zur Diagnosesicherung sind eine stereotaktische

Biopsie und als Standardtherapie eine Resektion und ggf. Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie indiziert. Eine Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion wird nach chirurgischer Sanierung empfohlen [1].

1.1.5 WHO Grad IV (Glioblastom)

Grad IV Gliome bzw. Glioblastome treten in einem mittleren Alter von 65 Jahren auf und sind damit Gliome, die bevorzugt in einem höheren Lebensalter vorkommen [8]. Sie können de novo entstehen oder als Rezidiv eines vorangegangenen Grad II oder Grad III Astrozytoms (sog. sekundäre Glioblastome). Diese Tumoren weisen mikroskopisch eine hohe Zellpolymorphie auf und zeigen bereits vereinzelt Gewebnekrosen sowie Gefäßproliferationen. Häufig treten diese Tumoren als sogenanntes Schmetterlingsgliom im Bereich beider Großhirnhemisphären oder im Corpus Callosum auf. In den meisten Fällen zeigt sich in der MRT-Diagnostik ein ausgeprägtes perifokales Ödem. Das mediane Überleben liegt bei ca. 14 Monaten [9]. Als Therapie kommt bei resektablem Befund die möglichst vollständige operative Resektion in Frage, gefolgt von einer Strahlentherapie mit ggf. adjuvanter Chemotherapie.

1.2 Konventionelle MRT-Bildgebung bei astrozytären Tumoren

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aufgrund der guten Darstellung der anatomischen Hirnstrukturen und der Möglichkeit verschiedener Kontraste (sog. „Wichtungen“) durch Anwendung unterschiedlicher MRT-Sequenzen die bildgebende Methode der Wahl zur Diagnostik bei Verdacht auf einen Hirntumor [10-12]. Das typische MRT-Sequenzprotokoll bei Verdacht auf Hirntumor umfasst dabei mindestens eine axiale Fluid-attenuated Inversion Recovery Sequenz (FLAIR), eine axiale T2-gewichtete Sequenz (T2w), eine axiale native T1-gewichtete Sequenz ohne Kontrastmittel (T1w ohne KM) sowie eine kontrastverstärkte T1-gewichtete Sequenz nach intravenöser Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (T1w mit KM) in drei Raumrichtungen (axial, coronar und sagittal) oder als 3D-Volumendatensatz mit multiplanaren Rekonstruktionen in den genannten drei Raumrichtungen [13].

Das Grading der astrozytären Tumoren erfolgt im Wesentlichen anhand folgender Kriterien: Tumorlokalisation (supra- infratentoriell), Tumorgroße, Ausmaß eines möglichen Umgebungsödems und Kontrastmittelverhalten in der Bildgebung sowie Alter des Patienten [14].

1.2.1 MRT Charakteristika diffuser bzw. anaplastischer Astrozytome

Die diffusen Astrozytome sind meist im Lobus frontalis, Lobus temporalis oder der Inselrinde lokalisiert. In der T1w Sequenz zeigen sie ein relativ hypointenses Signal, während sie sich in T2w- und FLAIR-Sequenzen weitgehend homogen hyperintens darstellen. Ein perifokales Ödem fehlt in der überwiegenden Anzahl der Fälle. Das betroffene Hirnparenchym wird meist lokal verdrängt ohne Zeichen einer Nekrose oder ausgeprägten Destruktion des umliegenden Gewebes.

Anaplastische Astrozytome (WHO Grad III) sind in T2w Sequenzen ebenfalls relativ hyperintens und in T1w hypointens, haben jedoch insgesamt häufig ein etwas irreguläreres Signalverhalten als die diffusen Astrozytome. Sie weisen meist ein perifokales Ödem auf. Dieses muss jedoch nicht zwingend vorkommen.

Ob ein Tumor eine KM-Aufnahme zeigt oder nicht, wird in der Routinediagnostik als wesentliches Unterscheidungskriterium zwischen Grad II und Grad III Astrozytomen herangezogen. Es ist beschrieben, dass bis zu 20% der Grad II Astrozytome KM aufnehmen, wohingegen bis zu einem Drittel der nicht kontrastaufnehmenden Astrozytome High-Grade Gliome sind [15]. Aufgrund dieser überlappenden Eigenschaften der Gliome ist der Stellenwert der konventionellen MRT hinsichtlich der Differenzierung zwischen diffusen und anaplastischen Gliomen begrenzt. Daher ist eine histologische Diagnosesicherung zum jetzigen Zeitpunkt unumgänglich, da sich die Therapie nach dem korrekten Grading richtet. Zusätzlich zum Kontrastmittelverhalten kann die Größe der Infiltrationszone und die Schärfe der Begrenzung des Kontrastmittelareals zur Unterscheidung zwischen diffusen und anaplastischen Astrozytomen herangezogen werden. Eine Summation aller drei Faktoren erhöht die diagnostische Genauigkeit [15], erlaubt jedoch immer noch keine sichere Differenzierung. Sind nekrotisch imponierende Areale innerhalb eines solchen Tumors

nachweisbar, müssen diese als suspekt im Hinblick auf eine höhergradige Entdifferenzierung, d.h. auf ein Glioblastom gedeutet werden [14].

1.3 Diffusions-gewichtete MRT und Diffusions-Tensor Bildgebung

In den letzten Jahren wurde das MRT-Sequenzspektrum deutlich weiterentwickelt und um Verfahren ergänzt, die über die „konventionellen“ MRT-Sequenzen hinausgehende Zusatzinformationen z.B. zur Gewebedurchblutung (MRT-Perfusion) oder zur Gewebeintegrität liefern können (diffusions-gewichtete MRT) [16-19].

1.3.1 “Diffusion-Weighted-Imaging”

Die sog. diffusions-gewichtete MRT („diffusion-weighted imaging“, DWI) und die darauf aufbauende Diffusions-Tensor-Bildgebung („diffusion tensor imaging“, DTI) nutzen das Prinzip der Diffusion, d.h. der Eigenbewegung der Moleküle im Gewebe, der sogenannten Brown’schen Molekularbewegung [20]. Über das elektromagnetische Feld des MRT werden Diffusionsgradienten erzeugt, welche die Wassermoleküle je nach Diffusionszustand in eine Dephasierung und Rephasierung bringen. Die Signale der Rephasierung können wiederum gemessen werden und geben den Diffusionszustand des Gewebes an. Als Messgröße kann hierfür der apparente Diffusionskoeffizient (ADC) bestimmt werden.

1.3.2 Anisotropie und Isotropie

Bei der oben genannten Brown’schen Molekularbewegung geht man davon aus, dass die Bewegung eines Moleküls in einem Medium ohne Polarität und freier Diffusion isotrop verläuft, d.h. keine geordnete Richtung aufweist (=isotrope Diffusion). Sind nun Konzentrationsunterschiede vorhanden oder ist die Diffusion durch andere molekulare Bestandteile wie Membranen von Axonen oder anderen Zellstrukturen beeinflusst, spricht man von einer gerichteten Molekülbewegung (=anisotrope Diffusion).

1.3.3 b-Wert

Der b-Wert ist der Diffusionsgewichtungsfaktor einer DWI-Sequenz und bezeichnet die Empfindlichkeit der Messung auf Diffusion. Er hat die Einheit s/mm^2 und kann eine Größe von $0 \text{ s}/\text{mm}^2$ bis $3000 \text{ s}/\text{mm}^2$ einnehmen, wobei „s“ das Zeitintervall zwischen den beiden Gradientenimpulsen definiert. Je höher der b-Wert ist, desto stärker sind die Diffusionswichtung und damit der dargestellte Kontrast zwischen den Geweben mit unterschiedlicher Beweglichkeit. Liegt der b-Wert bei $0 \text{ s}/\text{mm}^2$, dann liegt keine Diffusionsgewichtung vor und das Bild entspricht einer „normalen“ T2-gewichteten Sequenz. B-Werte von $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ oder mehr haben eine starke Diffusionswichtung. In der klinischen Routine werden meist b-Werte bis $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ verwendet [21, 22].

1.3.4 Apparenter Diffusionskoeffizient

Der ADC ist eine quantitative Messgröße für die Beweglichkeit der Moleküle im Gewebe. Die Bestimmung des ADC-Wertes erfolgt mit der diffusionsgewichteten Sequenz, bei der nur eine Gradientenrichtung und damit auch nur eine Raumrichtung berechnet werden kann [23]. Aufgrund des hohen Wasseranteils im Extrazellulärraum, handelt es sich bei der Bestimmung des ADC-Wertes hauptsächlich um Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen. Durch Hinzufügen von zwei Gradientenimpulsen (Dephasierung und Rephasierung) zum normalen Magnetfeld einer MRT kommt es zu einer bremsenden und einer beschleunigenden Wirkung der Wassermoleküle. Bleiben die Moleküle an gleicher Stelle, kann das vollständige Signal der Rephasierung der Wasserstoffkerne gemessen werden. Verändert sich jedoch durch die Brown'sche Molekularbewegung der Ort der Moleküle, kommt es zu einem Signalverlust. Dies wird als so genannter ADC-Wert gemessen und nimmt die Einheit „ mm^2/s “ an. In der endgültigen Bildgebung wirkt so ein Areal mit freier Diffusion hyperintens, während eine eingeschränkte Diffusion als hypointenses Areal zu erkennen ist. Der Wert ist zusätzlich noch abhängig von der Gradientendauer und der Gradientenstärke [24]. Im Gewebe ohne Zellstruktur ist der gemessene ADC-Wert in allen Richtungen gleich und damit ist die Diffusion isotrop. Liegen jedoch Zellstrukturen wie z.B. Zellmembranen vor, die eine Diffusion in überwiegend nur eine Richtung zulassen, so spricht man von einer anisotropen Diffusion [25].

1.4 Diffusions Tensor Bildgebung

Während mit der diffusions-gewichteten Sequenz nur eine Diffusionsrichtung bestimmt werden kann [23], ist zur Bestimmung der Molekülbewegung in anisotropem Gewebe ein Diffusionstensor notwendig. Stellt man sich die Diffusion ähnlich in einem Ellipsoid vor, so gibt es in diesem Ellipsoid drei Vektoren mit unterschiedlicher Länge. Alle drei gemessenen Vektoren beeinflussen die Diffusionsrichtung, wobei der Hauptvektor die Diffusionsrichtung am stärksten beeinflusst und die Hauptrichtung vorgibt.

1.4.1 Fraktionale Anisotropie

Die fraktionale Anisotropie (FA) ist eine quantitative Messgröße für den Grad der Bewegungsrichtung von Molekülen in anisotroper Materie. Hierfür ist eine Diffusions Tensor Bildgebung notwendig, in der ein Tensor, ein in alle 3 räumlichen Richtungen ausgelegtes Gradientenfeld (3x3 Matrix), für jedes Voxel (Bildpunkt im MRT) erstellt wird. Wie bereits kurz dargestellt, kann mit diesem Tensor das Diffusionsverhalten der Moleküle in mehrere Raumrichtungen differenziert werden [23]. Jeder Tensor hat bestimmte Eigenwerte und die FA gibt an, wie stark sich die Eigenwerte zueinander verhalten und ob sich damit die Diffusionsrichtung aufgrund unterschiedlich starker Hauptvektoren ändert. Dieser Parameter gibt Hinweise auf einen Integritätsverlust der weißen Substanz wieder, da dort die Faserverläufe z.B. durch einen Tumor nicht mehr intakt sind und die Isotropie der Moleküle zunimmt.

1.5 Herausforderungen

Trotz stetiger Verbesserungen auf technischer Ebene und Entwicklung neuer funktioneller Parameter bleibt die korrekte prätherapeutische Diagnosestellung eine Herausforderung der klinischen neuroradiologischen Bildgebung. In der Literatur wird aufgrund des heterogenen Bildes von Grad II und Grad III Gliomen ein korrektes Grading mittels MRT zwischen 55,1% - 83,3 % angegeben [26-30]. Diffuse Astrozytome Grad II können beispielsweise bereits Vorstufen eines Grad III Glioms enthalten, welche sich bildmorphologisch noch nicht darstellen. Goldstandard zur Diagnosesicherung ist daher die histologische Diagnosestellung nach stereotaktischer

Biopsie oder Tumorresektion, welche sowohl einen diagnostischen als auch therapeutischen Ansatz in einem darstellt. Das Problem der Biopsie ist jedoch, dass zum einen nur kleine Proben entnommen werden können und zum anderen dadurch Tumoreale mit einem höheren Malignitätsgrad nicht miterfasst werden. Da Gliome typischerweise von ihren Zellstrukturen heterogen sind und verschiedene Tumorgade in einem Tumor vereint sein können, ist nicht auszuschließen, dass das bioptisch gesicherte Material in manchen Fällen nicht den höchsten Malignitätsgrad repräsentiert [31].

Eine weitere Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der präoperativen Bildgebung im Hinblick auf die nicht invasive Differenzierung diffuser und anaplastischer Astrozytome wäre daher sehr wünschenswert. Die Auswertung der verwendeten Methoden sollte dabei idealerweise schnell und unmittelbar am Gerät ohne aufwändige Software möglich sein.

1.6 Ziel dieser Dissertation

Ziel dieser Arbeit war es daher zu untersuchen, ob die Diffusions-Tensor-Bildgebung mit den Parametern ADC- und FA-Wert Zusatzinformationen liefert, die im klinischen Alltag unter Routinebedingungen zur Differenzierung zwischen diffusen und anaplastischen Astrozytomen herangezogen werden könnten.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde prospektiv im Rahmen eines Teilprojekts des Zentralprojekts 4 (ZP4) des Deutschen Gliom Netzwerkes durchgeführt. Die MRT-Untersuchungen wurden im Zeitraum von Juli 2008 bis August 2010 am Klinikum Großhadern in der Abteilung für Neuroradiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung und wurden über den Inhalt und Ablauf der Studie aufgeklärt. Die Studie wurde von der regionalen Ethikkommission genehmigt. Primär wurden insgesamt 35 konsekutive Patienten mit dem Verdacht auf ein supratentorielles Low-Grade Gliom Grad II oder High-Grade Gliom Grad III in die Studie eingeschlossen und nach einem standardisierten MRT-Protokoll (s.u.) untersucht.

Ausschlusskriterien waren Alter < 18 Jahre, ein infratentorieller Tumor, bilaterales Tumorwachstum, Tumorrezidiv oder Vorliegen einer Kontraindikation für die Durchführung einer MRT (z.B. Klaustrophobie, Schwangerschaft, Prothesenmaterial aus Metall, ein implantierter Herzschrittmacher oder ein Cochlea-Implantat).

Die histologische Diagnosestellung und Graduierung erfolgte entweder nach stereotaktischer Biopsie (5 von 35 Patienten; 14,3 %) oder nach offener operativer Tumorentfernung (30 von 35 Patienten, 85,7 %). In die Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen histologisch entweder ein diffuses Astrozytom WHO Grad II oder ein anaplastisches Astrozytom WHO Grad III vorlag. 21 Männer (60%) in einem medianen Alter von 45 Jahren (Altersspanne: 22 -70 Jahre) und 14 Frauen (40%) in einem medianen Alter von 46 Jahren (Altersspanne: 24 – 74 Jahre) erfüllten alle genannten Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in die weitere Datenanalyse einbezogen (Abb. 1).

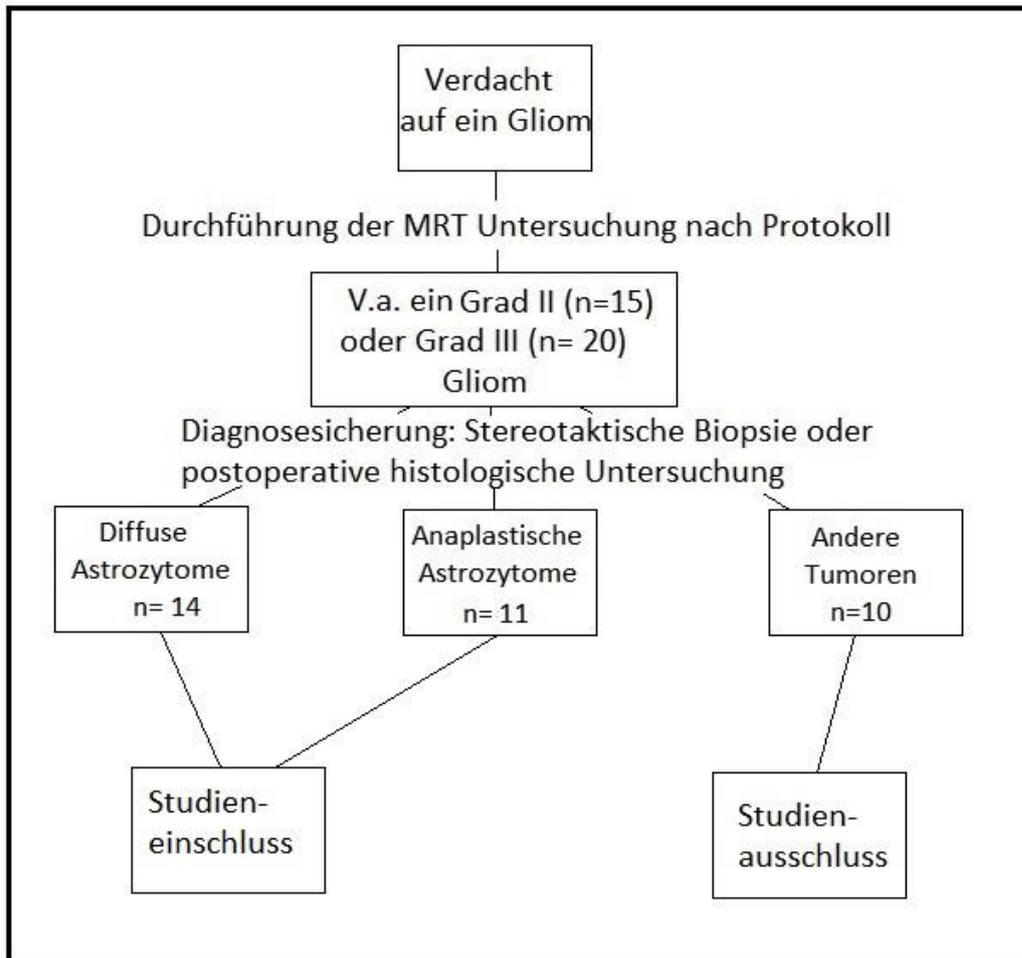


Abb. 1: Flussdiagramm des Einschlussverfahrens der Patienten.

2.2 MRT-Untersuchungen

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 3 Tesla MRT Scanner (Signa HDx M5, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) mit einer 8-Kanal Kopfspule nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll durchgeführt. Dieses umfasste folgende Sequenzen: (1) eine axiale T1-w Sequenz ohne KM, (2) eine axiale single-shot echo-planar Diffusions-Tensor Imaging Sequenz (DTI), (3) eine FLAIR-Sequenz, (4) eine axiale T2-/Protonendichte- gewichtete Doppelecho-Sequenz (PD/T2w) und (5) eine dreidimensionale T1-w Fast-spoiled-gradient-echo Sequenz mit KM. Die Sequenzparameter im Einzelnen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Als Kontrastmittel wurde Multihance der Firma Bracco Diagnostics Inc. (Princeton, New Jersey, USA) in einer Dosis von 0,2 mmol/kgKG mit einer

Injektionsgeschwindigkeit von 5 ml/s verwendet. Die Gesamtuntersuchung dauerte pro Patient ca. 45 Minuten.

	T1w	T1w mit KM 3D FSPGR	DTI	FLAIR w	PD/ T2 FSE
TE (ms)	3,1	3,1	98,9(87,1)	123,6(122,4)	133,8-17,8
TI (ms)	500	500	/	2250	/
TR (ms)	7,1 (6,9)	7,1	9500	8502	4220(3860)
Schichtdicke (mm)	1,2	1,2	3	5	4
Spacing (mm)	-0,6	-0,6	/	0,5	0,8
FOV (cm)	23x18	24x19	23x23	22x22	/
Matrix (Voxel)	256x256	256x256	128x128	320x320	256x256
Flip Angle (°)	15	15	90	15	90
Anzahl Schichten (n)	248	248	224	23	56

Tab. 2: Sequenzparameter der einzelnen MRT Sequenzen. TE: Echo Time; TI: Inversion Time; TR: Repetition time; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; FOV: Field of View, Flip Angle: Anregungswinkel, T1w: T1 gewichtete Sequenz, T1w mit KM 3D FSPGR: Fast Spoiled Gradient Recalled Acquisition in the Steady State, TRA PD T2 FSE: Transversale Protonen Dichte T2 Fast-Spin-Echo, DTI: Diffusion-Tensor-Imaging.

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Tumorgrading basierend auf konventioneller MRT-Bildgebung

Im ersten Schritt erfolgte eine Einschätzung des histologischen Grades anhand der „konventionellen“ MRT-Sequenzen (T1w, T1 w mit KM, T2w mit KM, FLAIR, Abb. 2). Diese wurde von zwei erfahrenen Neuroradiologen im Konsensus ohne Kenntnis des endgültigen histopathologischen Ergebnisses durchgeführt. Dabei wurden Tumoren, die keine KM-Aufnahme zeigten, als diffuse Astrozytome WHO Grad II eingestuft, während Tumore mit Kontrastmittelanteil als anaplastische Astrozytome WHO Grad III gewertet wurden (Abb. 2).

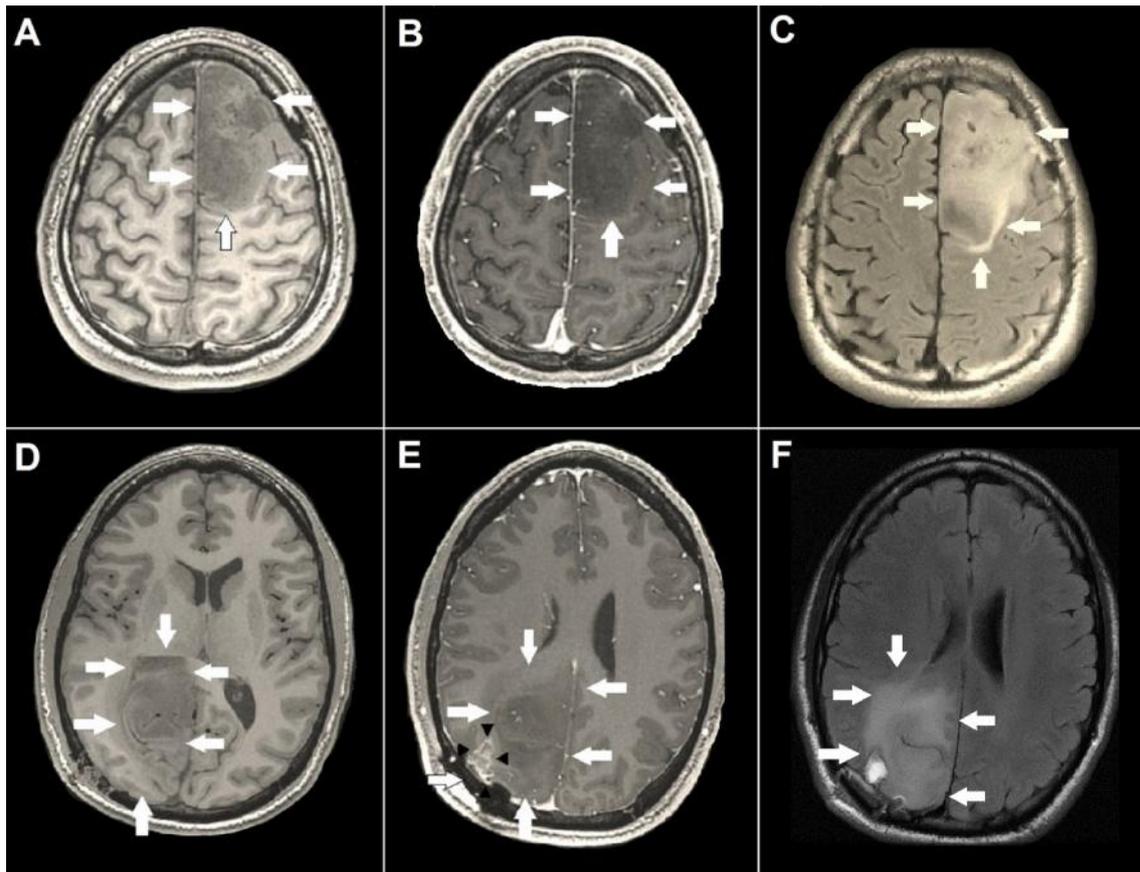


Abb. 2: Typische MRT-Befunde bei diffusen und anaplastischen Astrozytomen. A - C: 22-jähriger Patient mit einem MR-tomographisch typischen diffusen Astrozytom Grad II ohne KM-Aufnahme (**Pfeile in A-C**).. **D-F**: 29-jährige Patientin mit einem klassischen anaplastischen Astrozytom Grad III (**Pfeile in D-F**) mit KM-aufnehmenden Anteilen (**Pfeilspitzen in E**). **A, D**: T1w, **B, E**: T1w mit KM; **C,F**: FLAIR-Sequenz.

2.3.2 Auswertung der DTI-Sequenzen

Die Analyse der DTI-Datensätze wurde an einer Standardworkstation (AW 4.2, GE Healthcare, Buc, Frankreich) mit der kommerziell verfügbaren FuncTool© Software (Release AW 4.3_07, GE Healthcare, Buc, France) durchgeführt. Es erfolgte zunächst eine automatisierte Bewegungskorrektur. Im Anschluss wurde eine Mittelung der sechs Diffusionsrichtungen der Basisbilder sog. DTI Trace-Bilder generiert. Daraus wurden im nächsten Schritt für jedes Voxel ADC- und FA-Werte berechnet, die dann graphisch als farbkodierte Karten dargestellt wurden (Abb. 3, Abb. 5).

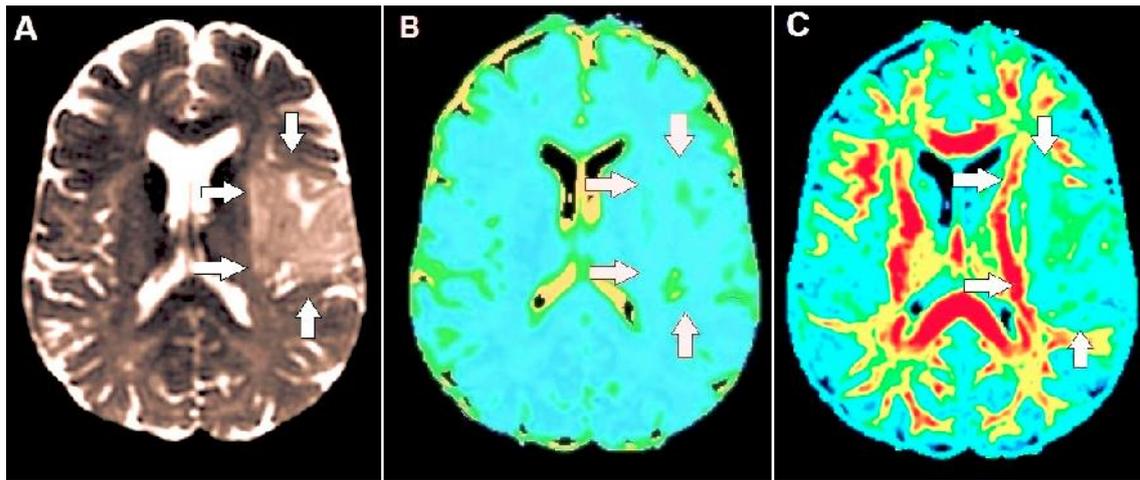


Abb. 3: Diffusions-Tensor-Parameterkarten einer Patientin mit einem diffusen Astrozytom. 66-jährige Patientin mit einem diffusen Astrozytom. **A:** DTI Bild bei einem b -Wert von 0 s/mm^2 . **B:** ADC-Map. **C:** FA-Map. Die **Pfeile** markieren in allen drei Abbildungen die Tumorgrenzen.

Im nächsten Schritt sollten daraus die mittleren numerischen ADC- und FA-Werte in verschiedenen Regionen des Tumors und des umgebenden Hirngewebes ermittelt werden. Dazu wurden manuell zunächst vier runde bis ovale sog. Regions of Interest (ROIs) mit einer medianen Größe von 27 mm^2 (Spanne: $13 - 40 \text{ mm}^2$) in folgenden Regionen der DTI-Sequenz platziert:

- ROI 1 = nicht kontrastmittel-aufnehmendes Tumorgewebe
- ROI 2 = unmittelbar an den Tumor angrenzendes Marklager
- ROI 3 = nicht signalalteriertes, ipsilaterales Marklager
- ROI 4 = ipsilateraler, nicht signalalterierter Kortex (Tab. 3, Abb. 4).

Um die Positionierung der ROIs möglichst exakt durchführen zu können, wurden aufgrund der besseren anatomischen Auflösung zusätzlich die Bildinformationen aus den Sequenzen der konventionellen Bildgebung (T1w, T1w mit KM, T2w mit KM, FLAIR) herangezogen. Sofern der Tumor kontrastmittelaufnehmende Anteile aufwies, wurde insbesondere darauf geachtet, dass diese *nicht* von der ROI 1 erfasst wurden.

Im nächsten Schritt wurden diese vier in der kranken Hemisphäre lokalisierten ROIs entlang einer durch den Interhemisphärenspalt verlaufenden Achse auf die gesunde erscheinende kontralaterale Hemisphäre gespiegelt. So erhielt man die ROIs 5 bis 8. Für die Positionierung der ROIs wurde primär die Schicht mit der größten axialen Tumorausdehnung verwendet (ROIs 1a, 2a,...7a, 8a). Zusätzlich wurden die gleichen ROIs dann in den beiden jeweils kranial bzw. kaudal angrenzenden Schichten gesetzt

(ROI 1b und c, ..., ROI 8b und c). Wenn eine ROI durch die Spiegelung oder durch die Übertragung in die angrenzende Schicht in einem nicht verwertbaren Bildausschnitt zu liegen kam (z.B. Liquorraum, außerhalb der Schädelkalotte), wurde die Lage der betroffenen ROIs manuell korrigiert und in das korrespondierende Areal im Gehirnparenchym versetzt, um eine sinnvolle Auswertung zu ermöglichen. Von einem Facharzt für Neuroradiologie wurde die korrekte Lage der ROIs überprüft.

Die Software liefert automatisch die gemittelten ADC- und FA-Werte aus allen Voxel der definierten ROIs. Pro Datensatz wurden die Diffusionsindizes somit in 24 ROIs bestimmt. Die in den korrespondierenden ROIs der drei benachbarten Schichten gemessenen ADC- bzw. FA-Werte wurden im Anschluss gemittelt und die zugehörigen Standardabweichungen (SA) und Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Abbildung 5 zeigt eine ADC-Map mit allen 8 positionierten ROIs einer Schichtebene (Abb. 5).

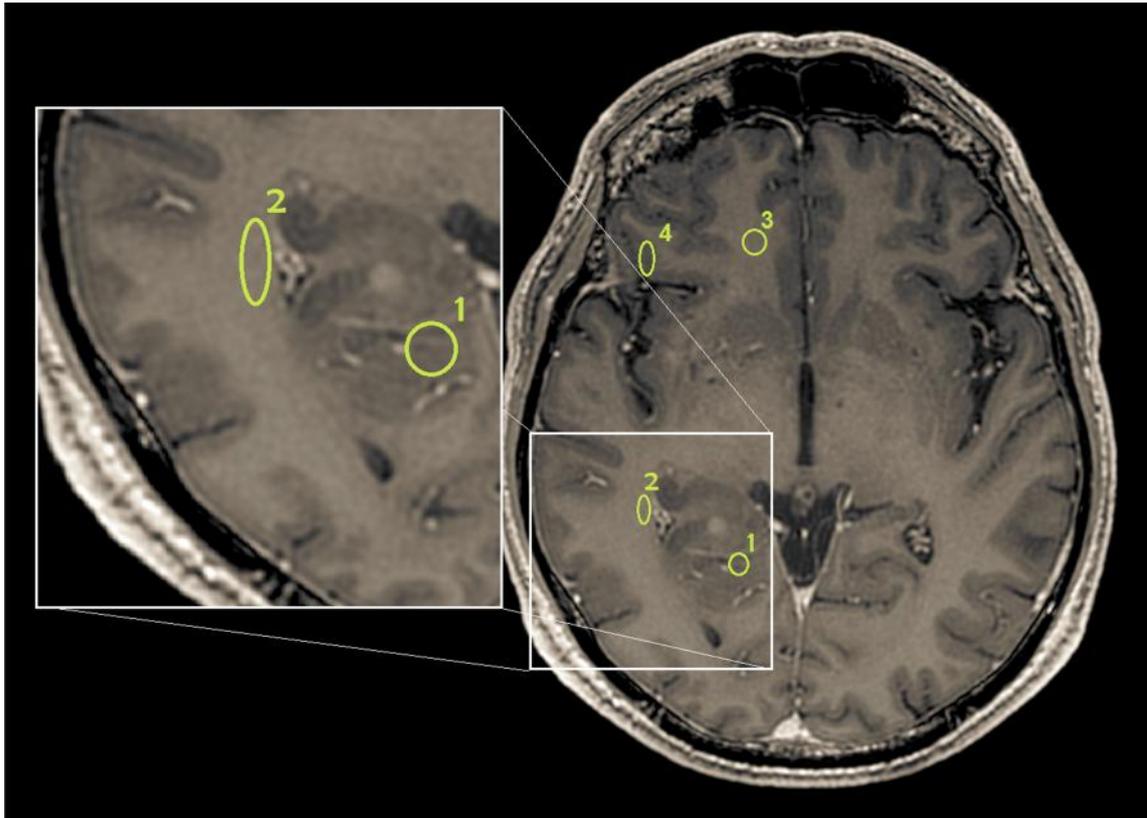


Abb. 4: Graphische Darstellung der Positionierung der ersten vier ROIs. Die ersten 4 ROI Positionen eines 60-jährigen Patient mit einem anaplastischen Astrozytom Grad III mit KM-Aufnahme, das in der rechten Hemisphäre lokalisiert ist. Die 4 ROI Positionen sind: **ROI 1:** nicht-contrastmittelaufnehmender Tumor, **ROI 2:** am Tumor angrenzendes Marklager, **ROI 3:** nicht signalalteredes Marklager der tumorinfiltrierten Hemisphäre, **ROI 4:** Kortex. Die Vergrößerung zeigt die genaue Lokalisation der ROI 1 und ROI 2. Abgebildet ist eine kontrastverstärkte T1w Sequenz. Die ROIs wurden im Rahmen der Auswertung auf den DTI-Bildern gesetzt, wobei die Bildinformationen aus den anderen Sequenzen jedoch mitberücksichtigt wurde (v.a. FLAIR und T1wKM-Sequenz), auch um zu vermeiden, dass eine ROI in ein kontrastmittelaufnehmendes Areal gesetzt wurde.

ROI (Fläche Ø = 25 mm ²)	Lokalisation
ROI 1 (a bis c)	Nicht KM -aufnehmender Tumoranteil
ROI 2 (a bis c)	Unmittelbar an Tumor angrenzendes Marklager
ROI 3 (a bis c)	Nicht signalalteredes, distantes ipsilaterales Marklager
ROI 4 (a bis c)	Kortex
ROI 5 (a bis c)	Gespiegelte ROI 1
ROI 6 (a bis c)	Gespiegelte ROI 2
ROI 7 (a bis c)	Gespiegelte ROI 3
ROI 8 (a bis c)	Gespiegelte ROI 4

Tab. 3: Lage aller platzierten ROIs. ROI: Region of Interest

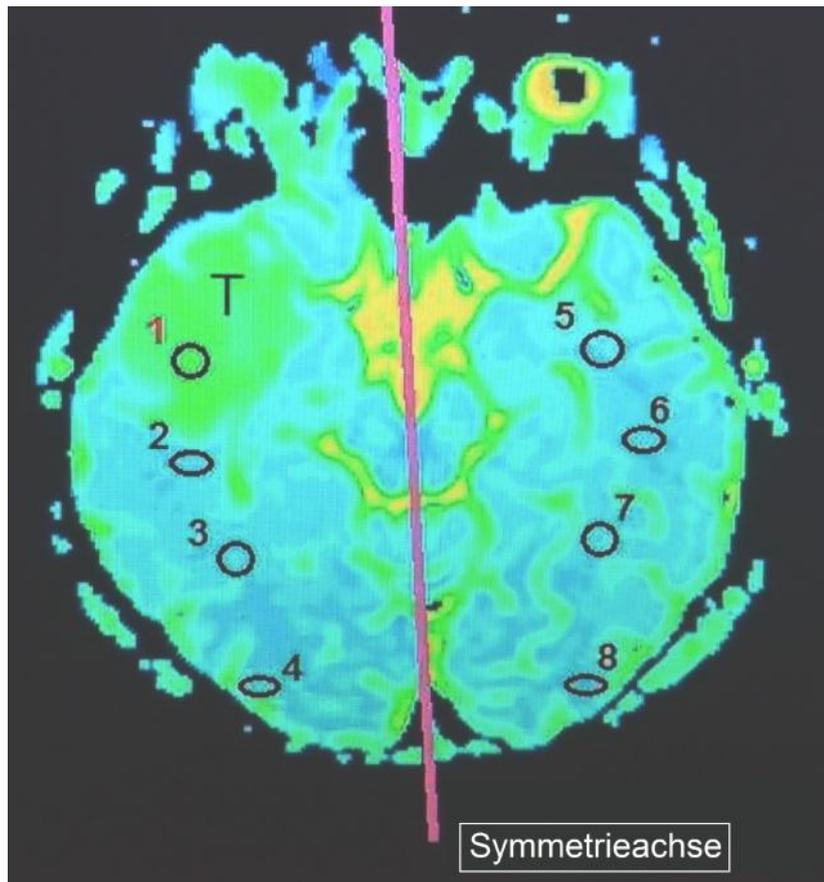


Abb. 5: ADC-MAP mit allen 8 ROIs einer Schichtebene. Nicht-Kontrastmittel aufnehmendes, diffuses Astrozytom Grad II bei einer 69-jährigen Patientin in der rechten Hemisphäre. Die Abbildung zeigt die ADC-Parameterkarte auf Höhe der maximalen Tumorausdehnung im axialen Schnitt (T = Tumor, hier grün farbkodiert dargestellt). Die Positionierung der ROIs 1- 4 im Tumor bzw. der ipsilateralen Hemisphäre, sowie die Lage der 4 an der Symmetrieachse durch den Interhemisphärenspalt gespiegelten ROIs (ROI 5- 8) auf der kontralateralen Seite sind erkennbar.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen GraphPad Software, Inc. (Version 5.03, CA, USA) und SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 23, Armonk, NY 2015). Für jede ROI wurde der Mittelwert (Bsp.: $(8a + 8b + 8c)/3$) herangezogen.

Zunächst wurden die mittleren ADC- und FA-Werte der ROIs 1-3 aller diffusen Astrozytome mit den mittleren ADC- und FA-Werten der jeweils korrespondierenden ROIs 1-3 aller anaplastischen Astrozytome verglichen.

Im nächsten Schritt wurden nur die KM-aufnehmenden Tumoren beider Entitäten berücksichtigt und deren mittlere ADC- und FA Werte in den ROIs 1 und 2 verglichen.

Im Anschluss wurde analysiert, ob sich die KM-aufnehmenden Tumoren unabhängig von der histologischen Entität (also diffuse und anaplastische KM-aufnehmende Astrozytome) von den nicht-KM-aufnehmenden diffusen und anaplastischen Astrozytome hinsichtlich ihrer mittleren ADC- und/oder FA-Werte in den ROIs 1 oder 2 unterscheiden.

Im letzten Schritt wurden jeweils die mittleren ADC- und FA-Werte zwischen den folgenden ROIs *innerhalb* einer Tumorentität gegeneinander verglichen (siehe auch Tab. 4):

- ROI 1 vs. ROI 2, ROI 3 und ROI 5
- ROI 2 vs. ROI 3 und ROI 6
- ROI 3 vs. ROI 7
- ROI 4 vs. ROI 8

Zur Überprüfung einer Normalverteilung der Werte in den verschiedenen ROIs wurde der Test nach Kolmogoroff und Smirnow durchgeföhrt. Bei Vorhandensein einer Normalverteilung erfolgte die Berechnung der statistischen Signifikanz zwischen den zu untersuchenden Gruppen mittels eines unabhängigen t-Tests. Bei der Auswertung zwischen den ROIs der diffusen und anaplastischen Astrozytome wurde eine ungepaarte Analyse durchgeföhrt. Bei der Auswertung innerhalb nur einer Tumorentität erfolgte die Analyse gepaart. War keine Normalverteilung vorhanden (nicht-parametrisch), wurden die Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $\leq 0,05$ angenommen (Signifikanzlevel $=5\%$).

Mittelwerte der ADC und FA-Werte innerhalb der diffusen und anaplastischen Astrozytome ROI	ROI Position
1 vs. 2	Nicht KM aufnehmender Tumoranteil vs. Am Tumor angrenzendes Marklager
1 vs. 3	Nicht KM aufnehmender Tumoranteil vs. Nicht signalaltered, distantes ipsilaterales Marklager
1 vs. 5	Nicht KM aufnehmender Tumoranteil vs. Gespiegelte ROI 1
2 vs. 3	Am Tumor angrenzendes Marklager vs. Nicht signalaltered, distantes ipsilaterales Marklager
2 vs. 6	Am Tumor angrenzendes Marklager vs. Gespiegelte ROI 2
3 vs. 7	Nicht signalaltered, distantes ipsilaterales Marklager vs. Gespiegelte ROI 3
4 vs. 8	Kortex vs. Gespiegelte ROI 4

Tab. 4: Auswertungsschema der ROIs und deren intrakranielle Position. Dargestellt sind alle ROIs die gegeneinander verglichen und ausgewertet wurden, wie auch eine Beschreibung der intrakraniellen Position.

ROI: Region of Interest; vs: versus; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient; FA: Fraktionale Anisotropie.

3 Ergebnisse

3.1 Histologische Ergebnisse

Nach histologischer Diagnosesicherung lag in 14 von 35 Fällen (40%) ein diffuses Astrozytom vor (WHO Grad II, mittleres Patientenalter: 43,2 Jahre \pm 14,7 Jahre) und in 11 Fällen (31%) ein anaplastisches Astrozytom (WHO Grad III, mittleres Patientenalter: 45,6 Jahre \pm 15,6 Jahren). Fünf der Patienten mit einem diffusen Astrozytomen waren weiblich (36%) und neun Patienten (64%) männlich. Bei den anaplastischen Astrozytomen waren es vier weibliche (36%) und sieben männliche Patienten (64%) (Abb. 6). In 10 Fällen ergab die Histologie andere Diagnosen (Details s. Tab. 5). Diese Fälle wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

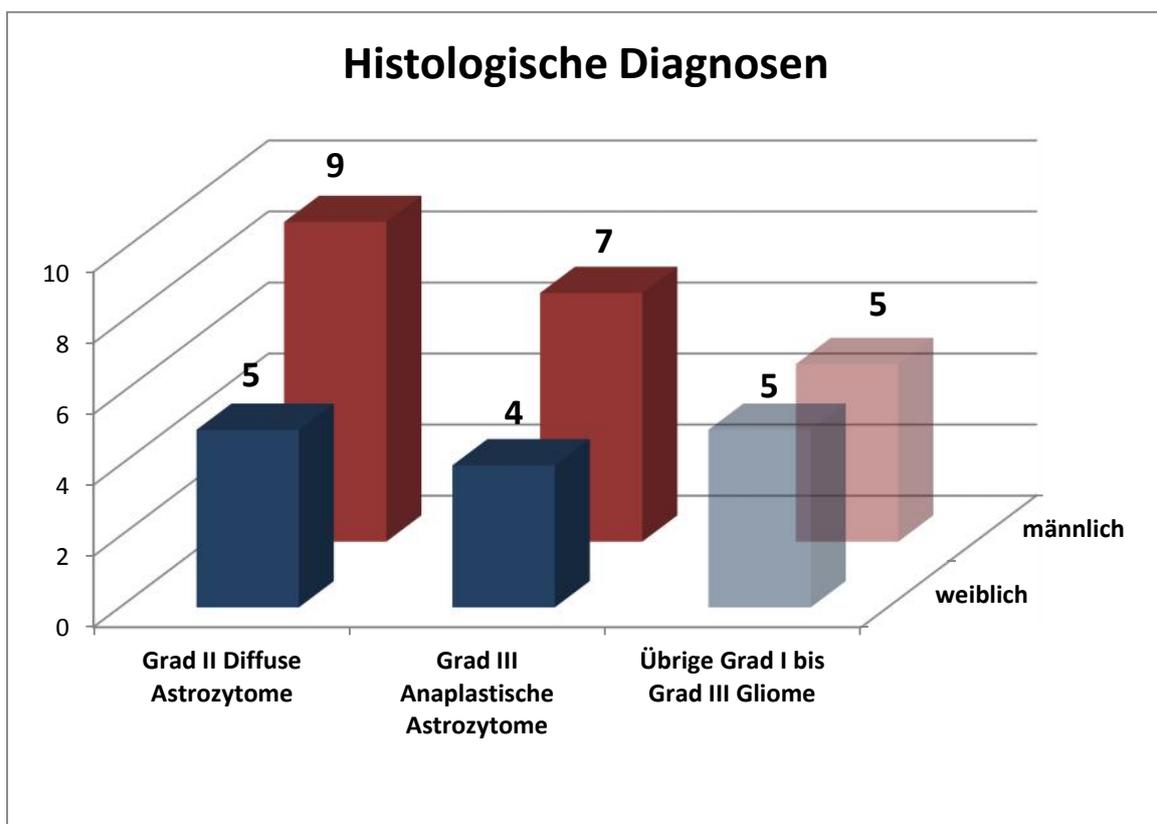


Abb. 6: Ergebnis der histologischen Diagnose und Geschlechterverteilung. In 14 Fällen handelte es sich um diffuse Astrozytome (9 männliche Patienten, 5 weibliche, linke Balken), in 11 Fällen fanden sich anaplastische Astrozytome (7 männliche Patienten, 4 weibliche, mittlere Balken). In 10 Fällen (5 Frauen, 5 Männer) ergab die Histologie andere Tumorentitäten (rechte Balken, Tab. 5)

Histologie	Fallzahl (Prozent)	WHO Grad
Gangliogliom	n=1 (3%)	I
Pilozytisches Astrozytom	n=2 (6%)	I
Oligodendrogliom	n=1 (3%)	II
Oligoastrozytom	n=3 (8,5%)	II
Diffuses Astrozytom	n=14 (40%)	II
Anaplastisches Oligoastrozytom	n=3 (8,5 %)	III
Anaplastisches Astrozytom	n=11 (31%)	III
Gesamtzahl der Fälle	n=35 (100%)	

Tab. 5: Histologie aller Gewebeproben und verschiedene histologische Subtypen.

3.2 Kontrastmittelverhalten der diffusen und anaplastischen Astrozytome in der konventionellen MRT

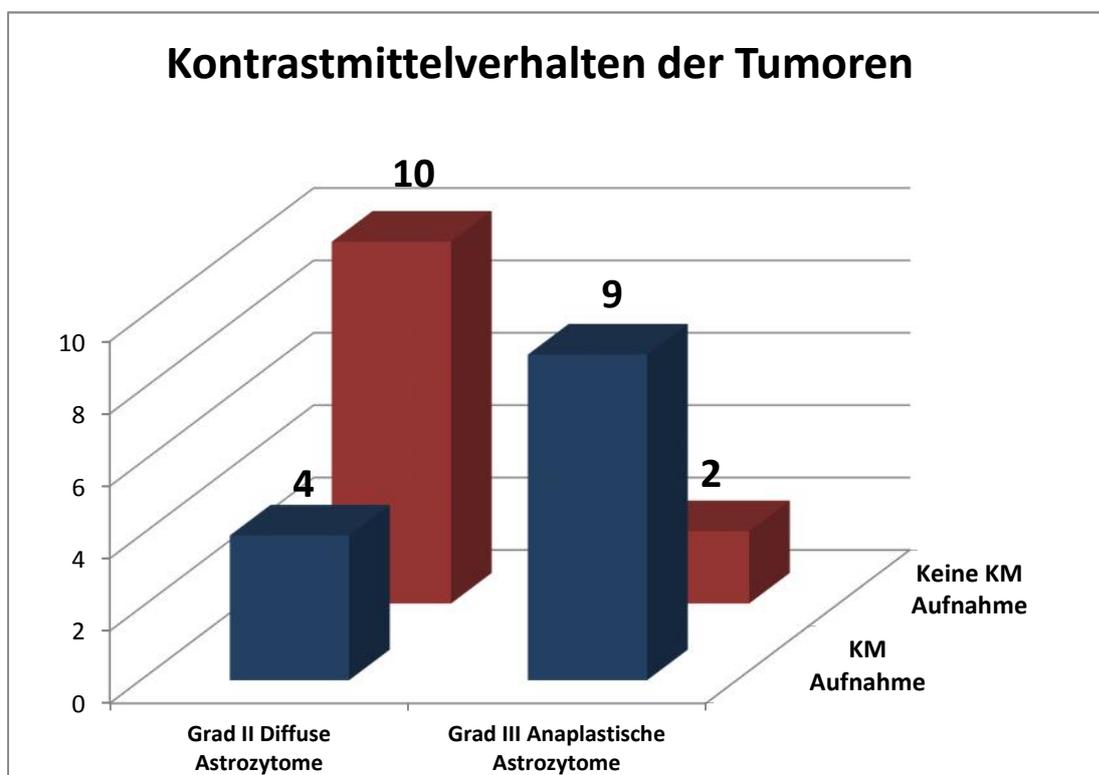


Abb. 7: Kontrastmittelverhalten der diffusen und anaplastischen Astrozytome. Blau: KM-aufnehmende Tumoren, Rot: nicht KM-Aufnehmende Tumoren. Die Zahlen über den Säulen geben jeweils die Zahl der diffusen bzw. anaplastischen Astrozytome mit dem jeweiligen Kontrastmittelverhalten an. KM: Kontrastmittel.

Basierend auf ihrem Signalverhalten und der fehlenden KM-Aufnahme wurden in der initialen Befundung der konventionellen MRT-Sequenzen 15 von 35 Tumoren (43%) als Grad II Astrozytome eingestuft. Bei 20 von 35 Tumoren (57%) war ein kontrastmittelaufnehmender Anteil nachweisbar, so dass diese in der konventionellen Bildgebung als Grad III Astrozytome gewertet wurden. Bei 10 von 14 Patienten (71%), bei denen sich ein diffuses Astrozytom in der Histologie bestätigte, war in der konventionellen MRT keine KM-Aufnahme vorhanden. Diese wurden korrekt als diffuse Astrozytome klassifiziert (Abb. 7; siehe 3.1). Vier diffuse Astrozytome (29%) zeigten hingegen eine KM-Aufnahme. Bei alleiniger Beurteilung der konventionellen Sequenzen wurden diese vier Fälle fälschlich als Grad III Gliome gewertet (siehe 3.1).

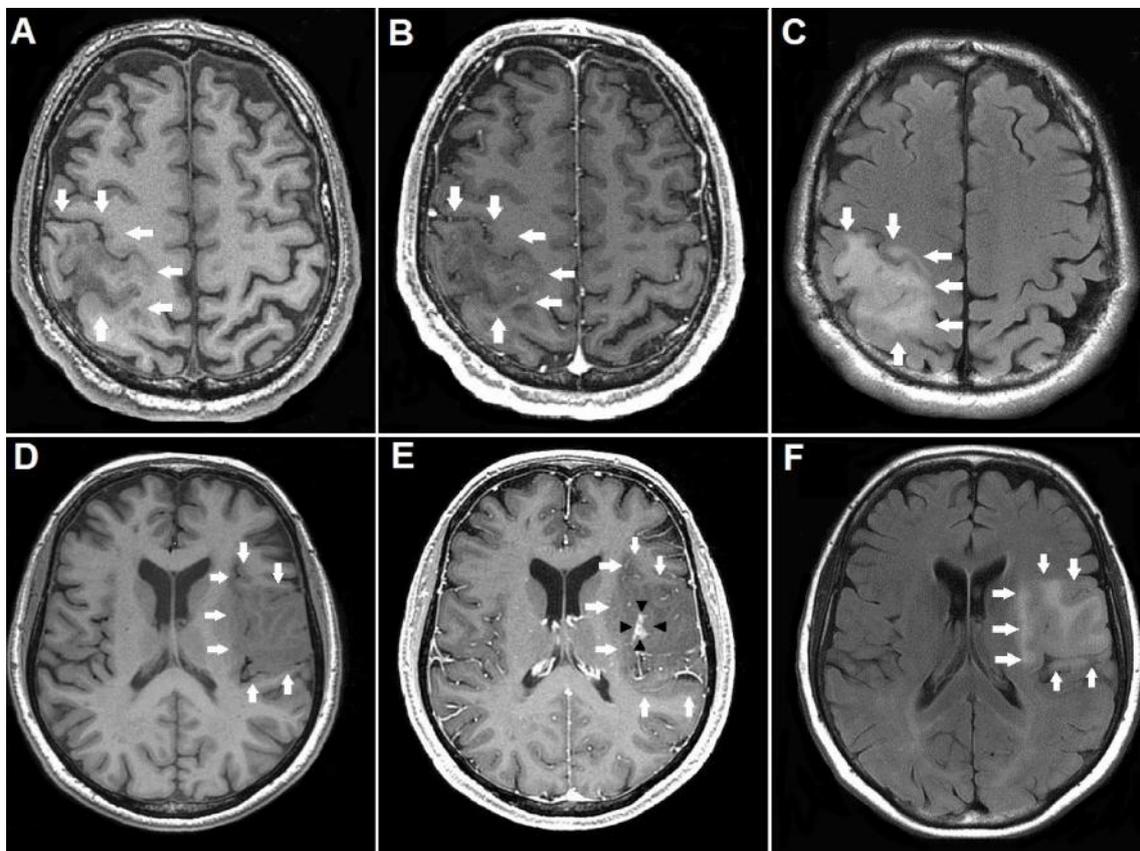


Abb. 8: Diffuses Astrozytom Grad II ohne und mit KM-Aufnahme. Abbildung A-C: 52-jähriger Patient mit histologisch gesichertem diffusen Astrozytom Grad II ohne KM-Aufnahme (**Pfeile in A-C**). **Abbildung D-F** zeigen ein diffuses Astrozytom Grad II mit KM-Aufnahme einer 66-jährigen Patientin (**Pfeile in D-F**). In allen MRT Untersuchungen markieren die **Pfeile** den Tumor. **A,D:** T1-gewichtete Sequenzen ohne KM, **B,E:** T1w mit KM, **C,F:** FLAIR-Sequenzen. Die schwarzen **Pfeilspitzen in Abbildung E** zeigen das KM-aufnehmende Areal.

Bei den Grad III Astrozytomen waren es neun von elf (82%) Tumoren, die KM aufnahmen. Diese wurden anhand der konventionellen Sequenzen korrekt als Grad III

Gliome gewertet. Zwei von elf (18%) der anaplastischen Astrozytome zeigten keine KM-Aufnahme. Sie wurden fälschlich als Grad II Gliome gewertet (Abb. 8).

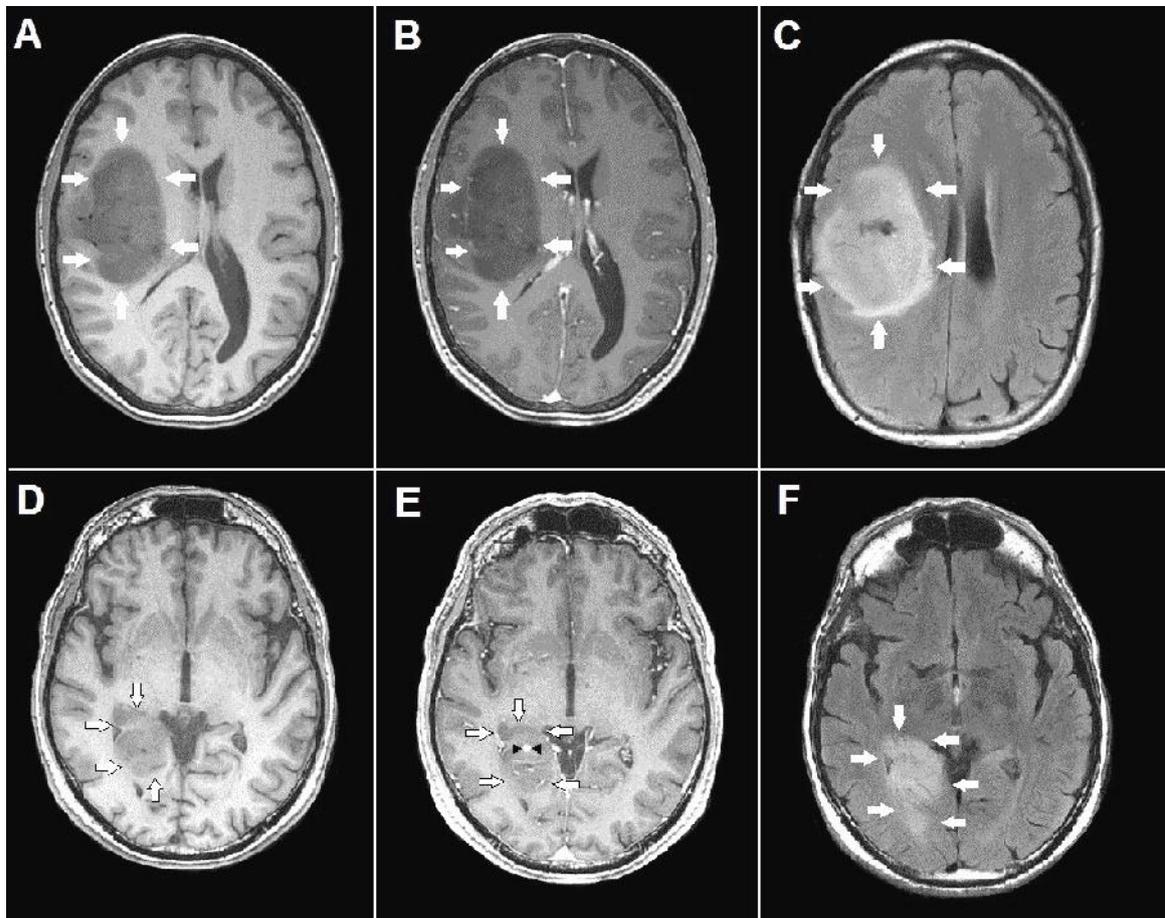


Abb. 9: Anaplastisches Astrozytom ohne und mit Kontrastmittelaufnehmendem Anteil. Abbildung A-C: 39-jährige Patientin mit einem histologisch gesicherten anaplastischen Astrozytom ohne KM-Aufnahme (Pfeile in A-C). Abbildung D-F: 60-jähriger Patient mit einem bildmorphologisch typischen, Kontrastmittelaufnehmenden anaplastischen Astrozytom Grad III. Die Pfeile in D-F markieren den Tumor, die Pfeilspitzen in E zeigen den Kontrastmittelaufnehmenden Anteil. A,D: T1w Sequenzen ohne KM, B,E: T1w-Sequenzen mit KM, C,F: FLAIR-Sequenzen. In allen Bildsequenzen markieren die Pfeile den Tumor.

3.3 Ergebnisse zwischen den diffusen und anaplastischen Astrozytomen in der diffusionsgestützten Bildgebung

Alle ADC- und FA-Werte bis auf zwei ROIs waren normalverteilt. Lediglich die FA-Werte der ROI 4 und ADC-Werte der ROI 5 der diffusen Astrozytome waren nicht normalverteilt, so dass bei den statistischen Analysen mit diesen ROIs (Tab. 4) ein nicht-parametrischer Test zur Datenanalyse angewandt wurden. Es zeigte sich, dass die ADC-Werte der ROI 1 bei beiden Entitäten im Vergleich zu allen anderen ROIs die

höchsten Werte annahm, während gleichzeitig die FA umgekehrt proportional niedrig war (Tab. 6).

ROI	ADC-Werte* (SA, CI)	ADC-Werte* (SA, CI)	FA-Werte* (SA, CI)	FA-Werte* (SA, CI)
	Diffuses Astrozytome (10^{-3} mm ² /s)	Anaplastische Astrozytome (10^{-3} mm ² /s)	Diffuses Astrozytome	Anaplastische Astrozytome
ROI 1	14,043 (± 2,609) (95% CI 12,54 – 15,55)	13,905 (± 3,603) (95% CI 11,48 – 16,33)	0,152 (± 0,062) (95% CI 0,12 – 0,19)	0,140 (± 0,041) (95% CI 0,11 – 0,17)
ROI 2	8,415 (± 0,764) (95% CI 7,97 – 8,86)	8,408 (± 1,118) (95% CI 7,66 – 9,16)	0,361 (± 0,099) (95% CI 0,30 – 0,42)	0,337 (± 0,128) (95% CI 0,25 – 0,42)
ROI 3	7,771 (± 0,676) (95% CI 7,38 – 8,16)	7,864 (± 0,863) (95% CI 7,28 – 8,44)	0,478 (± 0,086) (95% CI 0,43 – 0,53)	0,408 (± 0,084) (95% CI 0,35 – 0,46)
ROI 4	7,747 (± 0,709) (95% CI 7,34 – 8,157)	7,931 (± 0,441) (95% CI 7,66 – 8,21)	0,234 (± 0,085) (95% CI 0,19 – 0,28)	0,205 (± 0,039) (95% CI 0,18 – 0,23)
ROI 5	8,286 (± 0,827) (95% CI 7,81 – 8,17)	8,171 (± 0,966) (95% CI 7,52 – 8,82)	0,323 (± 0,091) (95% CI 0,27 – 0,37)	0,388 (± 0,151) (95% CI 0,29 – 0,49)
ROI 6	7,793 (± 0,646) (95% CI 7,72 – 8,76)	7,720 (± 0,987) (95% CI 7,06 – 8,38)	0,356 (± 0,108) (95% CI 0,29 – 0,42)	0,418 (± 0,110) (95% CI 0,34 – 0,49)
ROI 7	7,653 (± 0,536) (95% CI 7,34 – 7,96)	8,196 (± 0,889) (95% CI 7,59 – 8,79)	0,413 (± 0,124) (95% CI 0,34 – 0,49)	0,375 (± 0,094) (95% CI 0,31 – 0,44)
ROI 8	7,813 (± 0,794) (95% CI 7,35 – 8,27)	7,784 (± 0,426) (95% CI 7,49 – 8,07)	0,226 (± 0,043) (95% CI 0,20 – 0,25)	0,231 (± 0,049) (95% CI 0,19 – 0,26)

Tab. 6: Alle ADC- und FA-Mittelwerte der verschiedenen ROI Positionen beider Tumorentitäten.

*: Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung (SA) und Konfidenzintervall (CI) in Klammern.

ROI: Region of Interest, SA: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient; FA: Fraktionale Anisotropie

3.3.1 Vergleich der ADC-Werte der diffusen und der anaplastischen Astrozytomen in verschiedenen korrespondierenden ROIs

Die mittleren ADC-Werte im nicht KM-aufnehmenden Tumorgewebe (ROI 1) der diffusen Astrozytome unterschieden sich nicht von denen in der korrespondierenden ROI 1 der anaplastischen Astrozytome gemessenen Werte ($p = 0,91$; Abb. 9). Auch die mittleren ADC-Werte in den tumorangrenzenden ROIs (ROI 2, Abb. 9) bzw. in den im gesunden, distanten nicht signalalterierten Marklager positionierten ROIs (ROI 3) zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,98$ bzw. $p = 0,76$).

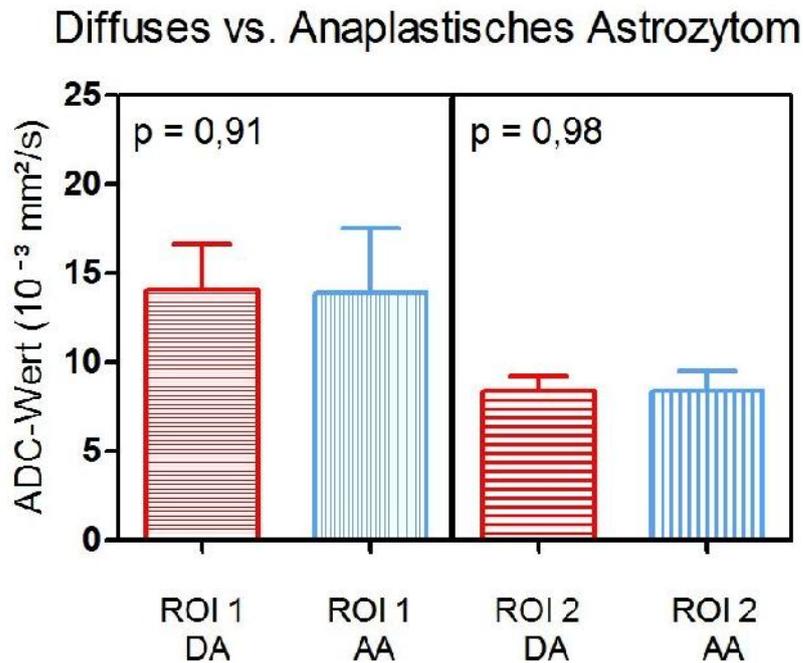


Abb. 10: Balkendiagramm. Vergleich der ADC-Werte zwischen dem soliden Tumoranteil (ROI 1) und dem tumorangrenzenden Gewebe (ROI 2) der diffusen und anaplastischen Astrozytome. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung der ADC-Werte. Die ADC-Werte zwischen den korrespondierenden ROIs 1 (nicht KM-aufnehmender Tumor, linke Balken) bzw. ROIs 2 (unmittelbar am Tumor angrenzendes Marklager, rechte Balken) unterschieden sich zwischen den beiden Tumorentitäten nicht signifikant (ROI 1 DA: 14,043 ($\pm 2,609$) vs. ROI 1 AA: 13,905 ($\pm 3,603$); ROI 2 DA: 8,415 ($\pm 0,764$) vs. ROI 2 AA 8,408 ($\pm 1,118$)).

ROI: Region of Interest; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient; DA: Diffuses Astrozytom; AA: Anaplastisches Astrozytom

3.3.2 Vergleich der FA-Werte der diffusen und der anaplastischen Astrozytomen in verschiedenen korrespondierenden ROIs

Tendenziell waren die mittleren FA-Werte in den ROIs 1 und 2 bei den diffusen Astrozytomen etwas höher als in den jeweils korrespondierenden ROIs der anaplastischen Astrozytome (Tab. 6). Analog zu den ADC-Werten waren diese Unterschiede jedoch ebenfalls nicht signifikant (Tab. 6, Abb. 10).

Auch die mittleren FA-Werte in den ROIs 3 zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den diffusen und anaplastischen Astrozytomen.

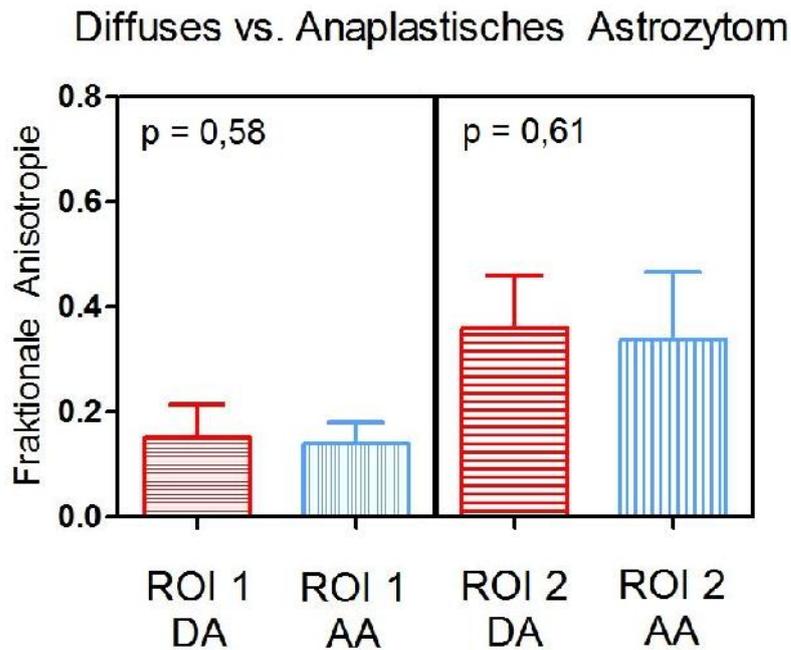


Abbildung 11: Balkendiagramm. Vergleich der FA-Werte zwischen dem soliden Tumoranteil (ROI 1) und dem tumorangrenzenden Gewebe (ROI 2) der diffusen und anaplastischen Astrozytome. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung der FA-Werte. Die FA-Werte zwischen den korrespondierenden ROIs 1 (nicht KM-aufnehmender Tumor) bzw. ROIs 2 (unmittelbar an Tumor angrenzendes Marklager) der diffusen und anaplastischen Astrozytome unterschieden sich nicht signifikant. (ROI 1 DA: 0,152 (±0,062) vs. ROI 1 AA: 0,140 (± 0,041); ROI 2 DA: 0,361 (± 0,099) vs. ROI 2 AA 0,337 (± 0,128)).

ROI: Region of Interest; vs: versus; DA: Diffuses Astrozytom; AA: Anaplastisches Astrozytom

3.4 Diffusionsparameter der Kontrastmittel-aufnehmenden Gliomen im Vergleich zu den nicht Kontrastmittel-aufnehmenden Gliomen

Wie erläutert gab es insgesamt 13 Tumoren mit einer KM-Aufnahme (darunter 4 diffuse Astrozytome) und 12 Tumoren ohne eine bildmorphologisch nachgewiesene KM-Aufnahme (darunter 2 anaplastische Astrozytome). Ein Vergleich der mittleren ADC- und FA-Werte in den ROIs 1 und 2 aller KM-aufnehmende Tumoren mit den in den jeweils korrespondieren ROIs der nicht KM-aufnehmenden Tumoren gemessenen Werte erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tab. 11).

Alle KM-aufnehmenden Tumoren (n=13) vs. Nicht-KM-aufnehmende Tumoren (n=12) ROI	Mittelwert ADC Wert (10 ⁻³ mm ² /s)	p-Wert
1 vs. 1	13,460 vs. 14,550	0,37
2 vs. 2	8,706 vs. 8,093	0,09
Alle KM-aufnehmenden Tumoren (n= 13) vs. Nicht-KM-aufnehmende Tumoren (n=12) ROI	Mittelwert FA-Wert	p-Wert
1 vs. 1	0,145 vs. 0,147	0,95
2 vs. 2	0,312 vs. 0,392	0,07

Tab. 7: Vergleich der Diffusionsparameter aller KM aufnehmenden Tumoren mit denen der nicht-KM aufnehmenden Weder hinsichtlich der Werte im Tumorzentrum (ROI 1) noch hinsichtlich der Werte in der unmittelbar an den Tumor angrenzenden ROI 2 zeigten sich signifikante Unterschiede.

ROI: Region of Interest; vs: versus; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient; FA: Fraktionale Anisotropie; KM: Kontrastmittel.

Um zu untersuchen, ob sich innerhalb einer Tumorentität abhängig vom Kontrastmittelverhalten ein Unterschied hinsichtlich der ADC- oder FA-Werte in der ROI 1 oder ROI 2 zeigte, wurden zusätzlich innerhalb beider Entitäten jeweils die KM-aufnehmenden Tumoren mit den nicht KM-aufnehmenden Tumoren verglichen (Abb. 16). Zwischen den zehn nicht- KM aufnehmenden diffusen Astrozytomen und den vier KM-aufnehmenden diffusen Astrozytomen zeigte sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Diffusionsparameter. Ebenso wenig fand sich ein Unterschied zwischen den KM-aufnehmenden und den nicht KM-aufnehmenden anaplastischen Astrozytomen. (Tab. 12 und Tab. 13).

Alle KM aufnehmenden diffusen Astrozytome (n= 4) vs. Nicht-KM aufnehmende diffuse Astrozytome (n=10) ROI	Mittelwert ADC-Wert (10⁻³ mm²/s)	p-Wert
1 vs. 1	13,97 vs. 14,07	0,95
2 vs. 2	8,705 vs. 8,299	0,39
Alle KM aufnehmenden diffusen Astrozytome (n=4) vs. Nicht-KM aufnehmende diffuse Astrozytome (n=10) ROI	Mittelwerte FA-Wert	p-Wert
1 vs. 1	0,138 vs. 0,156	0,63
2 vs. 2	0,297 vs. 0,387	0,13

Tab. 8: ADC- und FA-Werte der kontrastmittelaufnehmenden im Vergleich zu den nicht-kontrastmittelaufnehmenden diffusen Astrozytomen (ROI 1 vs. ROI 2).

ROI: Region of Interest; vs: versus; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient; FA: Fraktionale Anisotropie; KM: Kontrastmittel

KM aufnehmende anaplastische Astrozytome (n=9) vs. Nicht-KM aufnehmende anaplastische Astrozytome (n=2) ROI	Mittelwerte ADC-Wert (10⁻³ mm²/s)	p-Wert
1 vs. 1	13,23 vs. 16,95	0,20
2 vs. 2	7,067 vs. 8,706	0,05
KM-aufnehmenden anaplastische Astrozytome (n=9) vs. Nicht-KM-aufnehmende anaplastische Astrozytome (n=2) ROI	Mittelwerte FA-Wert	p-Wert
1 vs. 1	0,164 vs. 0,099	0,19
2 vs. 2	0,319 vs. 0,420	0,33

Tab. 9: Vergleich der ADC- und FA-Werte der Kontrastmittel-aufnehmenden und der nicht-kontrastmittel-aufnehmenden anaplastischen Astrozytome (ROI 1 vs. ROI 2).

ROI: Region of Interest; vs: versus; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient; FA: Fraktionale Anisotropie; KM: Kontrastmittel

3.5 Vergleich der Diffusionsparameter in verschiedenen ROIs innerhalb einer Gliomentität

3.5.1 Vergleich der ADC-Werte in verschiedenen ROIs innerhalb der diffusen Astrozytome

Als nächstes wurden die Diffusionsparameter zwischen den verschiedenen ROIs in der Gruppe der diffusen Astrozytome verglichen. Die mittleren ADC-Werte in der im Tumor platzierten ROI 1 waren hier signifikant höher, als die Vergleichswerte in den ROIs 2,3 und 5 (Tab. 7, Abb. 11). Darüber hinaus waren die ADC-Werte in der tumorangrenzenden ROI 2 signifikant höher als die Werte in der nicht signalalterierten, tumordistanten weißen Substanz (ROI 3) und der gespiegelten ROI 6 (Tab. 7). Zwischen den beiden ROIs, die als Kontrolle beidseits im Kortex positioniert wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der ADC-Werte (ROI 4: 7,747 ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) vs. ROI 8: 7,813 ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); $p=0,81$; Tab. 7).

ROI	Mittelwerte der ADC-Werte ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	p-Wert
1 vs. 2	14,043 vs. 8,415	<0,0001
1 vs. 3	14,043 vs. 7,771	<0,0001
1 vs. 5	14,043 vs. 8,286	<0,0001
2 vs. 3	8,415 vs. 7,771	0,04
2 vs. 6	8,415 vs. 7,793	0,003
3 vs. 7	7,771 vs. 7,653	0,62
4 vs. 8	7,747 vs. 7,813	0,82

Tab. 10: Vergleich der mittleren ADC-Werte in den verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome. Die Werte in der tumorzentralen ROI 1 waren signifikant höher im Vergleich zu den Werten in der tumorangrenzenden ROI 2, bzw. in der im gesunden Marklager positionierten ROI 3 und ROI 5 ($p < 0,0001$). Die in ROI 2 gemessenen Werte waren signifikant höher im Vergleich mit der im gesunden Marklager positionierten ROI 3 und dem ROI 6 ($p < 0,05$).

ROI: Region of Interest; vs: versus; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient

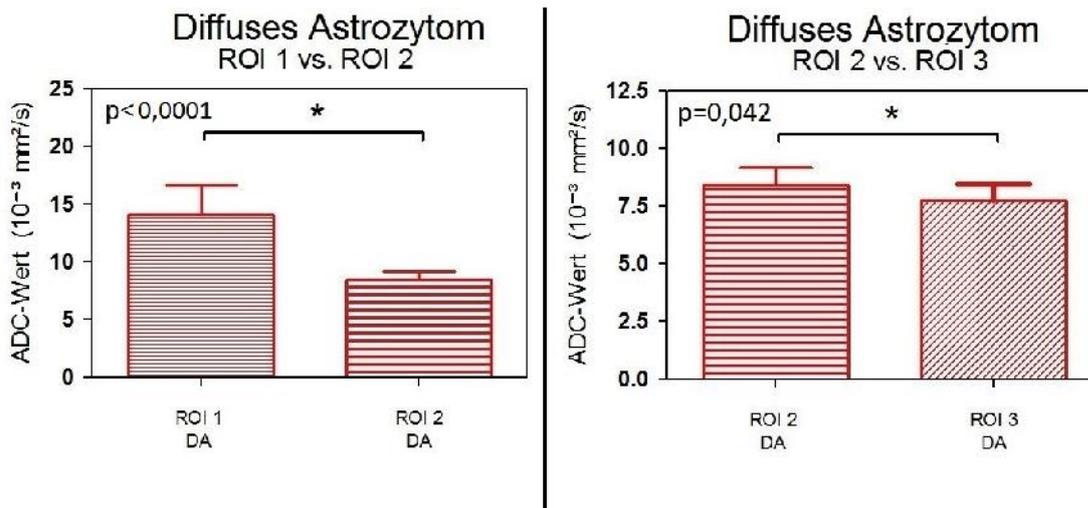


Abb. 12: Balkendiagramm der ADC-Werte der ROI 1 vs. ROI 2 (links) und ROI 2 vs. ROI 3 (rechts) innerhalb der diffusen Astrozytome. Innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome unterschieden sich sowohl die mittleren ADC-Werte der ROI 1 (nicht KM-aufnehmender Tumor) und ROI 2 (unmittelbar an Tumor angrenzendes Marklager) als auch die mittleren ADC-Werte zwischen ROI 2 und ROI 3 (nicht signalalteriertes distantes ipsilaterales Marklager) signifikant.

ROI: Region of Interest; vs: versus; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient DA: Diffuses Astrozytom

3.5.2 Vergleich der ADC-Werte in verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome

Bei den anaplastischen Astrozytomen waren die mittleren gemessenen ADC-Werte in der ROI 1 signifikant höher als die Werte in ROI 2, ROI 3 und ROI 5 (Tab. 8). Die mittleren ADC-Werte im tumorangrenzenden Marklager (ROI 2) unterschieden sich dagegen nicht signifikant von den ADC-Werten im nicht signalalterierten, ipsilateralen tumordistanten Marklager (ROI 3) und den in der kontralateralen ROI 6 gemessenen Werte (Abb. 12 und Tab. 8).

ROI	Mittelwerte der ADC-Werte (10 ⁻³ mm ² /s)	p-Wert
1 vs. 2	13,905 vs. 8,408	0,0001
1 vs. 3	13,905 vs. 7,864	<0,0001
1 vs. 5	13,905 vs. 8,171	<0,0001
2 vs. 3	8,408 vs. 7,864	0,21
2 vs. 6	8,408 vs. 7,720	0,14
3 vs. 7	7,864 vs. 8,196	0,38
4 vs. 8	7,931 vs. 7,784	0,41

Tab. 11: Vergleich der mittleren ADC-Werte in den verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome. Die Werte in ROI 1 (Tumor) zeigten im Vergleich zu den Werten in der tumorangrenzenden ROI 2, sowie der im gesunden Marklager positionierten ROI 3 und ROI 5 einen signifikanten Unterschied (p < 0,01). Die in ROI 2 gemessenen Werte unterschieden sich nicht signifikant von denen in der im tumordistanten, gesunden Marklager positionierten ROI 3 und der kontralateralen ROI 6.

ROI: Region of Interest; vs: versus; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient

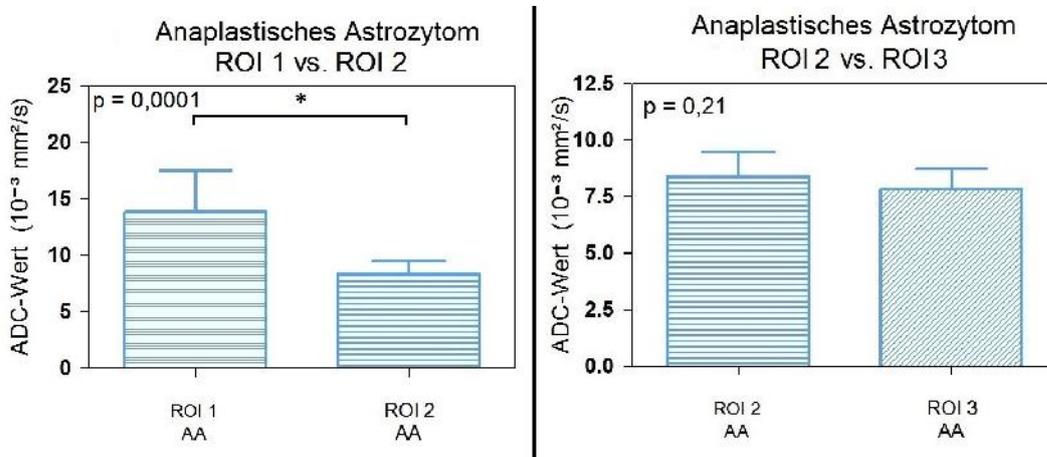


Abb. 13: Balkendiagramm der ADC-Werte in ROI 1 vs. ROI 2 (links) und ROI 2 vs. ROI 3 (rechts) innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome. Dargestellt sind jeweils die in den verschiedenen ROIs gemessenen Mittelwerte des ADC und die Standardabweichung. Die Werte in ROI 1 unterschieden sich signifikant von den Werten der ROI 2, während dies bei einem Vergleich der Werte von ROI 2 und 3 nicht der Fall war (ROI 1 AA: 13,905 (± 3,603) vs. ROI 2 AA: 8,408 (±1,118); ROI 2 AA: 8,408 (±1,118) vs. ROI 3 AA: 7,864 (±0,863)).

ROI: Region of Interest; vs: versus; ADC: Apparenter Diffusionskoeffizient; AA: Anaplastisches Astrozytom

3.5.3 Vergleich der FA-Werte in verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome

Analog zu den ADC-Werten unterschieden sich innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome auch die mittleren FA-Werte in der tumorzentralen ROI 1 von den in der tumorangrenzenden ROI 2 und der im gesunden Marklager liegenden, tumordistanten, ROI 3, sowie in der kontralateralen ROI 5 gemessenen Werten (Tab. 9). Dabei waren die FA-Werte in ROI 1 niedriger als die mittleren FA-Werte in den anderen ROIs ($p < 0,01$). In der tumorangrenzenden ROI 2 waren die FA-Werte signifikant niedriger als in der im tumordistanten nicht-signalalterierten ipsilateralen Marklager (ROI 3) (Abb. 13). Ein Vergleich der FA-Werte zwischen ROI 2 und ROI 6 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,91$). Ein Vergleich der FA-Werte der ROI 3 und ROI 4 mit der entsprechenden kontralateralen, gespiegelten Seite erbrachte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tab. 9).

ROI	Mittelwerte der FA-Werte	p-Wert
1 vs. 2	0,152 vs. 0,361	<0,0001
1 vs. 3	0,152 vs. 0,478	<0,0001
1 vs. 5	0,152 vs. 0,323	<0,0001
2 vs. 3	0,361 vs. 0,478	0,0027
2 vs. 6	0,361 vs. 0,356	0,91
3 vs. 7	0,478 vs. 0,413	0,12
4 vs. 8	0,234 vs. 0,226	0,76

Tab. 12: Vergleich der mittleren FA-Werte in den verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome. Die Werte in ROI 1 (Tumor) waren signifikant niedriger als die Werte in der tumorangrenzenden ROI 2 und in der im gesunden Marklager positionierten ROI 3 bzw. der kontralateralen ROI 5 ($p < 0,01$). Die Werte in ROI 2 waren ebenfalls signifikant niedriger als die im distanten ipsilateralen Marklager (ROI 3) gemessenen mittleren FA-Werte. Die übrigen Vergleiche erbrachten keine signifikanten Unterschiede.

ROI: Region of Interest; vs: versus; FA: Fraktionale Anisotropie

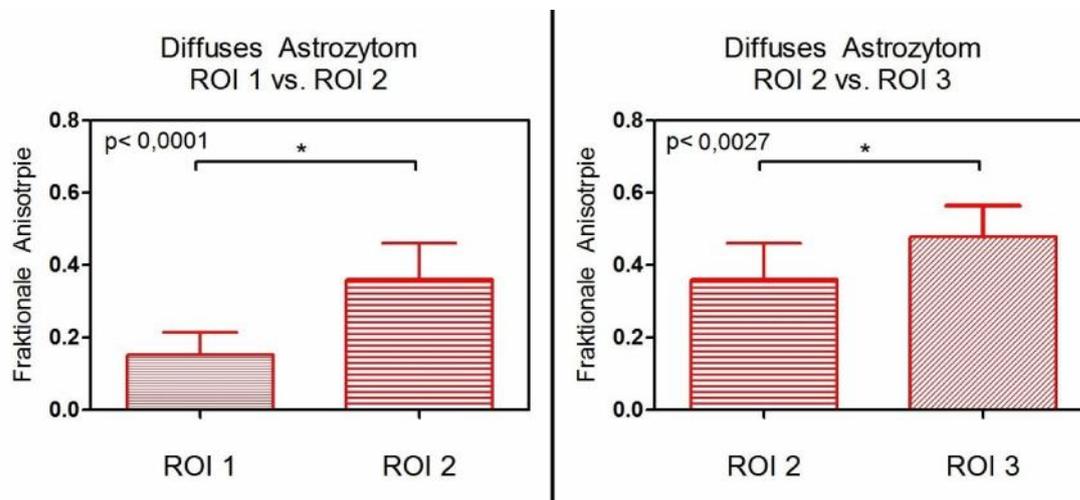


Abb. 14: Balkendiagramm der mittleren FA-Werte in ROI 1 und ROI 2 (links) bzw. ROI 2 und ROI 3 (rechts) innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome. Dargestellt sind jeweils die in den verschiedenen ROIs gemessenen Mittelwerte der FA mit Standardabweichung. Die Werte in ROI 1 waren signifikant niedriger als die Werte in ROI 2, die Werte in ROI 2 waren wiederum signifikant niedriger als die in ROI 3 gemessenen mittleren FA-Werte (ROI 1: 0,152 ($\pm 0,062$) vs. ROI 2: 0,361 ($\pm 0,099$); ROI 2: 0,361 ($\pm 0,099$) vs. ROI 3: 0,478 ($\pm 0,086$)).

ROI: Region of Interest, vs: versus.

3.5.4 Vergleich der FA-Werte in verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome

Auch bei den anaplastischen Astrozytomen waren die mittleren FA-Werte in der tumorzentralen ROI 1 signifikant niedriger als in ROI2, ROI3 bzw. ROI 5 (Tab. 10).

Die mittleren FA-Werte in ROI 2 unterschieden sich dagegen nicht signifikant zu den in ROI 3 gemessenen mittleren Werte (Abb. 14). In der weiteren Analyse aller anderen

ROIs ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede hinsichtlich der mittleren FA-Werte (Tab. 10).

ROI	Mittelwert der FA-Werte	p-Wert
1 vs. 2	0,140 vs. 0,337	0,001
1 vs. 3	0,140 vs. 0,408	<0,0001
1 vs. 5	0,140 vs. 0,388	<0,0001
2 vs. 3	0,337 vs. 0,408	0,14
2 vs. 6	0,337 vs. 0,418	0,13
3 vs. 7	0,408 vs. 0,375	0,41
4 vs. 8	0,205 vs. 0,231	0,19

Tab. 13: Vergleich der mittleren FA-Werte in den jeweiligen ROIs innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome. Die Werte in ROI 1 (Tumor) waren signifikant niedriger als die mittleren FA- Werte in der tumorangrenzenden ROI 2, sowie in der im ipsilateralen distanten Marklager positionierten ROI 3 und in der kontralateralen ROI 5 ($p < 0,01$). Zwischen ROI 2 und ROI 3 und zwischen den anderen angegebenen ROIs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. ROI: Region of Interest; vs: versus; FA: Fraktionale Anisotropie

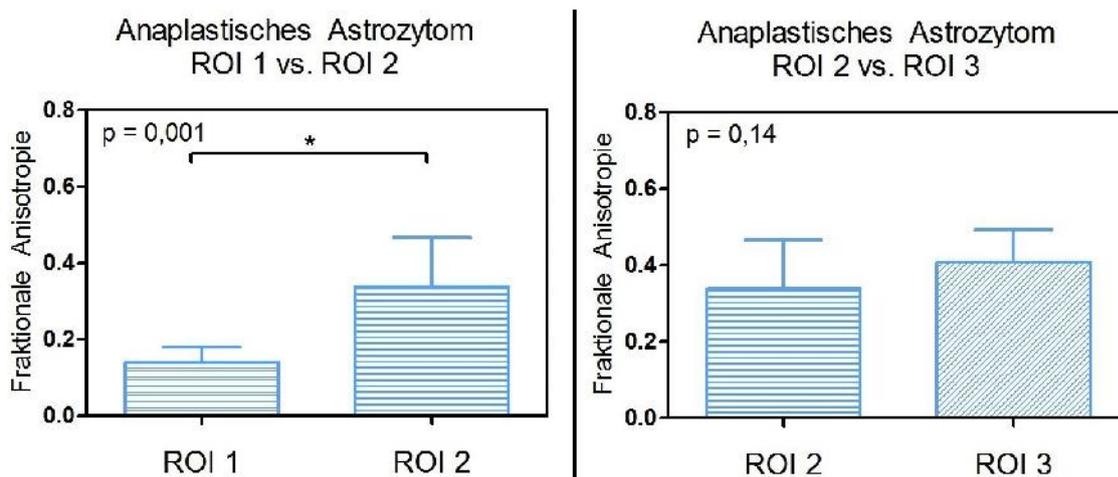


Abb. 15: Balkendiagramm der mittleren FA-Werte in ROI 1 und ROI 2 (links) bzw. ROI 2 und ROI 3 (rechts) innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome. Dargestellt sind die mittleren FA-Werte in den jeweiligen ROIs mit ihrer Standardabweichung. Die Werte der ROI 1 waren signifikant höher als die Werte in der ROI 2, was bei einem Vergleich der Werte von ROI 2 und 3 *nicht* der Fall war. (ROI 1: 0,140 ($\pm 0,041$) vs. ROI 2: 0,337 ($\pm 0,128$); ROI 2: 0,337 ($\pm 0,128$) vs. ROI 3 0,408 ($\pm 0,084$). ROI: Region of Interest, vs: versus.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob die Bestimmung der Diffusionsparameter ADC und FA in definierten ROIs mittels einer in der klinischen Routine anwendbaren Auswertesoftware Zusatzinformationen zur Differenzierung diffuser und anaplastischer Astrozytome liefern kann.

Zusammenfassend konnten mit diesem methodischen Ansatz keine signifikant unterschiedlichen ADC- oder FA-Werte bei diffusen im Vergleich zu anaplastischen Astrozytomen gefunden werden. Dies gilt sowohl für den Bereich des nicht KM-aufnehmenden Tumorgewebes selbst als auch der unmittelbar tumorangrenzenden weißen Substanz und der distanten ipsilateralen weißen Substanz. Innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome unterschieden sich allerdings die ADC- und FA-Werte zwischen der tumorangrenzenden weißen Substanz und der nicht signalalterierten weißen Substanz, während dies in der Gruppe der anaplastischen Astrozytome nicht der Fall war.

4.1 Demographische Daten

In unserer Population betrug das mediane Alter bei den Patienten mit einem diffusen Astrozytom 43 Jahre (22 – 69 Jahre) und bei den Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom 45 Jahre (29 – 47 Jahre). Aus anderen Studien ist bekannt, dass High-Grade Astrozytome etwas später auftreten als Low-Grade Gliome, während Low-Grade Gliome ihren Gipfel um das 35 Lebensjahr haben [14]. Dabei liegen die Altersgipfel der anaplastischen und diffusen Astrozytome relativ stabil in diesem Bereich, während der Altersgipfel bei Glioblastomen in den letzten Jahren tendenziell steigend ist [32]. Unsere Ergebnisse liegen im Bereich der Daten, die von der WHO und anderen Publikationen zu den Gliomen veröffentlicht sind [2, 14]. Zudem treten diese Tumoren generell – wie auch in unserem Kollektiv - in einem Geschlechtsverhältnis von 3:2 von Männern zu Frauen auf.

4.2 Relevanz der KM-Aufnahme für das Grading von Gliomen

Die konventionelle MRT Bildgebung mit T2w,- FLAIR- und T1w-Sequenzen ohne und mit KM ist die Methode der Wahl zur Primärdiagnostik, Therapieplanung und Verlaufskontrolle von Gliomen und kann Hinweise auf den Malignitätsgrad geben [15, 33, 34]. Als wesentlicher Aspekt zur Unterscheidung zwischen diffusen und anaplastischen Astrozytomen wird das Kontrastmittelverhalten angesehen, wobei eine Kontrastmittelaufnahme als Zeichen des höhergradigen Tumors gewertet wird. Allerdings gibt es sowohl nicht KM-aufnehmende anaplastische Astrozytome als auch diffuse Astrozytome, die KM aufnehmen [35]. In einer Arbeit von Scott et al. zeigten beispielsweise zwei Drittel aller Low-Grade Gliomen eine KM-Aufnahme [36]. Diese Limitationen der konventionellen Bildgebung für das Grading von Gliomen bestätigten sich auch in unserer Studie. In unserem Kollektiv waren es 4 von 14 (29%) Grad II Astrozytomen, die aufgrund eines kontrastmittelanreichernden Areals fälschlicherweise als Grad III Gliome graduiert wurden, während zwei der Grad III Astrozytome (18%) kein KM aufnahmen und daher fälschlicherweise initial als Low-Grade Gliome eingestuft wurden. Damit konnte mittels konventioneller MRT-Bildgebung lediglich eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 69% für die korrekte Einordnung erreicht werden. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Law et al. ermittelt, die für die korrekte Diagnose eines High-Grade Glioms eine Sensitivität von 72,5% und eine Spezifität von 65% erreichten [13]. Andere Studien fanden mittels konventioneller Bildgebung positiv prädiktive Werte von ca. 50%, und die Autoren um Kondziolka et al. kommen zu dem Schluss, dass durch die kontrastmittelverstärkte Bildgebung der Tumorgrad nicht genau vorhergesagt werden kann [28]. Mihara et al. erreichten in einer retrospektiven Untersuchung durch Analyse des Ausmaßes der KM-Aufnahme, der Tumorheterogenität und des Begleitödems eine statistische Genauigkeit der konventionellen Bildgebung von 91% für die Diagnose von Low-Grade Gliomen, 83% für anaplastische Astrozytome und 88% für Glioblastome [37]. Durch Einbeziehung weiterer bildmorphologischer Kriterien kann das Grading der Gliome durch die konventionelle MRT somit zwar im Vergleich zur reinen Beurteilung der KM-Aufnahme verbessert werden, eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Grad II und Grad III Gliomen ist damit jedoch nicht möglich.

4.3 Diffusionsgewichtete MRT in der Gliomdiagnostik

4.3.1 Pathophysiologische Eigenschaften von Gliomen und Auswirkungen auf den ADC und die FA in der Diffusionsbildgebung

Die konventionelle MRT-Bildgebung liefert im Wesentlichen morphologische und anatomische Informationen. Eine KM-Aufnahme spiegelt eine Störung der Blut-Hirn-Schranke wieder und deutet auf eine erhöhte Angiogenese und gesteigerte Stoffwechselaktivität von Tumorzellen hin [38, 39].

Die Diffusionsbildgebung mit den Parametern des ADC und der FA kann potentiell zusätzliche Informationen einer tumorbedingten zellulären Destruktion und damit verbundenen Änderungen der Diffusionseigenschaft des Tumors und des umliegenden Gewebes liefern [40]. Die beiden Parameter verhalten sich dabei typischerweise gegensätzlich, d. h. eine Erhöhung des ADC-Wertes geht in der Regel mit einer Erniedrigung der FA einher.

Der ADC-Wert wird dabei wesentlich sowohl vom Verhältnis von Wasser im intra- und extrazellulären Raum als auch von der Zelldichte in Gliomen beeinflusst [41]. Je höher die Zelldichte und je niedriger der Wasseranteil im Extrazellulärraum, desto eingeschränkter ist die Diffusion und desto niedriger der ADC-Wert [41, 42]. Eine nahezu uneingeschränkte Diffusion ist im Liquorraum möglich, da sich die Moleküle dort uneingeschränkt bewegen können. Hier werden demzufolge hohe ADC-Werte gemessen [43]. In Nekrosen, welche meist bei High-Grade Gliomen vorkommen, werden teilweise auch relativ hohe ADC-Werte gemessen, da dort der Zellzerfall mit einer Zunahme der freien Flüssigkeit im Extrazellulärraum einhergeht [43-45]. Zusätzlich zum Wassergehalt und der Zelldichte wird der ADC auch durch weitere Faktoren, wie z.B. dem Myelingeht und der Intaktheit von Faserbahnen und Zellmembranen beeinflusst [44]. Bei der Interpretation von Diffusionsuntersuchungen an Hirntumoren müssen alle diese Aspekte als mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt werden.

Die fraktionale Anisotropie (FA) ist ein Parameter, der die Integrität der Faserbahnen in der weißen Substanz widerspiegelt. Sie kann Werte zwischen „0“ und „1“ annehmen. Hohe FA-Werte liegen in Arealen vor, in denen die Myelinscheiden und Zellmembranen intakt und die Molekülbewegungen gerichtet und damit anisotrop sind [46, 47]. Werden diese Strukturen – z. B. durch einen infiltrierenden Tumor – destruiert, verringert sich durch die zunehmend ungerichtete Diffusion die Anisotropie, was sich in einem erniedrigten FA-Wert widerspiegelt [48]. In Gliomen, die eher ein verdrängendes Wachstumsmuster haben, können die Faserbahnen lange erhalten sein. Mit steigendem Tumorgrad kommt es zu einer vermehrten Infiltration und Desintegration dieser Faserbahnen und dadurch potentiell zu einer Erniedrigung der FA [47, 48]. Allerdings muss auch bei der FA berücksichtigt werden, dass diese durch mehrere Faktoren, z. B. auch durch die Anordnung der Tumorzellen beeinflusst werden kann, wobei diese verschiedenen Einflussfaktoren zum Teil gegensätzliche Auswirkungen auf das Maß der Anisotropie haben können.

4.3.2 ADC- und FA-Werte im soliden Tumoranteil von Low- und High-Grade Gliomen

Die Studienlage zur Wertigkeit der Diffusionsparameter ADC und FA im soliden Tumoranteil zur Differenzierung zwischen Low- und High-Grade Gliomen ist uneinheitlich.

Einige Studien fanden signifikant höhere ADC-Werte in Low-Grade Gliomen als in High-Grade Gliomen [49-52]. So wurde in einer Studie von Bulakbasi et al. der ADC in jeweils fünf ovalären ROIs mit vergleichbarer Größe im soliden Anteil von Low- und High-Grade Gliome gegeneinander verglichen. In der Low-Grade Gruppe waren Grad II Oligodendrogliome und Astrozytome, und in der High-Grade Gruppe Metastasen, Grad III Astrozytome und Grad IV Glioblastome eingeschlossen. Die Arbeitsgruppe fand, dass der im Tumorzentrum gemessene ADC bei Low-Grade Gliomen signifikant höher war als bei High-Grade Gliomen. Auch anderen Studien konnten zeigen, dass mit steigendem Tumorgrad niedrigere ADC-Werte gefunden werden [53-55]. In diesen Studien wurde argumentiert, dass der niedrigere ADC-Wert bei High-Grade Gliomen im Wesentlichen auf die erhöhte Zelldichte im Tumor mit konsekutiv verminderter freier extrazellulärer Flüssigkeit und dadurch eingeschränkter freier Diffusion im

Tumorgewebe von High-Grade Gliomen im Vergleich zu den niedriggradigen Tumoren zurückzuführen ist [50, 54, 56].

Die Arbeitsgruppen um Bulakbasi et al. und Server et al. verwendeten in ihren Arbeiten einen etwas anderen methodischen Ansatz als in der vorliegenden Arbeit [57]. Zusätzlich zum absoluten ADC-Wert wurde ein sogenannter normalisierter ADC-Wert (NADC) ermittelt, indem der ADC-Wert der ipsilateralen ROIs durch einen gemittelten ADC-Wert der gesunden kontralateralen weißen Substanz dividiert wurde. Server et al. wiesen zusätzlich darauf hin, dass versucht wurde bildmorphologisch keine zystischen, nekrotischen oder hämorrhagischen Regionen in die ROIs einzuschließen [57]. Der Vorteil des NADC bestehe darin, argumentierten Bulakbasi et al. und Server et al., dass sich so der Einfluss unterschiedlicher zellulärer Gliomeigenschaften herausmitteln lasse [57, 58].

Der wesentliche Unterschied zu unserer Arbeit besteht allerdings in der Zusammensetzung der untersuchten Patientenkollektive. Sowohl bei Bulakbasi et al. als auch bei Server et al. wurden verschiedene Gliomentitäten in der Gruppe der Low-Grade Gliome (astrozytäre, oligodendrogliale und oligoastrozytäre Gliome) und in der High-Grade Gruppe (anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligoastrozytome und Glioblastome) zusammengefasst. Der Einschluss verschiedener Entitäten ist die wahrscheinliche Erklärung dafür, dass die Kollegen - im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit - signifikante ADC-Unterschiede zwischen den Tumorguppen fanden, da insbesondere auch Glioblastome und damit ganz undifferenzierte, hochmaligne Tumoren in der High-Grade Gruppe eingeschlossen wurden.

Im Gegensatz zu den zuletzt genannten Ergebnissen gibt es jedoch auch Arbeiten, die – analog zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit - keine signifikanten Unterschiede der Diffusionsparameter im Tumorzentrum von Low- versus High-Grade Gliomen nachweisen konnten [59-61]. Zonari et al. fanden zwar etwas höhere ADC-Werte in Low-Grade als in High-Grade Gliomen, diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant und die Kollegen schlussfolgerten, dass die in ROIs ermittelte Diffusion ein zu ungenauer Parameter ist, um für das Grading herangezogen zu werden, da sich die Diffusionsvorgänge auf zellulärer Ebene abspielen [62]. Weiterhin wird diskutiert, dass die ADC-Werte von Gliomen und anderen zerebralen

Raumforderungen teilweise stark überlappen und somit eine Differenzierung nicht möglich machen [41, 49, 62].

Bezogen auf die Faserintegrität bei Gliomen konnten Goebell et al. mit der FA in einer singulären ROI im Zentrum des soliden Tumoranteils keine signifikante Differenz zwischen Low- und High-Grade Gliomen ermitteln. Auch bei Server et al., der neben dem ADC auch die FA untersuchte, unterschieden sich lediglich die ADC-Werte zwischen Low- und High-Grade Gliomen signifikant, während dies bei den Ergebnissen der FA-Werte nicht der Fall war [47, 57]. Goebell et al. untersuchten nicht nur die FA-Werte im Tumorzentrum, sondern platzierten auch einen ROI in die Peripherie des soliden Tumoranteils der Low-Grade Gliome und fanden dort signifikant höhere Werte als bei High-Grade Gliomen. Die Autoren erklären diese Ergebnisse damit, dass die Tumorperipherie von Low-Grade Gliomen ein höheres Maß an intakten Faserbahnen enthält als es bei den destruierend und infiltrierend wachsenden High-Grade Gliomen der Fall ist [47].

In der vorliegenden Arbeit waren trotz fehlender Signifikanz die FA-Werte der diffusen Astrozytome im soliden Tumoranteil tendenziell höher als die der anaplastischen Astrozytome, was die Theorie der höheren Anteile an intakten Faserbahnen bei Low-Grade Gliomen zumindest ansatzweise unterstützt. Andere Kollegen, die keine erniedrigten FA-Werte bei High-Grade Gliomen fanden, vermuten, dass die Ursache darin liegt, dass High-Grade Gliome in der histologischen Aufarbeitungen Pseudo-Palisaden zeigen, welche die Direktionalität der Moleküle anisotroper macht (hohe FA-Werte) [50, 56].

In allen bisherigen Studien waren die Tumorgruppen, die verglichen wurden, mehr oder weniger heterogen [2, 63-65]. In unserer Arbeit wurden dagegen zwei definierte Gliomentitäten verglichen und alle anderen histologischen Diagnosen ausgeschlossen, um möglichst homogene Kollektive zu erhalten. Wir beschränkten uns dezidiert auf die beiden Pathologien diffuse bzw. anaplastische Astrozytome, da die Differenzierung dieser beiden Gruppen eine besondere Herausforderung für die konventionelle Bildgebung darstellt, da es neben dem – nur sehr bedingt spezifischen – Kontrastmittelverhalten keine wesentlichen morphologischen Unterschiede zwischen den beiden Tumorarten im konventionellen MRT gibt.

Es gibt auch einzelne Studien, die bereits versucht haben innerhalb einer heterogenen Gruppe von Gliomen einzelne Gliomentitäten mittels Diffusionsbildgebung zu identifizieren und voneinander abzugrenzen. In einer Studie von Ignjatovic et al. wurde der ADC im soliden Tumoranteil bei einem Kollektiv von 25 Patienten mit verschiedenen Grad I bis Grad IV Gliomen zum Einen daraufhin untersucht, ob eine Unterscheidung zwischen Low- und High-Grade Gliomen möglich war. Zum Anderen untersuchten die Autoren auch, ob die histopathologische Entität durch den ADC bestimmt werden konnte. Die Kollegen bestätigten, dass Low- von High Grade Gliomen zu differenzieren waren und fanden auch signifikant unterschiedliche ADC-Werte im soliden Tumoranteil zwischen kleinen Subgruppen von diffusen (n=5) und anaplastischen Astrozytomen (n=5). Dabei waren die ADC-Werte der diffusen Astrozytome signifikant höher als die der anaplastischen Astrozytome und Glioblastome. Diese Ergebnisse konnten wir mit unserer Arbeit mit unserer Auswertemethode an einem größerem Patientenkollektiv nicht bestätigen. Ignjatovic et al., machen keine näheren Angaben zur Methodik der Platzierung der ROIs, somit bleibt unklar, ob zum Beispiel der gesamte solide Tumoranteil mit einer ROI markiert oder nur einzelne, kleinere Bereiche im Tumor mit ROIs markiert wurden [66]. Zudem gehen die Kollegen nicht weiter auf die detaillierten Ergebnisse der Subgruppen-Analyse der diffusen und anaplastischen Astrozytome ein, außer der bereits genannten Begründung der erhöhten Zelldichte bei höhergradigen Gliomen im Vergleich zu Low-Grade Gliomen.

Andere Arbeiten konzentrierten sich auch auf die Gruppe der Grad II Gliome und analysierten, ob die Diffusions-MRT hier einen Beitrag zur Differenzierung verschiedener Subgruppen leisten kann. Khayal et al. verglichen beispielsweise Grad II Oligodendrogliome, diffuse Astrozytome und Oligoastrozytome. Zur Ermittlung des ADC wurden die ROIs so gewählt, dass der gesamte solide Tumoranteil (ohne KM-Anteil) mit einer ROI erfasst wurde. Khayal et al. konnten zeigen, dass der ADC von Oligodendrogliomen signifikant niedriger war als von Oligoastrozytomen, gefolgt von diffusen Astrozytomen [67]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der ADC als Parameter genutzt werden konnte innerhalb dieser Low-Grade Gliome eine Differenzierung zu ermöglichen. Ähnliche Ergebnisse fand die Arbeitsgruppe um Tozer et al. hinsichtlich der Unterscheidung von Oligodendrogliomen und diffusen Astrozytomen mittels ADC [68].

Im Unterschied zu unserer Studie wurde in den zuletzt genannten Studien der gesamte nicht-KM-aufnehmende Tumoranteil in die Auswertung mit einbezogen und Histogramme der ADC-Werte erstellt und ausgewertet. In unserer Arbeit dagegen betrachteten wir nur die ADC-Mittelwerte in umschriebenen ROIs, die relativ willkürlich in den nicht KM-aufnehmenden Tumoranteil gesetzt wurden und nur einen Teilbereich des soliden Tumoranteils umfassten. Zu beachten bleibt außerdem, dass in dieser Arbeit explizit keine KM-aufnehmenden Areale mit einer ROI markiert wurden. Es ist davon auszugehen, dass in dem KM-aufnehmenden Tumoranteil andere Diffusionsparameter herrschen, als in dem nicht KM-aufnehmenden Tumoranteil aufgrund zum Beispiel unterschiedlicher Perfusionseigenschaften und Verlust der Integrität der Blut-Hirn-Schranke [38, 69]. Ein wesentlicher Vorteil der Untersuchung des gesamten Tumoreals besteht darin, dass mit diesem Ansatz innerhalb eines Glioms potentiell Anteile unterschiedlicher Malignität vertreten sein, sog. „Hot spots“, welche die Diffusionsparameter beeinflussen könnten [70]. Diese potentielle Heterogenität kann mit unserem Ansatz nicht erfasst werden. Ein ADC-Mapping des gesamten Tumoreals sowie Histogrammanalysen könnten dagegen helfen, die Areale mit der höchsten Zelldichte zu identifizieren. Es wäre damit denkbar, so die Kollegen von Kahyal et al., den ADC heranzuziehen, um eine stereotaktische Biopsie genauer zu planen [67].

Zusätzlich zu den Gesamtkollektiven wurden in der vorliegenden Arbeit auch die beiden Subgruppen der KM-aufnehmenden bzw. der nicht KM-aufnehmenden diffusen und anaplastischen Astrozytome in Bezug auf die mittleren ADC- und FA-Werte im Tumor selbst und in der unmittelbar an den Tumor angrenzenden weißen Substanz gegeneinander verglichen. Ebenso wurden innerhalb einer Entität alle KM-aufnehmenden Gliome gegen den Anteil der nicht KM-aufnehmenden Gliome der gleichen Entität verglichen. Weder zwischen den diffusen und den anaplastischen Gliomen, noch innerhalb der jeweiligen Gruppen konnten signifikante Unterschiede abhängig von der KM-Aufnahme ermittelt werden. Allerdings muss auch hier berücksichtigt werden, dass alle ROIs in nicht KM-aufnehmenden Regionen des soliden Tumoranteils gesetzt wurden und damit kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein anderes Ergebnis gezeigt hätte, wenn die KM-aufnehmenden Anteile selbst untersucht worden wären. Wie bereits erwähnt, ist durch eine gestörte Blut-Hirn-Schranke und gesteigerte Stoffwechselaktivität im KM-aufnehmenden Tumoranteil

davon auszugehen, dass sich in diesem Bereich auch die Diffusionsparameter im Vergleich zum nicht KM-aufnehmenden Tumoranteil unterscheiden. Aufgrund der letztendlich heterogenen Kontrastmittelaufnahme bei Low- und High-Grade Gliomen, wurde in dieser Arbeit darauf verzichtet, das KM-aufnehmende Areal zu untersuchen.

Bezogen auf die FA wurde in anderen Studien berichtet, dass bei High-Grade Gliomen höhere FA-Werte als bei Low-Grade Gliomen vorkommen [50, 54, 71]. Die Kollegen um Liu et al. nannten drei mögliche Gründe für höhere FA-Werte bei High-Grade Gliomen: erstens könnte eine gesteigerte Zellularität bei High-Grade Gliomen zu höheren FA-Werten führen, zweitens komme es durch eine verminderte Diffusion der Wassermoleküle bei verminderten extrazellulärem Volumen und Flüssigkeit ebenfalls zu einer gesteigerten Direktionalität der Diffusion. Als drittes sei auch die Pseudopalisadenbildung in Glioblastomen eine mögliche Erklärung für höhere FA-Werte [56]. Da in unserem Kollektiv keine Glioblastome eingeschlossen wurden, wäre dies eine mögliche Erklärung dafür, dass sich zwischen den beiden untersuchten Gruppen kein Unterschied von KM-aufnehmenden und nicht KM-aufnehmenden Gliomen ermitteln ließ. Problematisch bleibt jedoch auch die niedrige Fallzahl und größere Kollektive wären notwendig, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu reproduzieren.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die aktuelle Studienlage keine einheitlichen Ergebnisse zum Stellenwert der ADC- und FA-Werte zur Differenzierung zwischen Low- und High-Grade Gliomen im soliden Tumoranteil liefert. Überwiegend sprechen die Daten allerdings dafür, dass die Zellularität mit steigendem Tumorgrad zunimmt, konsekutiv der ADC sinkt und die FA ebenfalls stark von der Zellularität des Glioms abhängt. Dies kann zumindest als ein Zugewinn gewertet werden die pathophysiologischen Vorgänge bei Astrozytomen besser zu verstehen, auch wenn eine sichere Differenzierung der Tumoren hierdurch nicht zuverlässig erreicht werden kann. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, dass neben dem Grading mittels funktioneller MRT in der aktualisierten Version der WHO Klassifikation von Gliomen (2016) zunehmend auch molekulare Marker berücksichtigt werden. Die frühere Annahme, dass Grad II - Grad IV Gliome eine unterschiedliche Ausprägung derselben Erkrankung darstellen, lässt sich nach Untersuchungen genetischer Eigenschaften dieser Tumoren nicht mehr halten. Es hat sich gezeigt, dass unter anderem der Mutationsstatus in den Isozitat-Dehydrogenase (IDH-) 1- und -2-Genen eine verbesserte Differenzierung

zwischen bestimmten Grad II – Grad IV Gliomen möglich macht. Bei Grad II - Grad IV Astrozytomen spielt vor allem dieser Mutationsstatus der IDH-1- und -2, wie auch Veränderungen der Genloki auf Chromosom 1 (1p) und Chromosom 19 (19q) eine wichtige Rolle. So können zum Beispiel astrozytäre Gliome mit einem IDH1/2 Wildtyp (keine Mutation) und gleichzeitig intaktem Gen 1p/19q einem Gliom Grad IV zugeordnet werden. Ist hingegen die IDH 1/2 mutiert bei gleichzeitig intaktem Gen 1p/19q, werden diese Tumoren einem astrozytären Tumor Grad II oder Grad III zugeordnet. Es wird allerdings weiterhin darauf hingewiesen, dass eine möglichst exakte Phänotypisierung neben einer genetischen Analyse weiterhin notwendig ist [4]. Ob sich durch die Bestimmung dieser genetischen Eigenschaften ein Unterschied in unserem Patientenkollektiv ergeben hätte, lässt sich rückwirkend nicht feststellen.

4.3.3 Diffusionseigenschaften des tumorangrenzenden Gewebes bei Low- und High-Grade Gliomen

Zusätzlich zu den Diffusionsparametern im soliden Tumoranteil, wurden in der vorliegenden Arbeit auch die Diffusionseigenschaften im unmittelbar tumorangrenzenden Gewebe und im distanten, nicht-signalalterierten Gewebe bei den diffusen und anaplastischen Astrozytomen bestimmt und verglichen. Auch diese Vergleiche ergaben keine signifikanten Unterschiede der ADC- bzw. FA-Werte zwischen den beiden Patientenkollektiven.

Im unmittelbar an den makroskopisch in der MRT erkennbaren Tumoranteil angrenzenden Gewebe können verschiedene Faktoren wirksam werden, die potentiellen Einfluss auf die Diffusionseigenschaften des Gewebes haben können. Einerseits sind hier ein perifokales Ödem und andererseits eine Tumordinfiltration unterschiedlichen Ausmaßes zu nennen. Es ist bekannt, dass -insbesondere bei High-Grade-Gliomen - über den bildmorphologisch erkennbaren Tumorrand hinaus in histologischen Untersuchungen bereits Tumorzellen gefunden werden [72]. Es ist daher anzunehmen, dass die im MR sichtbare Tumorgrenze das wahre Tumorausmaß unterschätzt [26, 73].

Diese Zellinfiltration kann sich jedoch in Veränderungen der Diffusionsparameter im tumorangrenzenden, signalalterierten Gewebe widerspiegeln [26, 74]. Eine Studie fand

sogar in der kontralateralen, nicht signalalterierten Hemisphäre bereits veränderte ADC- und FA-Werte, was als möglichen Hinweis auf eine frühe tumorbedingte, mikrostrukturelle Veränderung gewertet werden kann [75].

Verschiedene vorangegangene Studien haben neben dem soliden Tumoranteil auch die Diffusionsparameter im Randbereich bzw. im umgebenden Gewebe von Low- und High Grade Gliomen untersucht. Die Diffusionsparameter des tumorumgebenden Gewebes zeigten dabei bei Bulakbasi et al. wie auch bei Server et al. keinen statistisch signifikanten Unterschied bei dem Vergleich zwischen Low- und High-Grade Gliomen, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Dies bestätigt sich in anderen Studien, die den ADC und die FA im tumorangrenzenden Gewebe untersuchten [47, 49, 57, 60, 76].

Chen et al. konnten jedoch entgegen Bulakbasi et al. und Server et al. zeigen, dass sich in ihrem Kollektiv von 31 Patienten mit Grad I bis Grad IV Gliomen die FA im tumorumgebenden Gewebe zwischen Low- und High-Grade Gliomen signifikant unterschied, wobei die FA bei den Low-Grade Gliomen auch in der Tumorumgebung höher war als bei den High-Grade Gliomen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die angrenzenden Faserbahnen bei Low-Grade Gliomen besser erhalten sind, als es bei High-Grade Gliomen der Fall ist. Dies ist mit den Ergebnissen von Goebell et al. vergleichbar, die im Tumorrandbereich von Low-Grade Gliomen einen höheren FA-Wert – als Indikator eines höheren Maßes an intakten Faserbahnen – im Vergleich zu High-Grade Gliomen fanden [47]. Die o. g. Arbeit von Chen et al. zeichnet sich durch eine methodisch aufwändige und damit wahrscheinlich auch relativ weitgehend die Realität widerspiegelnde Positionierung der ROIs, in denen die Messungen durchgeführt wurden, aus. Die ROIs wurden nach einer 3D Rekonstruktion mit Traktographie, d.h. einer dreidimensionalen Darstellung der Faserbahnverläufe im Gehirn, direkt in den Faserbahnen, die dem Gliom anlagen, positioniert. In den meisten anderen Arbeiten, wie auch in der hier vorliegenden, wurden die ROIs unter Zuhilfenahme der T1w- und T2w-Sequenzen platziert. Dies kann zur Folge haben, dass nicht immer ein Areal mit repräsentativen Faserbahnverläufen durch die ROI erfasst wird. Eine Limitation der Studie von Chen et al. ist allerdings, dass auch hier unterschiedliche histologische Entitäten als Low- bzw. High Grade Gliome zusammengefasst wurden [77].

In der vorliegenden Arbeit wurden nicht nur die Diffusionsparameter in der tumorumgebenden Region zwischen den zwei Gliomentitäten verglichen, sondern auch innerhalb einer Pathologie. Interessanterweise waren dabei bei den diffusen Astrozytomen die ADC-Werte im unmittelbar an den soliden Tumor angrenzenden Gewebe (ROI 2) signifikant höher als in der distanten, nicht signalalterierten weißen Substanz. (ROI 3). Entsprechend waren die mittleren FA-Werte bei dieser Tumorentität in der ROI 2 niedriger als in der ROI 3. Diese Unterschiede bestanden bei den anaplastischen Astrozytomen in dem hier untersuchten Kollektiv dagegen nicht. Studien, in denen das peritumorale Gewebe von Gliomen, Metastasen und Meningeomen untersucht wurde, zeigen, dass ein gesteigerter ADC-Wert im tumorangrenzenden Gewebe entweder durch eine Verdrängung oder Destruktion von Nervenfasern entstehen kann [78]. Gleiches gilt für den Einfluss des Tumorwachstums auf die Faserintegrität und die FA [26, 74]. Low- und High-Grade Gliome zeigen unterschiedliche Infiltrationsmuster, die potentiell den ADC und die FA im Tumor selbst und im tumorangrenzenden Gewebe beeinflussen können [19, 72, 78, 79]. Da bekannt ist, dass insbesondere die höhergradigen Gliome zu einem infiltrierenden Wachstum jenseits der makroskopisch erkennbaren Tumorgrenzen neigen, wäre eine Veränderung der Diffusionsparameter in der Tumorumgebung im Vergleich zu der distanten weißen Substanz eher bei den anaplastischen als bei den diffusen Astrozytomen zu erwarten. Eine mögliche Erklärung für die erhobenen Befunde besteht darin, dass der höhere mittlere ADC im unmittelbar an den Tumor angrenzenden Gewebe bei den niedriggradigen Gliomen nicht durch Tumordinfiltration sondern durch ein peritumorales Ödem mit konsekutiv erleichterter Diffusion bedingt ist. Bei den anaplastischen Astrozytomen dagegen könnten infiltratives Wachstum einerseits und Ödem andererseits unmittelbar an den makroskopisch erkennbaren Tumor gegensätzlichen Einfluss auf die Diffusionsparameter haben. Weitere Studien sind notwendig diese Befunde zu bestätigen und diese Hypothese näher zu untersuchen.

5 Limitationen

Die Stärke der vorliegenden Arbeit besteht v. a. in dem Einschluss zweier homogener Patientengruppen, die alle mit einem definierten Studienprotokoll prospektiv untersucht wurden.

Die Studie hat jedoch auch mehrere Limitationen, die sich v. a. auf die Methodik der ADC- und FA-Bestimmung beziehen. Es wurde jeweils nicht das gesamte interessierende Tumorgewebe bzw. angrenzende Parenchym untersucht, sondern lediglich umschriebene relativ kleine ROIs innerhalb der einzelnen Anteile ausgewählt und darin die Mittelwerte von ADC bzw. FA bestimmt. KM-aufnehmende Tumorareale wurden dabei nicht berücksichtigt. Solche ROIs mit einem kleinen Durchmesser repräsentieren möglicherweise nicht die Diffusionsparameter des gesamten Glioms. Es ist bekannt, dass Low-Grade Gliome im Verlauf in ein High-Grade Gliom entarten können und dadurch in Low-Grade Gliomen verschiedene Bereiche mit unterschiedlicher Zelldichte vorliegen können, die die ADC- und FA-Werte potentiell unterschiedlich beeinflussen. ADC-Karten des gesamten Tumorareals und darauf basierende Histogrammanalysen können diese Heterogenität im Gegensatz zu unserem Ansatz erkennbar machen. In der vorliegenden Studie wurde allerdings bewusst ein einfacher methodischer Ansatz gewählt, da es Ziel der Studie war, zu untersuchen, ob mit dieser sehr schnellen und unmittelbar im Anschluss an die Untersuchung durchführbaren Methode eine Integration der Diffusionsparameteranalyse in die klinische Routine möglich wäre.

Als weitere potentielle Limitation der Studie muss berücksichtigt werden, dass die Gewinnung der Histologie nicht einheitlich durchgeführt wurde. Bei einem Teil der Patienten erfolgte die Diagnosesicherung mittels stereotaktischer Biopsie, während bei dem anderen Patientenanteil direkt eine Resektion des Tumors durchgeführt wurde. Im Falle der Histologiegewinnung mittels Biopsie kann nicht ausgeschlossen werden, dass Tumorareale mit einem höheren Malignitätsgrad der Biopsie entgangen sein könnten, da nicht das gesamte Tumorgewebe histologisch analysiert wurde.

Limitationen

Zuletzt ist als Hauptlimitation noch zu erwähnen, dass die beiden untersuchten Gruppen der diffusen und anaplastischen Astrozytome, wenn auch homogen, aus einer kleinen Patientenzahl bestanden und damit die statistische Aussagekraft limitiert war. Dies gilt insbesondere für die Analysen der KM-aufnehmenden und nicht KM-aufnehmenden diffusen und anaplastischen Astrozytome. Letztendlich sind weitere Studien mit größeren Populationen notwendig, um die Aussagekraft der hier aufgeführten Ergebnisse zu bestätigen.

6 Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit wurde untersucht, ob die diffusionsgestützte MRT-Bildgebung Zusatzinformationen liefern kann, die einen Unterschied zwischen diffusen Astrozytomen als Vertreter der Low-Grade Gliome und den anaplastischen Astrozytomen als High-Grade Gliome zeigen kann. Es wurden dafür der ADC und die FA in umschriebenen ROIs im soliden Tumor, in der unmittelbar angrenzenden weißen Substanz und in der nicht signalalterierten weißen Substanz bestimmt und zwischen den jeweiligen Entitäten und innerhalb einer Entität verglichen. Während in anderen Studien häufig verschiedene Entitäten innerhalb von Low- und High-Grade Gliomen eingeschlossen und gegeneinander verglichen wurden, zeigten unsere Ergebnisse von homogenen Gliomgruppen, dass die Bestimmung mittlerer ADC- und FA-Werte in den o.g. ROIs zur Differenzierung von diffusen und anaplastischen Astrozytomen nicht ausreichend ist. Bei den Untersuchungen von jeweils einer Entität, fand sich bei den diffusen Astrozytomen ein signifikanter Unterschied zwischen dem tumorangrenzenden Gewebe und der nicht signalalterierten weißen Substanz. Die gleiche Auswertung bei den anaplastischen Astrozytomen war statistisch nicht signifikant. Die statistisch signifikanten Ergebnisse innerhalb der diffusen Astrozytome reflektieren möglicherweise unterschiedliche Wachstumsmuster im Vergleich zu den anaplastischen Astrozytomen, wobei hier weitere Studien notwendig sind, diesen Befund zu bestätigen und dessen pathophysiologischen Korrelate zu evaluieren.

Die Vorteile dieser Arbeit liegen darin, dass lediglich zwei Gliomentitäten untersucht wurden und eine praktikable Methodik angewandt wurde, die auch im klinischen Alltag schnell durchzuführen wäre. Die begrenzte Patientenzahl und insbesondere der einfache methodische Ansatz mit Positionierung einzelner umschriebener ROIs stellen Limitationen dar, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

7 Literaturverzeichnis

1. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Ständige Kommission Leitlinien. AWMF Regelwerk Leitlinien. 2012; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (Zugriff 29.03.2015).*
2. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol, 2007. 114(2): p. 97-109.*
3. Zülch, K.J., *Histological typing of tumours of the central nervous system. 1979.*
4. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol, 2016. 131(6): p. 803-20.*
5. Diener, H.C., et al., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Vol. 4. 2008: Georg Thieme Verlag Stuttgart.*
6. Kohler, B.A., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. J Natl Cancer Inst, 2011. 103(9): p. 714-36.*
7. Dolecek, T.A., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol, 2012. 14 Suppl 5: p. v1-49.*
8. Biau, J., et al., *[Elderly patients with glioblastoma: State of the art]. Bull Cancer, 2015. 102(3): p. 277-286.*
9. Kao, H.W., et al., *Advanced MR imaging of gliomas: an update. Biomed Res Int, 2013. 2013: p. 970586.*
10. DeAngelis, L.M., *Brain tumors. N Engl J Med, 2001. 344(2): p. 114-23.*
11. Hartmann, M., S. Heiland, and K. Sartor, *[Functional MRI procedures in the diagnosis of brain tumors: Perfusion- and diffusion-weighted imaging]. Rofo, 2002. 174(8): p. 955-64.*

12. Jenkinson, M.D., et al., *Advanced MRI in the management of adult gliomas*. Br J Neurosurg, 2007. **21**(6): p. 550-61.
13. Law, M., et al., *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(10): p. 1989-98.
14. Behin, A., et al., *Primary brain tumours in adults*. Lancet, 2003. **361**(9354): p. 323-31.
15. Schafer, M.L., et al., *Low-grade (WHO II) and anaplastic (WHO III) gliomas: differences in morphology and MRI signal intensities*. Eur Radiol, 2013. **23**(10): p. 2846-53.
16. Mohammadzadeh, A., et al., *Pretreatment Evaluation of Glioma*. Neuroimaging Clin N Am, 2016. **26**(4): p. 567-580.
17. Fouke, S.J., et al., *The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma : A systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. J Neurooncol, 2015. **125**(3): p. 457-79.
18. Cuccarini, V., et al., *Advanced MRI may complement histological diagnosis of lower grade gliomas and help in predicting survival*. J Neurooncol, 2016. **126**(2): p. 279-88.
19. Ferda, J., et al., *Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors*. Eur J Radiol, 2010. **74**(3): p. 428-36.
20. Le Bihan, D., *Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging*. Magn Reson Q, 1991. **7**(1): p. 1-30.
21. Burdette, J.H. and A.D. Elster, *Diffusion-weighted imaging of cerebral infarctions: are higher B values better?* J Comput Assist Tomogr, 2002. **26**(4): p. 622-7.
22. Meyer, J.R., et al., *High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(10): p. 1821-9.
23. Basser, P.J., *Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images*. NMR Biomed, 1995. **8**(7-8): p. 333-44.

24. Essig, M., et al., [*Functional imaging for brain tumors (perfusion, DTI and MR spectroscopy)*]. *Radiologe*, 2007. **47**(6): p. 513-9.
25. Pierpaoli, C., et al., *Diffusion tensor MR imaging of the human brain*. *Radiology*, 1996. **201**(3): p. 637-48.
26. Watanabe, M., R. Tanaka, and N. Takeda, *Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas*. *Neuroradiology*, 1992. **34**(6): p. 463-9.
27. Knopp, E.A., et al., *Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging*. *Radiology*, 1999. **211**(3): p. 791-8.
28. Kondziolka, D., L.D. Lunsford, and A.J. Martinez, *Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma*. *J Neurosurg*, 1993. **79**(4): p. 533-6.
29. Dean, B.L., et al., *Gliomas: classification with MR imaging*. *Radiology*, 1990. **174**(2): p. 411-5.
30. Moller-Hartmann, W., et al., *Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions*. *Neuroradiology*, 2002. **44**(5): p. 371-81.
31. Sasaki, H., et al., *Histopathological-molecular genetic correlations in referral pathologist-diagnosed low-grade "oligodendroglioma"*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002. **61**(1): p. 58-63.
32. Legler, J.M., et al., *Cancer surveillance series [corrected]: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(16): p. 1382-90.
33. Fontana, E.J., et al., *The evolving role of neurological imaging in neuro-oncology*. *J Neurooncol*, 2014. **119**(3): p. 491-502.
34. Upadhyay, N. and A.D. Waldman, *Conventional MRI evaluation of gliomas*. *Br J Radiol*, 2011. **84 Spec No 2**: p. S107-11.
35. Fan, G.G., et al., *Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading?* *Br J Radiol*, 2006. **79**(944): p. 652-8.

36. Scott, J.N., et al., *How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study.* Neurology, 2002. **59**(6): p. 947-9.
37. Mihara, F., et al., *MR imaging of adult supratentorial astrocytomas: an attempt of semi-automatic grading.* Radiat Med, 1995. **13**(1): p. 5-9.
38. Pronin, I.N., A.I. Holodny, and A.V. Petraikin, *MRI of high-grade glial tumors: correlation between the degree of contrast enhancement and the volume of surrounding edema.* Neuroradiology, 1997. **39**(5): p. 348-50.
39. Tynninen, O., et al., *MRI enhancement and microvascular density in gliomas. Correlation with tumor cell proliferation.* Invest Radiol, 1999. **34**(6): p. 427-34.
40. Sykova, E., *Diffusion properties of the brain in health and disease.* Neurochem Int, 2004. **45**(4): p. 453-66.
41. Guo, A.C., et al., *Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics.* Radiology, 2002. **224**(1): p. 177-83.
42. Yuan, W., et al., *Characterization of abnormal diffusion properties of supratentorial brain tumors: a preliminary diffusion tensor imaging study.* J Neurosurg Pediatr, 2008. **1**(4): p. 263-9.
43. Brunberg, J.A., et al., *In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres.* AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(2): p. 361-71.
44. Schaefer, P.W., P.E. Grant, and R.G. Gonzalez, *Diffusion-weighted MR imaging of the brain.* Radiology, 2000. **217**(2): p. 331-45.
45. Higano, S., et al., *Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis.* Radiology, 2006. **241**(3): p. 839-46.
46. Beaulieu, C., et al., *Changes in water diffusion due to Wallerian degeneration in peripheral nerve.* Magn Reson Med, 1996. **36**(4): p. 627-31.
47. Goebell, E., et al., *Low-grade and anaplastic gliomas: differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging.* Radiology, 2006. **239**(1): p. 217-22.

48. Price, S.J., et al., *Diffusion tensor imaging of brain tumours at 3T: a potential tool for assessing white matter tract invasion?* Clin Radiol, 2003. **58**(6): p. 455-62.
49. Kono, K., et al., *The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors.* AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(6): p. 1081-8.
50. Inoue, T., et al., *Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas.* Clin Neurol Neurosurg, 2005. **107**(3): p. 174-80.
51. Lee, E.J., et al., *Preoperative grading of presumptive low-grade astrocytomas on MR imaging: diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient.* AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(10): p. 1872-7.
52. Porto, L., et al., *Differentiation between high and low grade tumours in paediatric patients by using apparent diffusion coefficients.* Eur J Paediatr Neurol, 2013. **17**(3): p. 302-7.
53. Sugahara, T., et al., *Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas.* J Magn Reson Imaging, 1999. **9**(1): p. 53-60.
54. Kinoshita, M., et al., *Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors.* Neuroimage, 2008. **43**(1): p. 29-35.
55. Stadlbauer, A., et al., *Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging.* Radiology, 2006. **240**(3): p. 803-10.
56. Liu, X., et al., *MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas.* Neuro Oncol, 2011. **13**(4): p. 447-55.
57. Server, A., et al., *Analysis of diffusion tensor imaging metrics for gliomas grading at 3 T.* Eur J Radiol, 2014. **83**(3): p. e156-65.
58. Bulakbasi, N., et al., *The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors.* J Comput Assist Tomogr, 2004. **28**(6): p. 735-46.
59. Rizzo, L., et al., *Role of diffusion- and perfusion-weighted MR imaging for brain tumour characterisation.* Radiol Med, 2009. **114**(4): p. 645-59.

60. Pauleit, D., et al., *Can the apparent diffusion coefficient be used as a noninvasive parameter to distinguish tumor tissue from peritumoral tissue in cerebral gliomas?* J Magn Reson Imaging, 2004. **20**(5): p. 758-64.
61. Lam, W.W., W.S. Poon, and C. Metreweli, *Diffusion MR imaging in glioma: does it have any role in the pre-operation determination of grading of glioma?* Clin Radiol, 2002. **57**(3): p. 219-25.
62. Zonari, P., P. Baraldi, and G. Crisi, *Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging.* Neuroradiology, 2007. **49**(10): p. 795-803.
63. Byrnes, T.J., et al., *Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastoma and cerebral metastases in vivo.* NMR Biomed, 2011. **24**(1): p. 54-60.
64. Lee, E.J., et al., *Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions.* AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(1): p. 71-6.
65. Lu, S., et al., *Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors.* AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(5): p. 937-41.
66. Ignjatovic, J., et al., *Apparent diffusion coefficient in the evaluation of cerebral gliomas malignancy.* Vojnosanit Pregl, 2015. **72**(10): p. 870-5.
67. Khayal, I.S., et al., *Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy of newly diagnosed grade II gliomas.* NMR Biomed, 2009. **22**(4): p. 449-55.
68. Tozer, D.J., et al., *Apparent diffusion coefficient histograms may predict low-grade glioma subtype.* NMR Biomed, 2007. **20**(1): p. 49-57.
69. Svolos, P., et al., *The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives.* Cancer Imaging, 2014. **14**: p. 20.
70. Kunz, M., et al., *Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas.* Neuro Oncol, 2011. **13**(3): p. 307-16.
71. Beppu, T., et al., *Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas.* Surg Neurol, 2005. **63**(1): p. 56-61; discussion 61.

72. Sahm, F., et al., *Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis*. Arch Neurol, 2012. **69**(4): p. 523-6.
73. Burger, P.C., et al., *Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme*. J Neurosurg, 1988. **68**(5): p. 698-704.
74. Johnson, P.C., S.J. Hunt, and B.P. Drayer, *Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings*. Radiology, 1989. **170**(1 Pt 1): p. 211-7.
75. Kallenberg, K., et al., *Abnormalities in the normal appearing white matter of the cerebral hemisphere contralateral to a malignant brain tumor detected by diffusion tensor imaging*. Folia Neuropathol, 2014. **52**(3): p. 226-33.
76. Lu, S., et al., *Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index*. Radiology, 2004. **232**(1): p. 221-8.
77. Chen, Y., Y. Shi, and Z. Song, *Differences in the architecture of low-grade and high-grade gliomas evaluated using fiber density index and fractional anisotropy*. J Clin Neurosci, 2010. **17**(7): p. 824-9.
78. Horvath, A., et al., *Increased diffusion in the normal appearing white matter of brain tumor patients: is this just tumor infiltration?* J Neurooncol, 2015.
79. Kim, S., et al., *Diffusion tensor MRI in rat models of invasive and well-demarcated brain tumors*. NMR Biomed, 2008. **21**(3): p. 208-16.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flussdiagramm des Einschlussverfahrens der Patienten.	11
Abb. 2: Typische MRT-Befunde bei diffusen und anaplastischen Astrozytomen.....	13
Abb. 3: Diffusions-Tensor-Parameterkarten einer Patientin mit einem diffusen Astrozytom.	14
Abb. 4: Graphische Darstellung der Positionierung der ersten vier ROIs.....	16
Abb. 5: ADC-MAP mit allen 8 ROIs einer Schichtebene.	17
Abb. 6: Ergebnis der histologischen Diagnose und Geschlechterverteilung.....	20
Abb. 16: Kontrastmittelverhalten der diffusen und anaplastischen Astrozytome.	21
Abb. 7: Diffuses Astrozytom Grad II ohne und mit KM-Aufnahme.	22
Abb. 8: Anaplastisches Astrozytom ohne und mit kontrastmittelaufnehmendem Anteil.	23
Abb. 9: Balkendiagramm. Vergleich der ADC-Werte zwischen dem soliden Tumoranteil (ROI 1) und dem tumorangrenzenden Gewebe (ROI 2) der diffusen und anaplastischen Astrozytome.	25
Abbildung 10: Balkendiagramm. Vergleich der FA-Werte zwischen dem soliden Tumoranteil (ROI 1) und dem tumorangrenzenden Gewebe (ROI 2) der diffusen und anaplastischen Astrozytome.	26

Abbildungsverzeichnis

Abb. 11: Balkendiagramm der ADC-Werte der ROI 1 vs. ROI 2 (links) und ROI 2 vs. ROI 3 (rechts) innerhalb der diffusen Astrozytome. 30

Abb. 12: Balkendiagramm der ADC-Werte in ROI 1 vs. ROI 2 (links) und ROI 2 vs. ROI 3 (rechts) innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome. 31

Abb. 13: Balkendiagramm der mittleren FA-Werte in ROI 1 und ROI 2 (links) bzw. ROI 2 und ROI 3 (rechts) innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome. 32

Abb. 14: Balkendiagramm der mittleren FA-Werte in ROI 1 und ROI 2 (links) bzw. ROI 2 und ROI 3 (rechts) innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome. 33

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: WHO Einteilung der Tumoren astrozytären Ursprungs.....	2
Tab. 2: Sequenzparameter der einzelnen MRT Sequenzen.....	12
Tab. 3: Lage aller platzierten ROIs.	16
Tab. 4: Auswertungsschema der ROIs und deren intrakranielle Position.	19
Tab. 5: Histologie aller Gewebeproben und verschiedene histologische Subtypen.....	21
Tab. 6: Alle ADC- und FA-Mittelwerte der verschiedenen ROI Positionen beider Tumorentitäten.	24
Tab. 11: Vergleich der Diffusionsparameter aller KM aufnehmenden Tumoren mit denen der nicht-KM aufnehmenden	27
Tab. 12: ADC- und FA-Werte der kontrastmittelaufnehmenden im Vergleich zu den nicht-kontrastmittelaufnehmenden diffusen Astrozytomen (ROI 1 vs. ROI 2).	28
Tab. 13: Vergleich der ADC- und FA-Werte der kontrastmittel-aufnehmenden und der nicht-kontrastmittel-aufnehmenden anaplastischen Astrozytome (ROI 1 vs. ROI 2)....	28
Tab. 7: Vergleich der mittleren ADC-Werte in den verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome.	29
Tab. 8: Vergleich der mittleren ADC-Werte in den verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome.	30

Tabellenverzeichnis

Tab. 9: Vergleich der mittleren FA-Werte in den verschiedenen ROIs innerhalb der Gruppe der diffusen Astrozytome. 32

Tab. 10: Vergleich der mittleren FA-Werte in den jeweiligen ROIs innerhalb der Gruppe der anaplastischen Astrozytome. 33

10 Eidesstattliche Versicherung

Brandt, Maximilian Peter Johannes Karl

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Wertigkeit des apparenten Diffusionskoeffizienten und der fraktionalen Anisotropie für die Differenzierung diffuser und anaplastischer Astrozytome“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand