

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Professor Dr. med. Jens Ricke

Dynamische kontrastverstärkte MRT bei rezidivierendem Glioblastoma multiforme

Dissertation

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

vorgelegt von

Cornelia Wiest, geb. Übel

aus

Bad Neustadt a.d.Saale

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Dr. rer. nat. Manfred Uhr
Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. rer. nat. Michael Ingrisch

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2019

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1	Grundlagen der Magnetresonanztomografie	5
1.1.1	Atom und Kernspin.....	5
1.1.2	Präzession und Larmorfrequenz	5
1.1.3	Längs- und Quermagnetisierung	6
1.1.4	Längs- und Querrelaxation	7
1.1.5	Echo- und Repetitionszeit.....	8
1.1.6	Schichtwahl und Ortskodierung	9
1.1.7	Pulssequenz	11
1.1.8	K-Raum	14
1.1.9	Kontrastmittel.....	14
1.2	Dynamische kontrastmittelunterstützte MRT-Messungen.....	15
1.2.1	Parameter	16
1.2.2	Messmethode.....	16
1.3	Physiologie der Gehirndurchblutung.....	18
1.3.1	Anatomie der Gehirngefäße.....	18
1.3.2	Blut-Hirn-Schranke	18
1.3.3	Zerebraler Blutfluss	19
1.3.4	Zerebrales Blutvolumen	19
1.4	Glioblastom	19
1.4.1	Definition und Klassifikation.....	19
1.4.2	Epidemiologie und Lokalisation.....	20
1.4.3	Klinische Symptomatik und Manifestation.....	21
1.4.4	Diagnostik	21
1.4.5	Therapie und Prognose	23
2.	Zielsetzung der Arbeit.....	27
3.	Material und Methoden	28
3.1	Patientenkollektiv.....	28
3.1.1	Studien.....	28
3.1.2	Patienten	30
3.2	MR-Bildgebung	32
3.3	Datenauswertung	35

3.3.1	Messung der arteriellen Inputfunktion	35
3.3.2	Messung der Gewebe- und Tumor-Regionen	38
3.3.3	Quantifizierung der Gewebepерfusion	39
4.	Ergebnisse.....	43
4.1	Partialvolumenkorrektur und Pixelanzahl.....	43
4.2	Parameter der Gewebepерfusion.....	43
4.2.1	Zerebraler Blutfluss	43
4.2.2	Zerebrales Blutvolumen	46
4.2.3	Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt	49
4.2.4	Mittlere Transitzeit	51
5.	Diskussion.....	53
5.1	Studiendesign und Auswahl der Patienten	53
5.2	MR-Bildgebung	53
5.3	Datenauswertung	55
5.4	Interpretation der Ergebnisse	57
5.5	Limitationen der Arbeit	60
6.	Zusammenfassung.....	62
7.	Literaturverzeichnis.....	64
8.	Abbildungsverzeichnis.....	74
9.	Tabellenverzeichnis	76
10.	Abkürzungsverzeichnis	77
11.	Danksagung	78
12.	Eidesstattliche Versicherung	79

1. Einleitung

Das Glioblastom gehört zu den häufigsten Gehirntumoren. Aufgrund seiner Malignität hat es eine fatale Prognose. Deshalb werden fortwährend neue Therapieansätze getestet. Einer davon beruht auf dem Einsatz antiangiogenetischer Medikamente zur Reduktion der tumorassoziierten Angiogenese. Eine Möglichkeit der Perfusionmessung im Gehirn stellt das MRT dar. In dieser Arbeit soll die Messung hämodynamischer Parameter bei Patienten mit reseziertem Glioblastom unter Standardtherapie sowie zusätzlicher antiangiogenetischer Therapie mittels DCE-MRI vorgestellt werden.

1.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

1.1.1 Atom und Kernspin

Ein Atom setzt sich aus dem Atomkern und der Elektronenhülle zusammen. Im Kern befinden sich positiv geladene Protonen und elektrisch neutrale Neutronen, in der Hülle negativ geladene Elektronen, die in vorgegebenen Bahnen um den Kern kreisen. Essentiell für die Magnetresonanztomographie (MRT) sind allerdings nur die Atomkerne – jedoch auch nur solche, die eine ungerade Anzahl an Protonen oder Neutronen enthalten. Würde eine gerade Anzahl an Teilchen vorliegen, würden sie sich gegenseitig kompensieren (Pauli-Ausschlussprinzip [1]).

Das im menschlichen Körper am häufigsten vorkommende Atom ist der Wasserstoff. [1] [2] Sein Kern weist eine Besonderheit auf, denn er besteht lediglich aus einem Proton. Jedes Proton besitzt einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin (engl. „to spin“ = sich drehen). Diese Rotation einer positiven Ladung induziert ein magnetisches Dipolmoment. Dadurch verhält sich das Proton wie ein kleiner Magnet und kann von äußeren Magnetfeldern beeinflusst werden.

Diese Eigenschaft wird in der MRT ausgenutzt.

1.1.2 Präzession und Larmofrequenz

Erzeugt man ein äußeres Magnetfeld, richten sich die Spins der Protonen entlang dieses Magnetfeldes aus und beginnen um dessen Längsachse zu kreiseln. Diese Bewegung nennt man *Präzession*.

Die Spins präzedieren mit einer bestimmten Frequenz, der sogenannten Präzessions- oder *Lamorffrequenz*, die durch folgende Formel beschrieben wird:

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B_0$$

ω_0 : Lamorffrequenz in Megahertz [MHz]

γ_0 : gyromagnetisches Verhältnis (Konstante, die für Protonen $\gamma = 42,58$ MHz/T beträgt [1] [2] [3])

B_0 : Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T].

Die Lamorffrequenz ist folglich abhängig von der Stärke des angelegten Magnetfeldes und über das gyromagnetische Verhältnis von dem Kerntyp.

1.1.3 Längs- und Quermagnetisierung

Wirkt keine Kraft auf die Protonen, orientieren sich die Spins nach dem Zufallsprinzip im Raum und ihre Magnetfelder kompensieren sich gegenseitig. Sie haben also nach außen hin kein magnetisches Moment.

Schaltet man nun ein Magnetfeld hinzu, richten sich die Spins entlang der Feldlinien aus und geben dabei Energie an die Umgebung ab. Sie liegen dann entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld. Da die parallele Ausrichtung energetisch minimal günstiger ist, findet sich ein geringer Überschuss an parallel liegenden Spins, der durch die Boltzmann-Verteilung bestimmt ist. Diese kleine Anzahl an Spins bedingt die nach außen hin messbare *Längsmagnetisierung* M_z , die parallel zu der Z-Achse des Magnetfeldes orientiert ist. Sie nimmt mit wachsender Protonendichte und Stärke des äußeren Magnetfeldes zu und sinkt mit steigender Temperatur.

Dieses System kann gestört werden, indem man einen kurzen Hochfrequenz-Puls (HF-Puls) eingibt. Eine Anregung der Spins wird allerdings nur erzielt, wenn die Frequenz dieses Pulses genau der Lamorffrequenz der Spins entspricht. Die Reaktion der Spins auf einen solchen Puls wird Resonanz genannt. Auf diese Weise können die magnetischen Momente zum Beispiel um 90° gekippt werden (90° -Puls). Die Längsmagnetisierung M_z wird damit in die xy-Ebene ausgelenkt. Außerdem werden die Spins durch diesen HF-Puls in Phase gebracht. Phase beschreibt einen Winkel, der die zeitliche Verschiebung der einzelnen Spins zueinander angibt. Vor dem HF-Puls haben die Spins nicht die gleiche Phasenlage, sie ist vollkommen zufällig. Dies bedingt, dass die Magnetisierung in Bezug auf die xy-Ebene gleich Null ist, die einzelnen Komponenten löschen sich gegenseitig aus. Nach der Anregung jedoch präzedieren

die Spins synchron, sie sind phasenkohärent. Dadurch entsteht in der xy -Ebene eine messbare, oszillierende *Quermagnetisierung* M_{xy} . Diese Quermagnetisierung M_{xy} erzeugt in einer Spule eine elektrische Spannung: das MR-Signal.

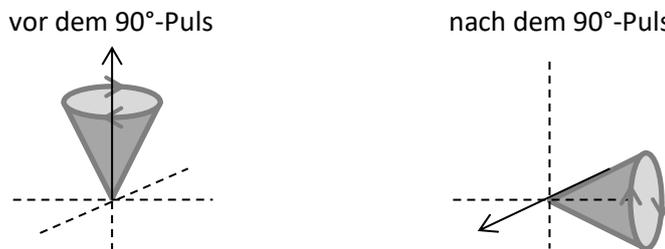


Abbildung 1: Auslenkung der Längsmagnetisierung M_z in die xy -Ebene (nach [1]).

1.1.4 Längs- und Querrelaxation

Unter der Relaxation versteht man die Rückkehr der Spins in ihren Grundzustand. Sie verläuft exponentiell, das heißt, je stärker das System ausgelenkt ist, desto schneller kehrt es in seinen stabilen Ausgangszustand zurück. Die Relaxation wird mit gewebespezifischen Zeitkonstanten wie z.B. T_1 und T_2 beschrieben.

Nach einem 90° -Puls geht die Quermagnetisierung M_{xy} zurück und die Längsmagnetisierung M_z baut sich wieder auf. Das messbare MR-Signal nimmt ab. Diesen Vorgang nennt man *Längsrelaxation*. Grund für die Längsrelaxation sind Molekularbewegungen in der Umgebung der Spins, die kleine Magnetfeldschwankungen hervorrufen und so die Spins unter Energieabgabe an die Umgebung (Gitter) in ihren Gleichgewichtszustand zurückkehren lassen. Deshalb wird die Längsrelaxation auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Sie wird mit der Zeitkonstante T_1 beschrieben, die feldstärke- und gewebeabhängig ist. Aufgrund des Gitters und dessen molekularer Eigenschaften hat Wasser ein langes T_1 , das bedeutet, Wasser relaxiert langsamer als beispielsweise Fett mit einem kurzen T_1 .

	0,2 Tesla	1,0 Tesla	1,5 Tesla
Fett		240	
Muskel	370	730	863
Weißer Substanz	388	680	783
Graue Substanz	492	809	917
Liquor	1400	2500	3000

Tabelle 1: T_1 -Konstanten (in ms) (nach [1]).

Neben der Längsrelaxation findet unabhängig davon ein weiterer Vorgang statt [1] [3], der viel schneller abläuft: die sogenannte *Querrelaxation*. Sie beruht auf der Dephasierung der Spins nach dem HF-Puls und besteht aus zwei Komponenten:

- Wechselwirkung der Spins untereinander: Wie bei der Längsrelaxation beeinflussen auch hier die geringen Magnetfeldänderungen durch umgebende Spins den einzelnen Spin. Da die Präzessionsfrequenz feldstärkeabhängig ist, verlieren die Spins durch die Änderung der Stärke des Magnetfelds ihre Phasenkohärenz. Aufgrund der Interaktion der einzelnen Spins wird dieser Vorgang auch Spin-Spin-Relaxation genannt. Seine Zeitkonstante heißt T2.
- Magnetfeldinhomogenitäten durch den Magneten, also das Gerät selbst, und den menschlichen Körper: Dies führt auch zur Dephasierung der Spins, allerdings schneller als T2, nämlich mit der Zeitkonstanten T2*. Mit geeigneten Pulssequenzen ist diese Dephasierung im Gegensatz zur Spin-Spin-Relaxation umkehrbar.

T2 ist ebenso wie T1 gewebsspezifisch. Die T2-Relaxation beruht auf der Wechselwirkung von benachbarten magnetischen Momenten. Entsprechend haben Flüssigkeiten wie z.B. Wasser lange T2-Zeiten. In festeren Geweben wie z.B. Fettgewebe haben benachbarte magnetische Momente mehr Gelegenheit zur Wechselwirkung, was zu kürzeren T2-Zeiten führt.

Fett	84
Muskel	47
Weißer Substanz	92
Graue Substanz	101
Liquor	1400

Tabelle 2: T2-Konstanten (in ms) (nach [1]).

Die T2-Relaxation ist weitgehend feldstärkeunabhängig und verläuft ohne Energieabgabe. Zusammenfassend führen Längs- und Querrelaxation zu einem Abfall des MR-Signals.

1.1.5 Echo- und Repetitionszeit

Um das MR-Signal zurückzuholen und den T2*-Effekt zu eliminieren, nutzt man ein Echo. [3] Dieses kann z.B. durch einen 180°-Puls erzeugt werden, der nach der Zeit τ nach dem 90°-Puls geschaltet wird. Nach der Zeit 2τ , der sogenannten *Echozeit TE* („time to echo“), erhält man dann das gewünschte Echo. Die Phasenreihenfolge der Spins wird also mit dem 180°-Puls umgekehrt, sodass die schnellen und

langsamen Spins nach der Echozeit TE wieder auf gleicher Höhe sind und damit in Phase präzedieren (Rephasierung).

Die *Repetitionszeit TR* („time to repetition“) ist definiert als die Zeit zwischen zwei Anregungen, also hier zwischen zwei 90°-Pulsen.

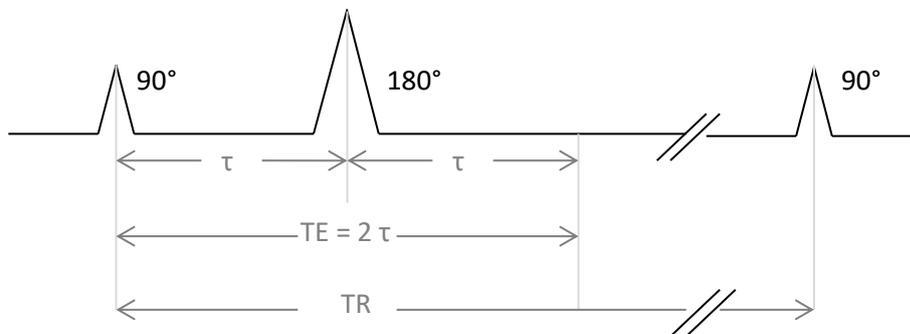


Abbildung 2: Darstellung der Echozeit TE und der Repetitionszeit TR (nach [1]).

Die Relevanz und Anwendung der Echo- und Repetitionszeit wird im Kapitel „1.1.7 Pulssequenz“ beschrieben.

1.1.6 Schichtwahl und Ortskodierung

Schichtwahl

Im MR-Tomographen verläuft die Z-Achse, also die Richtung des Magnetfeldes, entlang des Körpers des Patienten. Wäre das Magnetfeld homogen, also an allen Stellen gleich stark, würden durch einen HF-Puls in Höhe der Larmofrequenz alle Spins im Körper angeregt werden. Eine Zuordnung der Daten zu einem bestimmten Ursprungsort wäre unmöglich.

Dieses Problem kann mit Hilfe eines Magnetfeld-Gradienten gelöst werden. Ein Gradient beschreibt einen Anstieg oder eine Änderung der Stärke des Magnetfeldes in einer definierten Richtung. Durch zwei Spulen am Kopf- und Fußende der zu untersuchenden Person können Gradienten so geschaltet werden, dass es zu einer linearen Veränderung der Magnetfeldstärke kommt (siehe Abbildung 3).

Da die Larmofrequenz feldstärkeabhängig ist, unterscheiden sich die Larmofrequenzen der Spins nun entlang des Magnetfeldgradienten und die Spins präzedieren unterschiedlich schnell. Zur Anregung einer bestimmten Schicht muss der HF-Puls also die Larmofrequenz dieser Schicht haben (Resonanz). Um folglich nur Protonen in der gewünschten Schichtposition anzuregen, wird der sogenannte *Schichtgradient* G_s zeitgleich zum HF-Puls geschaltet.

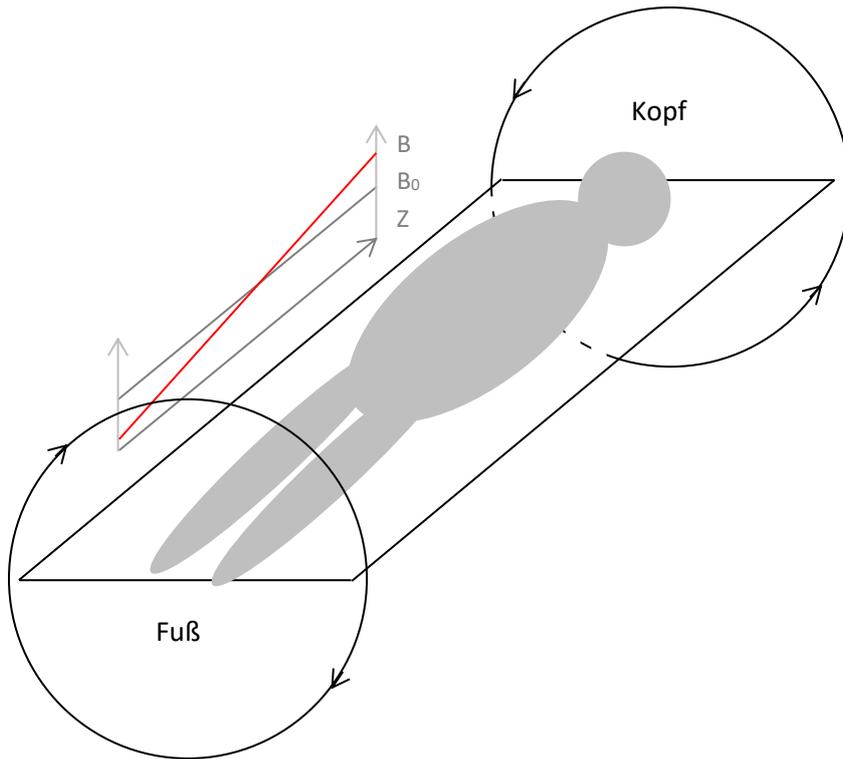


Abbildung 3: Zwei Spulen am Kopf- und Fußende des Patienten mit gleicher Stromstärke und gegenläufiger Polung führen zu einer linearen Veränderung des ursprünglichen Magnetfeldes B_0 (nach [1]).

Durch Änderung der Frequenz des Pulses kann die Schichtposition verändert werden. Eine Beeinflussung der Schichtdicke durch eine vergrößerte Bandbreite des HF-Pulses bedingt zum einen die Anregung einer höheren Zahl an Spins. Andererseits kann die Dicke durch die Stärke des Gradienten modifiziert werden: Ein stärkerer Gradient bewirkt eine dünnere, ein schwächerer Gradient eine dickere Schicht.

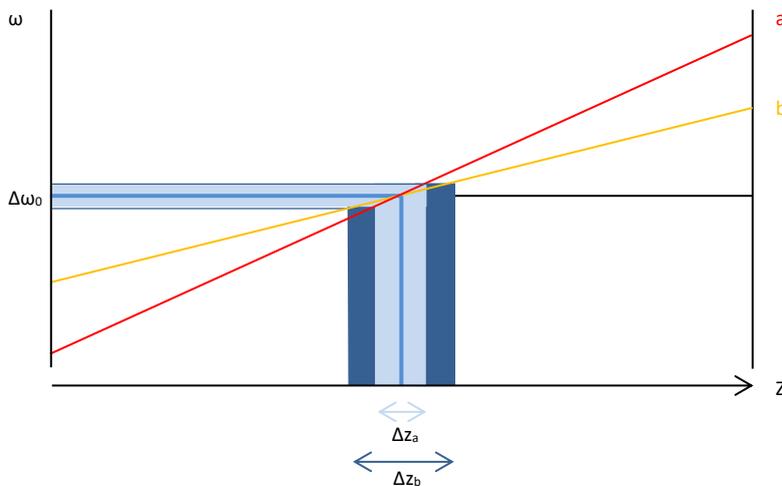


Abbildung 4: Bestimmung der Schichtdicke: Ein stärkerer Gradient führt zu einer dünneren Schichtdicke Δz_a , ein schwächerer Gradient zu einer dickeren Schichtdicke Δz_b (nach [1]).

Mit Schaltung des Schichtgradienten G_s wird somit die Schicht ausgewählt, die z-Koordinate ist damit fixiert. Um innerhalb dieser angeregten Schicht ein Bild aufzunehmen, sind noch zwei weitere Koordinaten x und y nötig, die über Frequenz- und Phasenkodierung zugänglich werden.

Phasenkodierung

Die *Phasenkodierung* kodiert die Ortsinformation innerhalb der angeregten Schicht senkrecht zur Schichtrichtung. Kurz nach dem HF-Puls wird der sogenannte *Phasengradient* G_p geschaltet. Er lässt die Spins entlang der y -Achse verschieden schnell präzedieren, oben schneller, unten langsamer. So erhalten die Spins „oben“ einen Phasenvorsprung gegenüber den Spins „unten“. Wird der Gradient abgeschaltet, präzedieren die Spins mit gleicher Geschwindigkeit weiter, die unterschiedlichen Phasenlagen aber werden beibehalten.

Frequenzkodierung

Den letzten Schritt der Ortskodierung stellt die *Frequenzkodierung* dar. Sie definiert den Ort von „rechts“ nach „links“ entlang der x -Achse. Dafür wird während des Empfangs des Echos wieder ein Gradient entlang der x -Achse des Bildes geschaltet, der *Frequenzgradient* G_f . Dieser verändert wiederum die Larmorfrequenzen der Spins, diesmal von rechts nach links. Wird also gleichzeitig das MR-Signal gemessen, können die verschiedenen Orte der Spins anhand der unterschiedlichen Larmorfrequenzen bestimmt werden.

Fourier-Transformation

Aus all diesen Daten zur Ortskodierung wird mittels *Fourier-Transformation* das MR-Bild berechnet. Sie trennt das erhaltene Signal in seine einzelnen Bestandteile und führt somit eine Frequenzanalyse durch. Dies funktioniert problemlos für die Frequenzkodierung. Für die Phasenkodierung allerdings reicht eine Messung zur Ortsbestimmung nicht aus. Hier müssen mehrere Messungen mit jeweils unterschiedlicher Phasenkodierung durchgeführt werden. Die daraus resultierenden Daten können dann mittels einer zweiten Fourier-Transformation weiterverarbeitet werden. Deshalb wird dieser Vorgang auch als *zweidimensionale Fourier-Transformation 2D-FT* bezeichnet.

1.1.7 Pulssequenz

Die bisher beschriebenen Vorgänge müssen nun zueinander in Verbindung gebracht werden, um mit einem Spin-Echo ein Bild generieren zu können.

Um ein MR-Bild zu erhalten, wird zuerst ein 90° -Puls geschaltet, damit die Längsmagnetisierung M_z in die Quermagnetisierung M_{xy} ausgelenkt wird. Gleichzeitig wird die Schichtwahl mithilfe des *Schicht-*

gradienten G_S durchgeführt. Anschließend wird kurz der *Phasengradient* G_P geschaltet, um die Ortskodierung in y-Richtung zu definieren. Da die Spins nach dem 90° -Puls dephasieren, werden ihre Phasenlagen nach der Zeit τ durch einen *180°-Puls* wieder synchronisiert. Um die Schicht zu bestimmen, muss wieder ein *Schichtgradient* G_S wirken. Danach kann nach der Zeit 2τ , also der Echozeit TE, das MR-Signal gemessen werden. Der Frequenzgradient G_F muss zeitgleich dazu geschaltet werden, damit die Spins entlang der x-Achse identifiziert werden können.

Dieses Schema definiert eine *Spinecho-Sequenz* und wird so lange wiederholt, bis alle Phasenkodierschritte erfasst sind. Die *Repetitionszeit TR* bestimmt den Abstand zwischen den einzelnen 90° -Pulsen. Durch Veränderung der Repetitionszeit TR und der Echozeit TE können verschiedene Bildkontraste erzeugt werden. Durch die Wichtung nach unterschiedlichen Gewebeeigenschaften können verschiedene Aspekte des Gewebes betont werden. Man spricht z.B. von T1-gewichteten, T2-gewichteten und protonengewichteten Bildern.

T1-Gewichtung

Durch die Wahl von TR wird vor allem die Gewichtung nach der Längsrelaxationszeit, also T1, beeinflusst: Wählt man TR kurz, so ist die Longitudinal-Magnetisierung beim folgenden 90° -Puls noch nicht vollständig wiederhergestellt. Gewebe mit einem kurzen T1 relaxieren schnell, solche mit langem T1 brauchen mehr Zeit. Ist die T1-Zeit also kurz, relaxiert die Magnetisierung schnell. Das wiederum heißt, dass bei dem nächsten 90° -Puls mehr Magnetisierung zur Verfügung steht, damit wird ein größeres Signal erzeugt und das Bild wird heller.

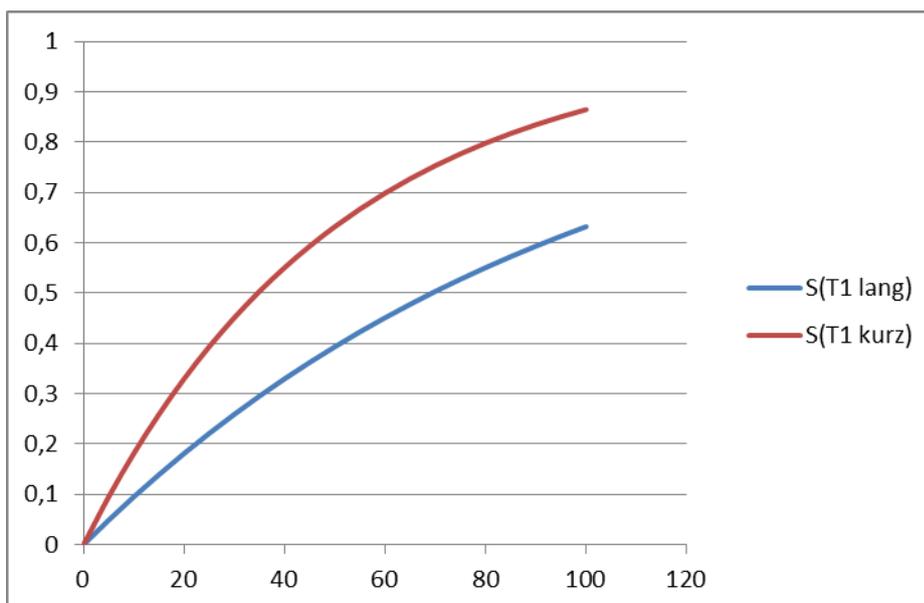


Abbildung 5: Längsmagnetisierung für zwei unterschiedliche T1-Zeiten.

Weniger Längsmagnetisierung M_z dagegen stellt weniger Magnetisierung bereit, was zu einem geringen Signal und einem dunklen Bild führt. Die Signale sind nach kurzem TR natürlich geringer als nach langem TR (weniger Längsmagnetisierung M_z führt zu weniger Signal bei der nächsten Messung). Um ungewünschten T2-Kontrast zu unterdrücken (siehe unten) und um die Signalausbeute zu maximieren, wird bei T1-gewichteten Sequenzen TE so kurz wie möglich gewählt.

T1-Gewichtung bedeutet also kurzes TR und kurzes TE.

T2-Gewichtung

Im Allgemeinen ist die T2-Zeit deutlich kürzer als die T1-Zeit. Da die Querrelaxation nach dem 90°-Puls also zügig verschwindet, wird der Kontrast von T2-gewichteten Bildern durch TE bestimmt. Wird TE kurz gewählt, hat die Querrelaxation kaum begonnen und der T2-Kontrast ist minimal. Bei längeren Echozeiten TE werden die Unterschiede zwischen Geweben mit kurzem und solchen mit langem T2 immer deutlicher. Ein kurzes T2 heißt schneller Verlust der Querrelaxation, das Signal ist gering und es erscheint im Bild dunkel. Im Gegensatz dazu ist die Querrelaxation bei einem langen T2 noch nicht vollständig abgelaufen, was ein starkes Signal und damit ein helles Bild verursacht. Um den Einfluss von T1 gering zu halten, wird für TE eine lange Zeit gewählt. Ist TE allerdings zu lang, so verschwindet das Signal völlig.

Für eine *T2-Gewichtung* braucht man folglich ein langes TR und ein langes TE.

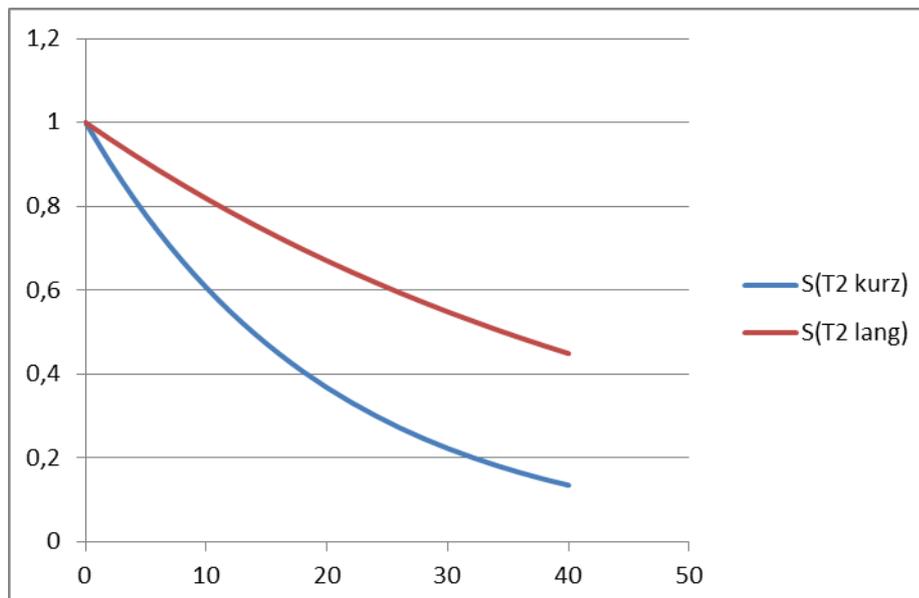


Abbildung 6: Quermagnetisierung für zwei unterschiedliche T2-Zeiten.

Protonengewichtete Bilder

Die Protonendichte spiegelt die Anzahl der Protonen pro Volumeneinheit wider [1] [3]. Sie beschreibt also den Maximalwert eines Signals, das von einem Gewebe abgegeben werden kann [1] [3]. Um ein *protonengewichtetes Bild* zu erhalten, darf die Wirkung von T1 und T2 auf das Bild nur sehr gering sein. TR wird also lang gewählt, denn dann wird das Bild kaum von der Längsrelaxation beeinflusst, sondern hauptsächlich von der Spinanzahl im Gewebe. Nimmt man zudem ein kurzes TE, vermindert man den Einfluss von T2. Die Querrelaxation beginnt gerade erst und trägt wenig zum Bildkontrast bei. Im Bild stellt sich das wie folgt dar: Gewebe mit großer Protonendichte erscheinen hell, diejenigen mit geringer Protonendichte dunkel.

Ein protonengewichtetes Bild bekommt man deshalb durch ein langes TR und ein kurzes TE.

1.1.8 K-Raum

Als *K-Raum* wird ein mathematischer Datenraum bezeichnet, in dem alle gemessenen Daten vorliegen. Er enthält eine Achse K_x , die horizontale Frequenzrichtung, und eine Achse K_y , die vertikale Phasenrichtung. Aus der Anordnung der Rohdaten wird später mittels Fourier-Transformation das MR-Bild berechnet. Dabei beeinflussen Daten, die im Zentrum des K-Raumes liegen, maßgeblich den Kontrast. Daten am Rand des K-Raumes enthalten vor allem Informationen zum Raum, tragen also zur Auflösung des Bildes bei.

Bei einer kartesischen Auslese des k-Raums wird jede Zeile während eines Frequenzkodiergradienten ausgelesen, die y-Position dieser Zeile wird durch den Phasenkodiergradienten beeinflusst.

1.1.9 Kontrastmittel

Zur Verstärkung von Gewebekontrasten werden Kontrastmittel verwendet. Durch Beeinflussung der Relaxationszeiten wird so die Signalintensität in den betroffenen Geweben verändert.

Häufige Anwendung in der MRT findet das paramagnetische Metall Gadolinium. Da das ungebundene Gd^{3+} -Ion toxisch ist, wird es an Chelatbildner wie DTPA gekoppelt. Dieser Komplex besitzt eine gute Wasserlöslichkeit und gelangt nicht in die Zellen. Bei intravenöser Gabe verteilt sich das Kontrastmittel im Gefäßsystem, ohne die intakte Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Ist diese Schranke allerdings gestört, dringt es in das umliegende Gewebe ein.

Gadolinium-basierte Kontrastmittel verkürzen die T1-Relaxationszeit aller Protonen in ihrer unmittelbaren Umgebung und bewirken dadurch eine Signalzunahme in T1-gewichteten Sequenzen. Ein weiterer Effekt, der in der klinischen Routine deutlich seltener benutzt wird, ist die Verkürzung der T2-Zeit

durch Gadolinium-basierte Kontrastmittel. Dieser Effekt hängt allerdings auch stark von der räumlichen Verteilung des Kontrastmittels im Gewebe ab (siehe unten). Aufgrund der besseren Erkennbarkeit einer zunehmenden Signalintensität werden Kontrastmittel im Allgemeinen in Kombination mit T1-gewichteten Sequenzen verwendet. [4]

1.2 Dynamische Kontrastmittelunterstützte MRT-Messungen

Dynamische Kontrastmittelunterstützte MRT-Messungen liefern nicht- oder minimalinvasiv direkte Informationen über die Durchblutung eines Gewebes. [3] [5] Dazu werden vor, während und nach intravenöser Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels die Signaländerungen zeitaufgelöst gemessen und daraus die hämodynamischen Parameter bestimmt. [5] [6] [7]

Unter anderem kann die sogenannte dynamische Suszeptibilitäts-gewichtete MR-Bildgebung (DSC-MRI, „dynamic susceptibility-weighted contrast magnet resonance imaging“) herangezogen werden, bei der T2- oder T2*-gewichtete Sequenzen zur Messung der Boluspassage verwendet werden. Das Kontrastmittel führt in diesen Sequenzen zu einem Signalabfall. [3] [8] [9] Standardmäßig wird die DSC-MRI im Gehirn verwendet. [3] [5] [7] [8] [10] Dort verteilt sich das Kontrastmittel aufgrund der Blut-Hirn-Schranke lediglich intravaskulär und diffundiert nicht in das Interstitium. Die T2*-Effekte sind im Gehirn so trotz geringer Kontrastmittelkonzentrationen signifikant stärker [5] [7] [8] [10], da auch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR, „signal-to-noise-ratio“), welches die Wechselwirkung zwischen Signaländerung und Bildrauschen beschreibt, hoch ist. [7] [10] [11] Ist die Blut-Hirn-Schranke allerdings defekt, wie es beispielsweise bei vielen Gehirntumoren der Fall ist, entsteht ein Verlust des Suszeptibilitäts-Kontrastes. [7] [11] So bleibt die absolute Quantifizierung der Perfusion wegen der Differenz der Relaxivität des Kontrastmittels zwischen Gewebe und Blut und die Bestimmung der Permeabilität eines Gefäßes durch die DSC-MRI problematisch. [5] [7] [9] [10] [11]

Die dynamische Kontrastverstärkte MR-Bildgebung (DCE-MRI, „T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging“) hingegen verwendet T1-gewichtete Sequenzen. Sie findet vor allem außerhalb des Gehirns und bei Tumoren Anwendung. [3] [6] [7] [10] Die übliche Maßeinheit SNR zur Bestimmung der Magnetresonanz-Intensität (MR-Intensität) in Relation zum Bildrauschen sollte in der DCE-MRI durch das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR, „contrast-to-noise-ratio“) ersetzt werden, das die maximale Signaländerung durch das Kontrastmittel zur Standardabweichung der Bilder vor Ankunft des Kontrastmittels ins Verhältnis setzt. [5] [12]

1.2.1 Parameter

Mithilfe dynamischer Kontrastmittelunterstützter MRT-Messungen lassen sich Perfusions- und Permeabilitätsparameter bestimmen. Dazu gehören der zerebrale Blutfluss (CBF, „cerebral blood flow“), das zerebrale Blutvolumen (CBV, „cerebral blood volume“), die mittlere Transitzeit (MTT, „mean transit time“) und das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS, „permeability-surface area product“).

Als CBF bezeichnet man das Plasmavolumen in Millilitern, das in einer Minute durch die Kapillaren von 100g Gewebe fließt. CBV quantifiziert das Volumen der Mikrovaskulatur und wird in Milliliter pro 100g Gewebe angegeben. Mittels PS misst man den Plasmafluss in Millilitern über die Gefäßwand von 100g Gewebe in einer Minute, im Grunde also die Durchlässigkeit der Kapillarwand. [7] [9] [10]

Die MTT eines Gewebes beschreibt die durchschnittliche Zeit der Passage von Kontrastmittel durch das Gefäßsystem dieses Gewebes und wird in Sekunden angegeben. [5] [7] [8] [10] Im Kapillarbett bewegt sich der Wert im Bereich von Sekunden, im extravaskulären Raum im Bereich von Minuten. [7] [10]

1.2.2 Messmethode

Wie oben beschrieben, werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten, bezogen auf die Kontrastmittelgabe, dynamische T1-gewichtete MRT-Messungen durchgeführt. Aus den gemessenen Signaländerungen können dann Konzentrations-Zeit-Kurven erstellt werden, woraus letztlich die Perfusionsdaten und Permeabilitätsparameter hervorgehen. [5] [7] [10]

Zuerst müssen also von den gemessenen, zeitaufgelösten Signalintensitäten zeitaufgelöste Kontrastmittelkonzentrationen abgeleitet werden. [5]

Das Kontrastmittel führt zu einer Verkürzung der T1-Relaxation und damit zu einem Signalanstieg. [3] [5] [7] Für die bei der DCE-MRI verwendeten Konzentrationen kann man von einer Linearität zwischen der Kontrastmittelkonzentration und der Relaxationsrate, und somit der Signalintensität, ausgehen. [13] [14] So entstehen die relevanten Konzentrations-Zeit-Kurven.

Daraufhin müssen die erzeugten Kurven mithilfe der sogenannten Tracerkinetik analysiert werden, um die hämodynamischen Parameter zu erhalten. [5] [10]

Dazu ist nicht nur die Konzentrations-Zeit-Kurve des zu untersuchenden Gewebes notwendig, sondern auch die eines zuführenden arteriellen Gefäßes (AIF, „arterial input function“). [5] [7] [10] Die allgemeine Verbindung zwischen der AIF $c_a(t)$ und der Gewebekonzentration $c_t(t)$ [5] [8] [10] wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$c_t(t) = F_p \cdot R(t) * c_a(t).$$

* ist das Zeichen für eine Faltung. F_p stellt den Plasmafluss dar. Die Residuenfunktion beschreibt den Anteil des Kontrastmittels, der bei jeder beliebigen Zeit $t > 0$ nach sehr kurzer Kontrastmittelinjektion im Gewebe verbleibt. [8] [9] Das Produkt aus Plasmafluss und Residuenfunktion wird Impulsantwortfunktion genannt und enthält alle hämodynamischen Eigenschaften des Gewebes. [12]

Um daraus die Perfusionsparameter zu gewinnen, stehen modellfreie Methoden, Ein-Kompartiment- oder Mehr-Kompartiment-Modelle zur Verfügung.

Modellfreie Methoden sind der wahrscheinlich einfachste Weg Informationen über die Kinetik einer Kontrastmittelakkumulation zu erhalten. [15] Sie basieren auf einer numerischen Entfaltung und machen keine Angabe über die Form der Residuenfunktion und somit die hämodynamischen Eigenschaften eines Gewebes. [12]

Kompartiment-Modelle hingegen erlauben die kombinierte Messung von Perfusion und Permeabilität. [10] Ein Kompartiment ist eine definierte Region, in der sich das Kontrastmittel unverzüglich und gleichmäßig verteilt. [12] Das Kontrastmittel hat also im gesamten Kompartiment die gleiche Konzentration [10] und der Fluss aus dem Kompartiment heraus ist proportional zur Konzentration im Kompartiment. [7] [12] Zwei-Kompartiment-Modelle können gut im Gehirn angewendet werden. [7] [10] Bei Tumoren sind ebenfalls Zwei-Kompartiment-Modelle wie das Exchange-Modell angemessen. [11] [16] Mithilfe dieser Kompartiment-Modelle lassen sich folglich unabhängige hämodynamische Parameter bestimmen.

Die Wahl des am besten passenden Modells hängt unter anderem von dem zu untersuchenden Gewebe und der Datenqualität, wie beispielsweise dem Injektionsprotokoll oder der zeitlichen Auflösung, ab. [7]

1.3 Physiologie der Gehirndurchblutung

1.3.1 Anatomie der Gehirngefäße

Die arterielle Blutversorgung des Gehirns wird durch zwei jeweils paarig angelegte große extrakranielle Arterien gewährleistet.

Dies sind zum einen die Arteria carotis interna sinistra und dextra, die der Arteria carotis communis entspringen. Die beiden Arterien zweigen sich im Schädelinneren auf beiden Seiten jeweils in die Arteria cerebri anterior, die den medialen Frontal- und Parietallappen sowie die Mantelkante versorgt, und die Arteria cerebri media, deren Versorgungsgebiet sich über den Großteil der Konvexität und der Basalganglien erstreckt, auf. Die rechte und linke Arteria cerebri anterior werden durch die Arteria communicans anterior verbunden.

Zum anderen wird das Gehirn von den beiden Vertebralarterien versorgt. Diese sind der erste Ast der Arteria subclaviae. Sie bilden die Arteria basilaris, die sich ihrerseits in die beiden Arteria cerebri posteriores aufteilt. Diese versorgen den Okzipitallappen und den unteren Bereich des Temporallappens. Durch die Arteriae communicantes posteriores wird auf beiden Seiten eine Anastomose zwischen der Arteria cerebri posterior und der Arteria cerebri media hergestellt. Zusammen mit der Arteria communicans anterior entsteht so der Circulus arteriosus cerebri.

Der venöse Abfluss des Blutes erfolgt über die oberflächlichen und tiefen Hirnvenen in die Sinus durae matris. Der Sinus sagittalis superior und der Sinus rectus, in den der Sinus sagittalis inferior fließt, münden im Confluens sinuum. Rechts und links des Confluens sinuum verläuft der Sinus transversus, der seinerseits in den Sinus sigmoideus übergeht. Von dort aus fließt das venöse Blut fast ausschließlich in der Vena jugularis interna nach extrakranial Richtung Herz. [17] [18]

1.3.2 Blut-Hirn-Schranke

Um die optimale Funktion des Gehirns gewährleisten zu können, muss ein konstantes Milieu innerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) vorherrschen. Dies wird durch die Blut-Hirn-Schranke sichergestellt. Wichtige Bestandteile sind die Tight Junctions zwischen den Endothelzellen und die die Endothelzellen umgebenden Astrozytenfortsätze. Aufgrund der Lipide in der Plasmamembran der Endothelzellen können nicht nur die Atemgase O_2 und CO_2 , sondern auch lipidlösliche Substanzen bis zu einer bestimmten molekularen Masse ihrem Konzentrationsgradienten folgend die Blut-Hirn-Schranke passieren. Für wichtige stoffwechselrelevante Substanzen wie Glukose finden sich spezifische selektive Transportsysteme. Auch durch primär aktive Transportmechanismen wird das intrazerebrale Milieu reguliert. [19] [20] [21]

Ist die Blut-Hirn-Schranke gestört, können auch schädliche Substanzen ins Gehirn gelangen und so die Funktion des ZNS beeinträchtigen.

1.3.3 Zerebraler Blutfluss

Unter Ruhebedingungen verbraucht das menschliche Gehirn ca. 15% des Herzzeitvolumens (HZV). [20] [21] [22] Bei einer relativ konstanten Gesamtdurchblutung des Gehirns von ca. 750ml Blut pro Minute erhält die graue Substanz einen größeren Anteil des HZV als die weiße Substanz. Außerdem werden stärker beanspruchte Areale besser durchblutet. [20] [21]

Der zerebrale Blutfluss (CBF, „cerebral blood flow“) quantifiziert die Gewebepfusion in den Kapillaren und kann mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gemessen werden. [10] [23] Für die graue Substanz ergeben sich so Werte von rund 40ml pro Minute und 100g Hirngewebe. [23] [24] [25] Für die weiße Substanz sind es ungefähr 20ml/ min/ 100g. [23]

1.3.4 Zerebrales Blutvolumen

Wie auch der CBF kann das zerebrale Blutvolumen (CBV, „cerebral blood volume“) mithilfe der PET quantifiziert werden. Das CBV wird in Milliliter Blut in den Kapillaren pro 100g Gewebe gemessen. [10] [23] [26] Normale weiße Substanz zeigt Werte von 2 – 3ml/ 100g und graue Substanz Werte von 3,5 – 5,2ml/ 100g. [23] [24] [25]

1.4 Glioblastom

1.4.1 Definition und Klassifikation

Glioblastome sind entdifferenzierte, raumfordernde Läsionen des Gehirns. Sie werden nach dem Schema der World-Health-Organisation (WHO) klassifiziert. [27] Neben der Gliomatosis cerebri und den verschiedenen Formen der Astrozytome gehören Glioblastome histologisch zu den astrozytischen Tumoren, die dem neuroepithelialen Gewebe entspringen (siehe Tabelle 3). Zudem werden sie den WHO Grad IV-Tumoren zugeordnet. Dieses Grading der WHO stützt sich nicht auf die histologische Form der Hirntumore, sondern bewertet sie hinsichtlich ihrer Malignität. [27] Glioblastome sind somit Tumore mit einer fatalen Prognose.

Tumor-Typ		WHO-Grad
<i>Neuroepitheliale Tumoren</i>		
Astrozytäre Tumoren	Diffuses Astrozytom Anaplastisches Astrozytom Glioblastom Pilozytisches Astrozytom Pleomorphes Xanthoastrozytom Subependymales Riesenzellastrozytom	II III IV I II I
Oligodendrogliale Tumoren	Oligodendrogliom Anaplastisches Oligodendrogliom	II III
Ependymale Tumoren	Ependymom Anaplastisches Ependymom Myxopapilläres Ependymom; Subependymom	II III I
Mischgliome	Oligoastrozytom Anaplastisches Oligoastrozytom	II III
Tumoren des Plexus choroideus	Plexus-choroideus-Papillom Plexus-choroideus-Karzinom	I III
Neuroepitheliale Tumoren ungeklärten Ursprungs	Astroblastom Gliomatosis cerebri Chordoides Gliom des 3. Ventrikels	- III II
Neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumoren		
Parenchymatöse Tumoren der Pinealis	Pineozytom Pineozytom/Pineoblastom Pineoblastom	II - IV
Embryonale Tumoren	Medulloepitheliom; Neuroblastom; Ependymoblastom Primitive neuroektodermale Tumoren Medulloblastom	IV IV IV

Tabelle 3: Einteilung der neuroepithelialen Gehirntumoren nach der WHO-Klassifikation 2007 (nach [27]).

1.4.2 Epidemiologie und Lokalisation

Pro Jahr erkranken ungefähr 3/100.000 Menschen an einem Glioblastom. Mit circa 15 % aller primären intrakraniellen Neoplasien sind Glioblastome nach den Meningeomen die häufigste Entität. Innerhalb der primären malignen Hirntumoren stellen sie sogar knapp 50 %. Das mediane Erkrankungsalter liegt jenseits des 60. Lebensjahres. Zwar können Glioblastome in jedem Lebensalter auftreten, sind dann aber deutlich seltener. Zudem ist die männliche Bevölkerung 1,6-mal häufiger betroffen als die weibliche. [28]

Primäre Glioblastome entstammen vermutlich glialen oder neuronalen Stammzellen. [29] [30] Auch eine sekundäre Entstehung aus niedriggradigen Astrozytomen ist möglich. Mit Tumorsyndromen, wie beispielsweise der Neurofibromatose Typ 1 und 2 oder dem Li-Fraumeni-Syndrom, sind Glioblastome ebenfalls assoziiert.

Meist sind die infiltrierend wachsenden Glioblastome subkortikal in den Großhirnhemisphären lokalisiert. Hier können sie in allen Hirnlappen auftreten. Bevorzugt befinden sich maligne Hirntumore allerdings frontal, am seltensten okzipital. [28] Teilweise breiten sich Glioblastome auch über den Balken aus und befallen so die kontralaterale Hirnhälfte, es entstehen sogenannte Schmetterlingsgliome. Eine weitere Zellaussaat im ZNS oder Liquor findet hingegen selten statt.

1.4.3 Klinische Symptomatik und Manifestation

Die klinische Manifestation von Glioblastomen ist äußerst variabel und hängt im Wesentlichen von der Lokalisation des Tumors ab. Häufig werden sie jedoch durch epileptische Anfälle und Zeichen erhöhten Hirndrucks, wie beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, symptomatisch. Das Auftreten fokal neurologischer Defizite sollte auch an einen zerebralen raumfordernden Prozess denken lassen. Eine Wesensveränderung im Rahmen eines organischen Psychosyndroms kann ebenfalls ein Hinweis auf ein Glioblastom sein. In einigen Fällen finden sich auch Infarkte, tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien.

All diese Symptome sind jedoch unspezifisch und können bei vielen Erkrankungen auftreten. Sie beweisen keinesfalls das Vorliegen eines Glioblastoms. Stellt sich ein Patient mit der entsprechenden klinischen Situation vor, so müssen weitere diagnostische Schritte in die Wege geleitet werden.

1.4.4 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine zerebrale Raumforderung steht die Bildgebung an erster Stelle.

Magnetresonanztomographie

Der diagnostische Goldstandard bei Hirntumoren ist die MRT. Diese sollte in zwei Ebenen und einer Schichtdicke, die 5 mm nicht überschreitet, gefahren werden. [31]

Typischerweise zeigen sich Glioblastome in der T1-Wichtung iso- bis hypointens, in der T2-Wichtung und der FLAIR-Sequenz („fluid attenuated inversion recovery“) eher heterogen hyperintens. Nekrotische Areale und ein peripheres Ödem sind charakteristisch für das Glioblastom. Nach Kontrastmittelgabe findet sich ein ringförmiges, inhomogenes Enhancement in der Randzone (Girlandenform). Da das Glioblastom ein sehr gefäßreicher Tumor ist, kann es durch diese Neovaskularisationen auch zu Einblutungen in das Tumorgewebe kommen.

Computertomographie (CT)

Zwar ist die MRT Mittel der ersten Wahl in der Diagnostik eines Hirntumors, trotzdem kann im Akutfall zunächst eine kraniale Computertomographie (CCT, „cranial computed tomography“) durchgeführt werden. Im Anschluss sollte aber immer eine MRT-Untersuchung stattfinden.

Auf den Bildern zeigt die Tumorregion unterschiedliche Dichtewerte und eine unscharfe Begrenzung zum umgebenden Gewebe. Ein großes Marklagerödem und eine Kontrastmittelanreicherung in der Randzone sind wie in der MRT charakteristisch.

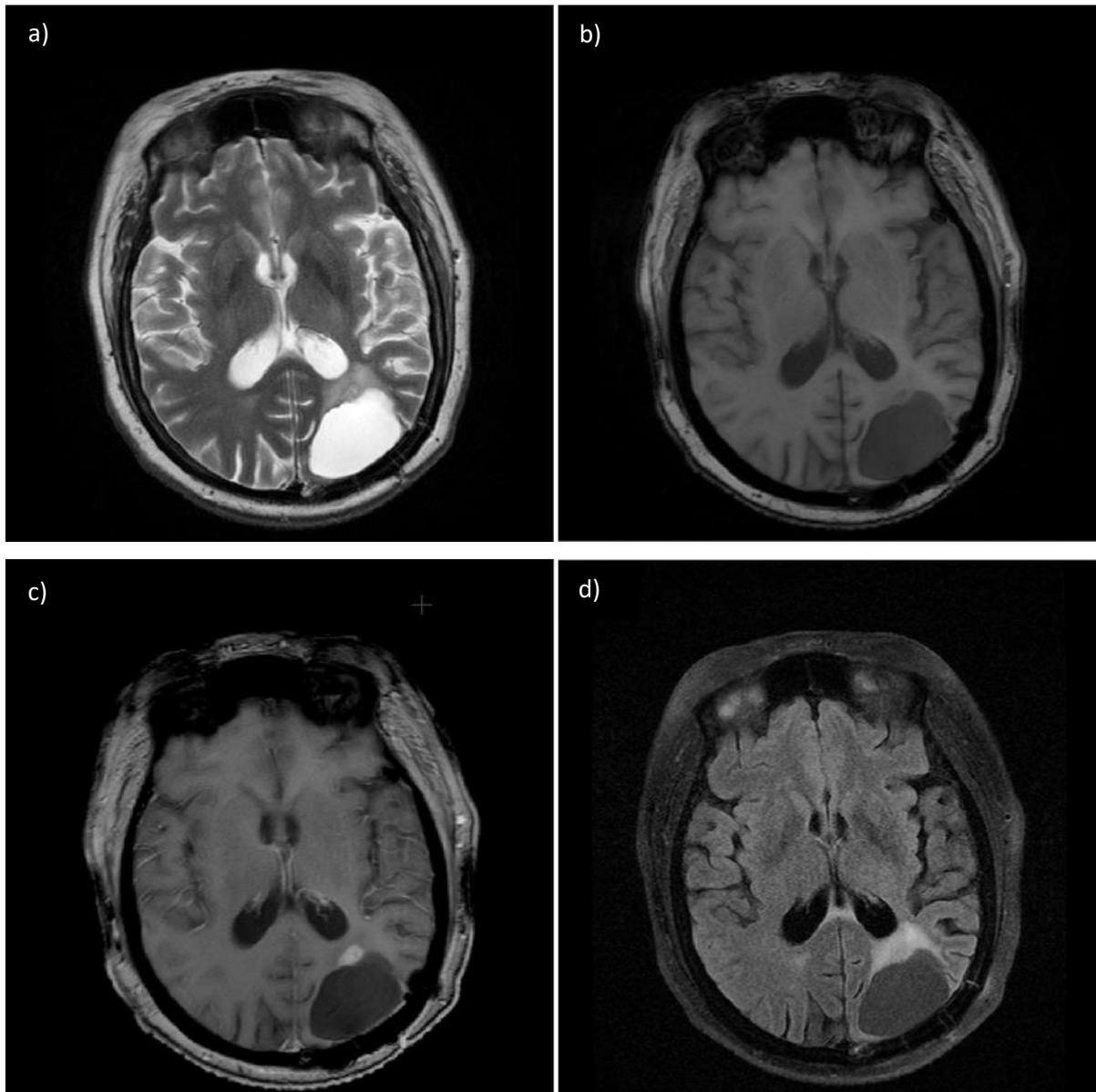


Abbildung 7: MRT-Darstellung des Glioblastoms mit zystischem Anteil: a) T2, b) T1 nativ, c) T1 nach KM-Gabe, d) FLAIR (LMU München).

Angiographie

Die zerebrale Angiographie hat für die Diagnostik wenig Bedeutung. Allerdings kann sie zur Operationsplanung und zu einem präoperativen Gefäßverschluss bei stark vaskularisierten Hirntumoren herangezogen werden. [29]

Glioblastome zeigen hier eine frühe venöse Drainage und arteriovenöse Shunts.

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Mithilfe der PET lassen sich Gewebe hinsichtlich ihrer metabolischen Aktivität untersuchen. Dies ist relevant bezüglich der Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und nichtneoplastischem Gewebe. [32] [33] So können beispielsweise das Zielvolumen für die Strahlentherapie zuverlässiger als nur mit

der MRT oder CT bestimmt werden, was zu einem signifikant höheren medianen Überleben führt. [34]
Weiterhin wird die PET für das Tumorgrading herangezogen. [33]

Operation und Biopsie

Für die endgültige Diagnosesicherung reichen bildgebende Maßnahmen nicht aus. Es muss eine histologische Untersuchung angeschlossen werden. Oft dient die Operation hierbei zugleich als diagnostischer und therapeutischer Eingriff. Sind die Patienten aufgrund ihres Allgemeinzustandes oder der Lage des Tumors primär nicht operabel, sollte eine stereotaktische Biopsie durchgeführt werden. Mithilfe dieses Biopsiematerials kann in der Mehrzahl der Fälle eine definitive Diagnose gestellt und der Methylierungsstatus erhoben werden. [35]

Histologisch sind bei Glioblastomen meist Anaplasien und Nekrosen zu finden. Auch Neovaskularisationen sind typisch.

Weitere diagnostische Maßnahmen

Die oben beschriebenen diagnostischen Maßnahmen reichen zur Diagnosesicherung aus. Zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen können aber weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu gehört beispielsweise die Liquorpunktion, die unter anderem entzündliche Prozesse nachweisen kann. Ein Elektroenzephalogramm kann weiterhin zur Abschätzung der Krampfbereitschaft nach epileptischen Anfällen hinzugezogen werden.

1.4.5 Therapie und Prognose

Primärtherapie

Operation

Auch wenn eine vollständige Resektion des Tumorgewebes aufgrund weitreichender Infiltration in das umliegende Gewebe bei Glioblastomen nicht möglich ist, ist die Entfernung des makroskopisch sichtbaren Tumoranteils Ziel der Operation. Neben Neuronavigationssystemen werden die intraoperative MRT, sowie fluoreszenzgesteuerte Techniken mit 5-Aminolävulinsäure zur Minimierung des postoperativen Resttumorgewebes herangezogen. [36] [37] Ob damit allerdings die Gesamtüberlebensrate verbessert werden kann, ist nicht sicher geklärt. [38] [39] [40] Neuere Studien weisen aber darauf hin, dass das Überleben bei möglichst vollständiger Resektion in Kombination mit der aktuellen Therapie, bestehend aus begleitender und adjuvanter Radiochemotherapie, positiv beeinflusst wird. [41] [42] Wichtig sind jedoch in jedem Fall der Erhalt der neurologischen Funktion und die Vermeidung neuer Defizite. Ist eine Operation unter diesen Umständen nicht möglich, sollte auf sie verzichtet und lediglich eine Biopsie durchgeführt werden. [42]

Standardmäßig wird innerhalb von 72 Stunden nach der Operation eine MRT durchgeführt, um im Verlauf postoperative Veränderungen von Resttumorgewebe unterscheiden zu können. [43] Zur weiteren Verlaufskontrolle bezüglich therapiebedingter Veränderungen versus Tumorrezidiv eignen sich vor allem die PET und MR-Perfusion. [32] [44] [45] [46] [47]

Strahlentherapie

Die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit einem Sicherheitssaum von ca. 2 cm wird zur Standardtherapie des Glioblastoms empfohlen. [48] Hierzu sollte eine Gesamtstrahlendosis von 50 bis 60 Gy in Fraktionen von 1,8 bis 2 Gy angewendet werden. [48] Eine hypofraktionierte Strahlentherapie mit beispielsweise 40 Gy in 15 Fraktionen kann bei Patienten in höherem Alter und schlechten prognostischen Faktoren durchgeführt werden. [49] [50] Ist der O(6)-Methyl-Guanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promotor Methylierungsstatus negativ, ist ebenfalls eine hypofraktionierte Strahlentherapie angebracht. [50] [51] Patienten über 70 Jahre sollten zusätzlich zur palliativen Therapie eine Strahlentherapie von 50 Gy mit Fraktionen von 1,8 Gy erhalten. [52]

Chemotherapie

Die Chemotherapie bei neu diagnostizierten Glioblastom-Patienten unter 70 Jahren und einem Karnofsky-Index von 60 oder mehr verläuft nach dem Protokoll der EORTC-Studie. [53] [54] Dazu wird Temozolomid, ein alkylierendes Zytostatikum, verwendet. Die mediane Überlebenszeit verlängerte sich dadurch in der Studie von 12,1 auf 14,6 Monate, die 2-Jahresüberlebensrate verbesserte sich von 10% auf 26% und das 5-Jahresüberleben von 2% auf 10%. [53] Das Protokoll sieht begleitend eine Stunde vor der Strahlentherapie oder morgens 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) des Medikaments oral vor. Zur Erhaltung wird die Therapie in sechs Zyklen aufgeteilt. Im ersten Zyklus werden 150 mg/m² KOF oral an den Tagen 1 bis 5 mit darauffolgenden 23 Tagen Pause gegeben. Die Zyklen zwei bis sechs werden alle 4 Wochen mit 200 mg/m² KOF oral an den ersten fünf Tagen und anschließender Pause wiederholt. Eine Erhöhung der Dosis von Temozolomid erbrachte keinen Benefit. [55]

Eine wichtige Rolle für den Therapieerfolg von Temozolomid stellt der MGMT-Promotor Methylierungsstatus dar. Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor sprachen in der Studie besser auf das Chemotherapeutikum an als Patienten mit negativem MGMT-Status. [56] [57] Die MGMT-Promotor Methylierung dient so als prädiktiver Biomarker für das Therapie-Outcome und sollte deshalb für die Therapieentscheidung herangezogen werden. [50] [51] [58]

Im Rahmen der AVAGlio- und der RTOG 0825-Studie wurde zusätzlich zu Temozolomid Bevacizumab, ein monoklonaler IgG-Antikörper, der den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) hemmt, untersucht. [59] [60] Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte in beiden Studien belegt

werden, eine Beeinflussung des Gesamtüberlebens allerdings nicht. [59] [60] Der Nutzen von Bevacizumab bleibt kontrovers. [61]

Therapiekontrolle

Nach der Therapie sollten MRT-Kontrollen durchgeführt werden, um den Therapieerfolg und den weiteren Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können. [62] [63] Standardmäßig werden diese Untersuchungen im Abstand von drei Monaten empfohlen, können aber auch individuell an den Krankheitsverlauf angepasst werden.

Rezidivtherapie

Bei Glioblastomen tritt in nahezu jedem Fall im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv auf. Die weitere Therapie hängt dann von vielen Faktoren ab. Dazu gehören die bisher vorgenommenen therapeutischen Maßnahmen, das Alter und der Karnofsky-Index des Patienten sowie die Lage und Ausdehnung des Rezidivs. [64] Ein vorgeschriebenes Therapieprotokoll existiert allerdings nicht.

Eine Reoperation kann bei Patienten diskutiert werden, wenn Größe und Lage des Tumors gewisse Bedingungen erfüllen und der Karnofsky-Index mindestens 70 ist. [65] [66]

Auch eine wiederholte Strahlentherapie in Form einer hypofraktionierten stereotaktischen Bestrahlung muss in Betracht gezogen werden. [67] [68] Hierbei sollte auf eine adäquate Therapieplanung geachtet werden. [69]

Bei Patienten, bei denen trotz Standardtherapie ein Rezidiv auftritt, kann das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten durch die Gabe von Temozolomid verbessert werden. [70] Eine Dosisintensivierung von Temozolomid, beispielsweise mit dem one-week-on/one-week-off-Schema oder dem 3-weeks-on/one-week-off-Schema, gilt als sicher [71] [72], eine deutliche Wirksamkeit konnte allerdings nicht gezeigt werden [73]. Zudem sollte die vorherige Behandlung des Glioblastoms beachtet werden, da sie Auswirkungen auf den Erfolg einer weiteren Therapie mit Temozolomid zu haben scheint. [74] [75]

Bevacizumab ist in vielen Ländern, nicht aber in der Europäischen Union zur Therapie eines Glioblastomrezidivs zugelassen. Die beruht auf zwei Studien, die zwar in der Bildgebung positive Effekte und die Möglichkeit zur Einsparung von Steroiden zeigte, allerdings keinen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. [76] [77] Zudem fand man heraus, dass Bevacizumab mit Lomustin kombiniert einen besseren Effekt aufweist, als jedes Medikament einzeln. [78]

Symptomtherapie

Die unter 1.4.3 beschriebenen Symptome, die im Rahmen einer Glioblastomerkkrankung auftreten können, sollten therapeutisch behandelt werden.

Gegen erhöhten Hirndruck und Ödeme werden vorzugsweise Steroide eingesetzt, deren Dosis im Verlauf allerdings aufgrund mannigfaltiger Nebenwirkungen gesenkt werden sollte. Osmotisch wirksame Substanzen wie Mannitol stellen ebenfalls eine Option dar. Eine neurochirurgische Dekompression zur Entlastung kann in Einzelfällen notwendig werden.

Patienten mit malignen Gliomen haben postoperativ ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. [79] Verschiedene Faktoren, wie Alter des Patienten, Immobilität durch Paresen oder Bettlägerigkeit, Komorbiditäten, Tumorgrad und -größe, Veränderungen des Blutbildes, Chemotherapie und Angiogeneseinhibitoren erhöhen das Risiko von Gefäßverschlüssen. [80] Zur Therapie wird vor allem niedermolekulares Heparin eingesetzt. [80] [81] Trotz des hohen Thromboembolierisikos scheint eine Primärprophylaxe jedoch nicht empfehlenswert. [82]

Auch zur Verhinderung von epileptischen Anfällen sollte ohne Erhebung von Risikofaktoren keine primäre prophylaktische Therapie durchgeführt werden. [83] Nach einem Anfall sollten allerdings Antiepileptika eingesetzt werden. [84] Zur Verfügung stehen klassische und neuere Antikonvulsiva. Die Entscheidung, welches Medikament angewendet werden soll, muss vielfältige Überlegungen mit einbeziehen. [85] [86]

Bei chemotherapiebedingter Übelkeit können Antiemetika wie der 5HT₃-Rezeptor-Antagonist Ondansetron, aber auch das länger wirksame Palonosetron verwendet werden. [87] Ein gängiges Medikament stellt ebenfalls Metoclopramid (MCP) dar.

Nicht vernachlässigt werden darf die psychotherapeutische Unterstützung der Patienten und ihrer Angehörigen. Der Umgang mit der lebensbedrohlichen Erkrankung ist sehr belastend und schwierig und sollte mit fachkundiger Hilfe aufgearbeitet werden. Es kann auch der unterstützende Einsatz von Psychopharmaka diskutiert werden. [88]

Zuletzt soll auf die physische Rehabilitation hingewiesen werden. Inwieweit sie durchgeführt werden kann, hängt unter anderem vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Als Ziel sollte die Optimierung des neurologischen und neurophysiologischen Status angestrebt werden. [31] [64] Der Stellenwert dieser Rehabilitation ist jedoch nicht sicher in Studien belegt. [89]

Prognose

Die Prognose des Glioblastoms ist fatal. Trotz neuer Therapie-Protokolle liegt die mediane Überlebenszeit bei nur 14,6 Monaten. [53] [57] 5 Jahre nach der Diagnosestellung leben noch ca. 5% der Patienten. [28] Untherapiert versterben die Patienten meist innerhalb weniger Wochen bis Monate. Für die Prognose und vor allem die Therapieeffektivität sind unter anderem das Lebensalter, der Karnofsky-Index und der MGMT-Status relevant (s.o.).

2. Zielsetzung der Arbeit

Das Glioblastom stellt mit ca. 50% aller Gliome den häufigsten primären Hirntumor dar. Zudem ist das Glioblastom nach aktuellem Wissensstand nicht kurativ behandelbar und hat mit einer medianen Überlebenszeit von 14,6 Monaten eine infauste Prognose. [53] [57] Aus diesem Grund wird in vielen Studien daran geforscht, mittels neuer Therapieansätze die Überlebenszeit, bzw. das progressionsfreie Überleben der Betroffenen zu verbessern. Einige dieser Studien beschäftigen sich damit, die tumorassoziierte Angiogenese mithilfe bestimmter Medikamente zu reduzieren. Um die Wirkung dieser Therapien zu bestimmen, können nicht nur klinische oder histologische Parameter herangezogen werden. Studien dieser Art verlangen nach Entwicklung bildgebender Verfahren, mit denen sich die angiogenetische Aktivität im interessierenden Gebiet quantifizieren lässt. [90] Dazu bietet es sich an, MR-basierte Methoden zur Messung der Durchblutung eines Gewebes heranzuziehen. Diese dynamischen, kontrastverstärkten MR-Sequenzen sind ein etabliertes Verfahren zur Bestimmung hämodynamischer Parameter, wie das zerebrale Blutvolumen oder der zerebrale Blutfluss, und finden beispielsweise in der Diagnostik solider Tumoren Anwendung. [91] Ob damit auch die Wirkung einer antiangiogenetischen Therapie bei Glioblastom-Patienten bestimmt werden kann, soll in dieser Arbeit untersucht werden. Dazu werden zwei internationale Phase-III-Studien herangezogen. In der CENTRIC EORTC-Studie wird der Einfluss des selektiven $\alpha_v\beta_3$ - und $\alpha_v\beta_5$ -Integrin Inhibitor Cilengitide auf die Gefäßproliferation untersucht [92], die AVAglio-Studie behandelt die Wirkung des VEGF-Inhibitors Bevacizumab [59] [93]. Endpunkte beider Studien ist das Gesamtüberleben, bzw. das progressionsfreie Überleben. Beide Studien sind Placebo-kontrolliert.

Daraus ergeben sich für die durchzuführenden Untersuchungen folgende drei Patientengruppen: die Cilengitide-Gruppe, die Bevacizumab-Gruppe und die Kontroll-/ Placebo-Gruppe. Für die Bestimmung der dynamischen Parameter wird die DCE-MRI gewählt, da sie sich zur absoluten Quantifizierung der Perfusion im Vergleich zur DSC-MRI bei Hirntumoren mit gestörter Blut-Hirn-Schranke besser eignet (s. Abschnitt 1.2).

In dieser Arbeit wird mittels DCE-MRI die Perfusion anhand des zerebralen Blutvolumens, des zerebralen Blutflusses, der mittleren Transitzeit und des Permeabilitäts-Oberflächen-Produktes in bestimmten Gehirnregionen gemessen. Die ermittelten hämodynamischen Parameter werden dann dahingehend untersucht, ob es eine messbare Auswirkung der antiangiogenetischen Therapie auf die mittels DCE-MRI ermittelten Perfusionswerte gibt.

Ziel soll es also sein, herauszuarbeiten, ob die anhand der DCE-MRI berechneten hämodynamischen Parameter im Tumorrezidiv und in einer gesunden Hirnregion durch die antiangiogenetische Therapie messbar beeinflusst werden.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Folgenden sollen zunächst die zwei großen internationalen Studien vorgestellt werden, anhand derer die Perfusionsdatensätze erhoben wurden.

3.1.1 Studien

CENTRIC EORTC-Studie

Die CENTRIC EORTC 26071-22072 Studie startete im September 2008 und wurde im September 2014 im Lancet Oncology veröffentlicht. Sie untersucht die therapeutische Wirkung des selektiven $\alpha_v\beta_3$ - und $\alpha_v\beta_5$ -Integrin-Inhibitors Cilengitide bei Patienten mit neu diagnostizierten Glioblastomen. [92]

Integrine sind eine Gruppe von Adhäsionsmolekülen, die an vielen zellulären Prozessen beteiligt sind und so die Entstehung von Tumoren fördern können. [94] Bezogen auf hochgradige Gliome sind vor allem die Integrine $\alpha_v\beta_3$ und $\alpha_v\beta_5$ in den Tumorzellen überexprimiert und gelten als Marker für die endotheliale Proliferation der Tumorgefäße. [95] [96] [97] Deshalb scheint die Hemmung dieser Integrine ein möglicher Therapieansatz bei Glioblastompatienten zu sein. [97] [98]

An dieser open-label und Phase III-Studie waren 146 Zentren in 25 Ländern beteiligt. Es wurden insgesamt 545 Patienten ≥ 18 Jahre mit neu diagnostiziertem und histologisch gesichertem supratentorialem Glioblastom und methyliertem MGMT-Status eingeschlossen. 272 Patienten wurden der Cilengitide-Gruppe und 273 Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Therapie im Rahmen der Studie endete bei Progression der Erkrankung oder inakzeptablen toxischen Effekten durch die Medikamente. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben festgesetzt. [92]

Das Therapieschema der Studie ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

	OP	mediane Zeit zwischen OP und RT	Monotherapie für 1 Woche	simultane Therapie für 6 Wochen	Therapiepause für 4 Wochen	Erhaltungphase für 6 Zyklen	Monotherapie für 43 Wochen
Cilengitide-Gruppe	Operation	6,2 Wochen	Cilengitide 2000 mg an Tag 1 und 4 der Woche	RT 2 Gy an 5 Tagen pro Woche; TMZ 75 mg/m ² / KOF pro Tag; Cilengitide 2000 mg an Tag 1 und 4 der Woche;	Therapiepause für 4 Wochen	TMZ 150-200 mg/ m ² / KOF an Tag 1 bis 5 der 1. Woche von 4 Wochen; Cilengitide 2000 mg an Tag 1 und 4 der Woche;	Cilengitide 2000 mg an Tag 1 und 4 der Woche für 43 Wochen oder bis Progress der Erkrankung oder optionale Weiterbehandlung mit Cilengitide
Kontrollgruppe		5,4 Wochen	keine Therapie	RT 2 Gy an 5 Tagen pro Woche; TMZ 75 mg/m ² / KOF pro Tag;		TMZ 150-200 mg/ m ² / KOF an Tag 1 bis 5 der 1. Woche von 4 Wochen;	

OP = Operation; RT = Radiotherapie, TMZ = Temozolomid

Tabelle 4: Therapieschema der CENTRIC EORTC-Studie (nach [92]).

AVAglio-Studie

Die AVAglio-Studie erforscht den Einfluss des VEGF-A-Antikörpers Bevacizumab (Avastin®) auf Grad IV-Gliome. Sie startete im Juni 2009 und wurde Februar 2014 im New England Journal of Medicine veröffentlicht. [59] [93]

In einigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Bevacizumab als VEGF-A-Inhibitor eine weitere Therapiemöglichkeit bei Glioblastomen darstellt. [76] [77] [99] [100] [101] [102] Bei den hypervaskularisierten Glioblastomen findet man nämlich eine Überexpression des VEGF-A, der die tumor-assoziierte Angiogenese reguliert. [59] [93] [103] [104] [105]

An dieser randomisierten, doppelt verblindeten und Placebo-kontrollierten Phase III-Studie wirkten 120 Zentren in 23 Ländern mit. Wie bei der CENTRIC-EORTC-Studie wurde die Therapie bei Progress der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler toxischer Effekte beendet. Als primäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben festgelegt. In die AVAglio-Studie wurden insgesamt 921 Patienten eingeschlossen, davon erhielten 458 Bevacizumab und 463 ein Placebo. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren die Diagnose eines neu aufgetretenen supratentoriellen Glioblastoms, ein WHO-Performance Status von ≤ 2 und ein Alter ≥ 18 Jahre. [59] [93]

Das Therapieschema ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

	OP, Debulking, Biopsie	Zeit zwischen OP und RT	simultane Therapie	Therapiepause für 4 Wochen	Erhaltungsphase für 6 Zyklen	Monotherapie
Bevacizumab-Gruppe	Operation, Debulking oder Biopsie	28 bis 49 Tage	RT 2 Gy an 5 Tagen pro Woche für 6 Wochen; TMZ 75 mg/m ² / KOF pro Tag; Bevacizumab 10 mg/ kg i.v. alle 2 Wochen	Therapiepause für 4 Wochen	TMZ 150-200 mg/ m ² / KOF an Tag 1 bis 5 der 1. Woche von 4 Wochen; Bevacizumab 10 mg/ kg i.v. alle 2 Wochen	Bevacizumab 15 mg/ kg i.v. alle 3 Wochen bis Progress der Erkrankung
Placebo-Gruppe			RT 2 Gy an 5 Tagen pro Woche für 6 Wochen; TMZ 75 mg/m ² / KOF pro Tag; Placebo i.v. alle 2 Wochen		TMZ 150-200 mg/ m ² / KOF an Tag 1 bis 5 der 1. Woche von 4 Wochen; Placebo i.v. alle 2 Wochen	Placebo i.v. alle 3 Wochen bis Progress der Erkrankung

OP = Operation; RT = Radiotherapie; TMZ = Temozolomid

Tabelle 5: Therapieschema der AVAglio-Studie (nach [59]).

3.1.2 Patienten

Von den oben genannten Studien wurden im Rahmen dieser Arbeit die Perfusionsdatensätze von insgesamt 13 Patienten retrospektiv analysiert.

Sieben der 13 Patienten stammen aus der CENTRIC-EORTC-Studie. Davon wiederum waren zwei in der Kontrollgruppe, fünf wurden mit Cilengitide behandelt.

Die restlichen sechs Patienten wurden innerhalb der AVAglio-Studie untersucht. Von diesen sechs Patienten wurden zwei in die Placebo-Gruppe und vier in die Bevacizumab-Gruppe randomisiert.

Die Behandlungsschemata der beiden Studien wurden in Abschnitt 3.3.1 erläutert. Die Therapie der Patienten aus der Kontrollgruppe der CENTRIC-EORTC-Studie und die der Patienten aus der Placebo-Gruppe der AVAglio-Studie sind identisch und entsprechen der leitliniengerechten Standardtherapie des Glioblastoms. Die Injektion des Placebo-Medikamentes im Rahmen der AVAglio-Studie kann hierbei vernachlässigt werden. Deshalb konnten die Patienten aus der Kontroll-, beziehungsweise Placebo-Gruppe der beiden Studien für diese Arbeit zu einer Gruppe mit insgesamt vier Patienten zusammengefasst werden.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren die Patienten zwischen 40 und 74 Jahre (mittleres Alter 58,85 Jahre) alt. Alle 13 Patienten wiesen einen methylierten MGMT-Status auf.

Die erste MR-Bildgebung mit einer Perfusionsmessung wurde generell nach Resektion des Glioblastoms durchgeführt. Bei neun Patienten konnte ein Baseline-MRT vor der Radiochemotherapie

akquiriert werden. Bei vier Patienten liegt kein Baseline-MRT vor, da sie erst während der Radiochemotherapie untersucht wurden. Pro Patient konnten durchschnittlich fünf MR-Untersuchungen (Minimum eine Untersuchung, Maximum zehn Untersuchungen) akquiriert werden. Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen MR-Untersuchungen liegt zwischen 49 und 212 Tagen (mittlerer Abstand 73,73 Tage).

Patient	Studie	Studiengruppe	Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (Jahre)	Anzahl der MR-Untersuchungen mit Perfusion
Patient 1	CENTRIC-EORTC	Kontrolle/ Placebo	40	4
Patient 2	CENTRIC-EORTC	Cilengitide	53	2
Patient 3	CENTRIC-EORTC	Cilengitide	66	2
Patient 4	CENTRIC-EORTC	Cilengitide	66	7
Patient 5	CENTRIC-EORTC	Cilengitide	57	9
Patient 6	CENTRIC-EORTC	Kontrolle/ Placebo	55	2
Patient 7	CENTRIC-EORTC	Cilengitide	46	3
Patient 8	AVAglio	Kontrolle/ Placebo	66	8
Patient 9	AVAglio	Kontrolle/ Placebo	64	4
Patient 10	AVAglio	Bevacizumab	74	1
Patient 11	AVAglio	Bevacizumab	58	4
Patient 12	AVAglio	Bevacizumab	59	9
Patient 13	AVAglio	Bevacizumab	60	10
			Mittelwert = 58,43	Mittelwert = 5

Tabelle 6: Studien- und Gruppeneinteilungen der Patienten.

Patient	Zeitlicher Abstand zwischen den MR-Untersuchungen (Tage)								
	MR 1-2	MR 2-3	MR 3-4	MR 4-5	MR 5-6	MR 6-7	MR 7-8	MR 8-9	MR 9-10
Patient 1	-	54	66	49	-	-	-	-	-
Patient 2	212	-	-	-	-	-	-	-	-
Patient 3	90	-	-	-	-	-	-	-	-
Patient 4	81	49	112	85	83	168	-	-	-
Patient 5	-	49	56	56	84	83	88	80	87
Patient 6	-	50	-	-	-	-	-	-	-
Patient 7	74	76	-	-	-	-	-	-	-
Patient 8	-	54	56	56	63	65	63	54	-
Patient 9	71	52	56	-	-	-	-	-	-
Patient 10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Patient 11	76	93	124	-	-	-	-	-	-
Patient 12	74	63	59	53	66	58	50	64	-
Patient 13	75	58	52	58	63	127	60	63	63
Mittelwert	94,1	59,8	72,6	59,5	71,8	100,2	65,3	65,3	75

Tabelle 7: Zeitlicher Abstand zwischen den MRT-Untersuchungen der Patienten.

3.2 MR-Bildgebung

Die Untersuchung aller Patienten fand an einem 3 Tesla-MRT-Gerät (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) statt.

Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete eine native T1-gewichtete, eine FLAIR- und eine T2-gewichtete Sequenz, gefolgt von den dynamischen, zeitaufgelösten Aufnahmen vor, während und nach der Kontrastmittelgabe. Abschließend wurden kontrastverstärkte T1-gewichtete Bilder aufgenommen.

Als Kontrastmittel wurde Gadobutrol (Gd-BT-DO3A, Gadovist, Bayer Schering, Berlin, Deutschland) in einer Standarddosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht verwendet. Es wurde über eine periphere Vene in Form eines Doppelbolus mit einer Flussgeschwindigkeit von 3 ml/s injiziert. Im Gegensatz zu einer einzigen Injektion der vollen Kontrastmitteldosis reduzieren zwei Halb-Dosis-Gaben den arteriellen

Kontrastmittelpeak. Dies führt dazu, dass das Risiko einer Unterschätzung der arteriellen Kontrastmittelkonzentration und somit die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung der zu erwartenden hämodynamischen Parameter minimiert wird. [7] [11] [106] [107] Auf jede Kontrastmittelgabe folgte die Spülung mit isotonischer Kochsalzlösung mit derselben Flussgeschwindigkeit.

Die dynamischen Aufnahmen des gesamten Gehirns wurden mithilfe einer zeitaufgelösten 3D gespoilten Gradientenecho-Sequenz erstellt. Folgende Sequenzparameter wurden verwendet: Schichtdicke 3mm, Matrixgröße 128 x 104 x 44, Echozeit Repetitionszeit 0,89/2,29 ms, räumliche Auflösung in der Schicht 1,7 x 1,7 x 3 mm³, Bandbreite 1220 Hz/Pixel, Anregungswinkel 19°, TWIST („time-resolved angiography with interleaved stochastic trajectories“) pA = 0,25 und pB = 0,22.

Mittels der parallelen Bildgebung und der View-Sharing-Technik TWIST konnte eine Verbesserung der zeitlichen und örtlichen Auflösung sowie eine Beschleunigung der Untersuchungszeit erreicht werden. [3] [108]

Die parallele Bildgebung beruht auf mehreren, nebeneinander angeordneten Spulen, die gleichzeitig das MR-Signal detektieren. Die Verringerung der Phasenkodierschritte wird durch eine Vergrößerung des Abstandes zwischen diesen im k-Raum erreicht, wodurch letztlich die Untersuchungszeit minimiert wird. Jedes Spulenelement erhält so ein Einzelbild mit verringertem Sichtfeld (FOV, „field of view“) und deshalb Faltungsartefakten. Aufgrund der unterschiedlichen räumlichen Empfindlichkeit der Spulen können diese Bilder mithilfe verschiedener Formalismen der Signalverarbeitung (z.B. SENSE oder GRAPPA) mathematisch getrennt werden, sodass eine Rekonstruktion eines faltungsfreien Bildes im FOV möglich ist. [3]

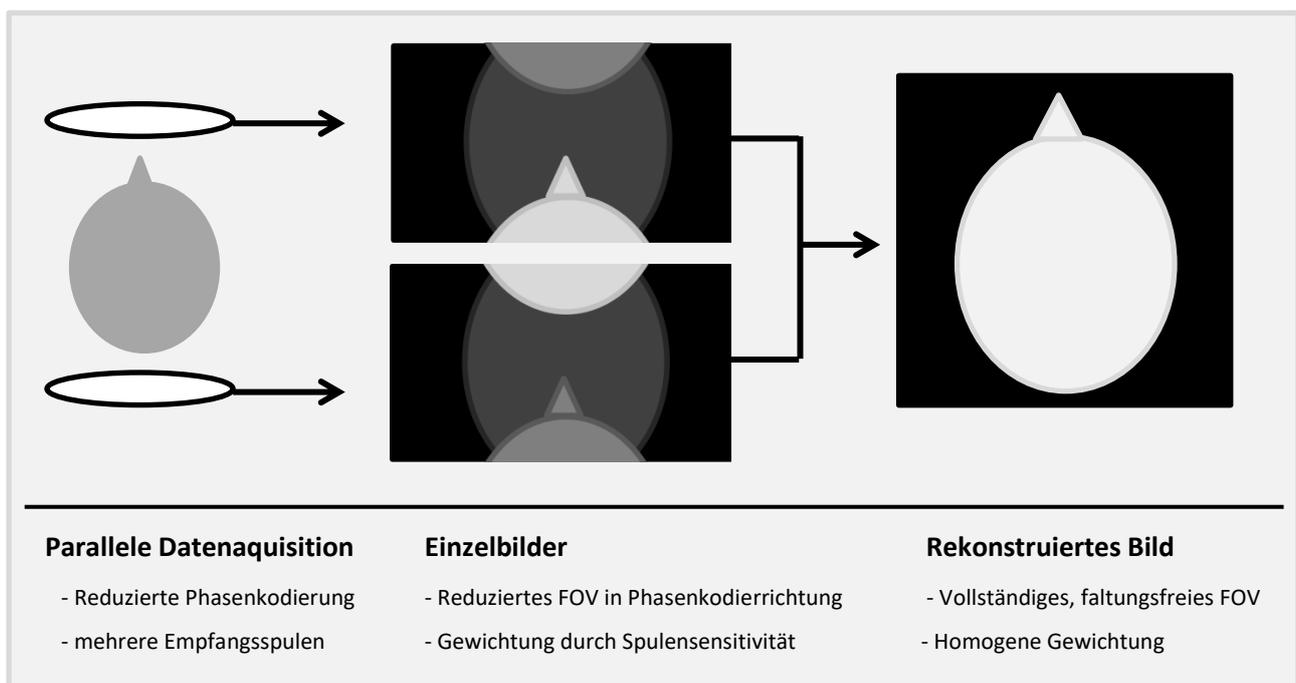


Abbildung 8: Prinzip der parallelen Bildgebung (nach [3]).

Um eine weitere Verbesserung der zeitlichen Auflösung zu erreichen, wurde zusätzlich die Erfassung des k-Raumes während der Datenerhebung verändert.

Dazu wird der k-Raum in zwei Regionen A und B unterteilt. Die niederfrequente Region A liegt im Zentrum und enthält Informationen über den Bildkontrast und die grobe Struktur, die höherfrequente periphere Region B dagegen ist verantwortlich für die genaue Struktur und die Bilddetails. [108] [109]

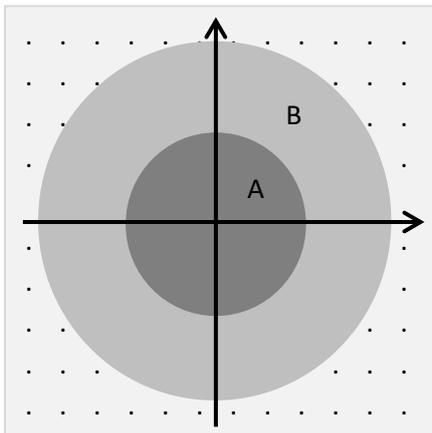


Abbildung 9: Unterteilung der Datenpunkte im k-Raum in Region A und B (nach [108]).

Um die Aufnahmezeit zu verkürzen, werden zwar die Punkte in Region A bei jedem Durchlauf komplett erfasst, die in Region B aber nur partiell ausgelesen. Um die fehlenden Punkte zu ergänzen, wird in Region B daher in jedem neuen Intervall ein anderer Pfad gewählt. In die Rohdaten werden dann die fehlenden Punkte von vorangehenden oder nachfolgenden Bildern kopiert und daraus ein 3D-Datensatz berechnet. [108] [109]

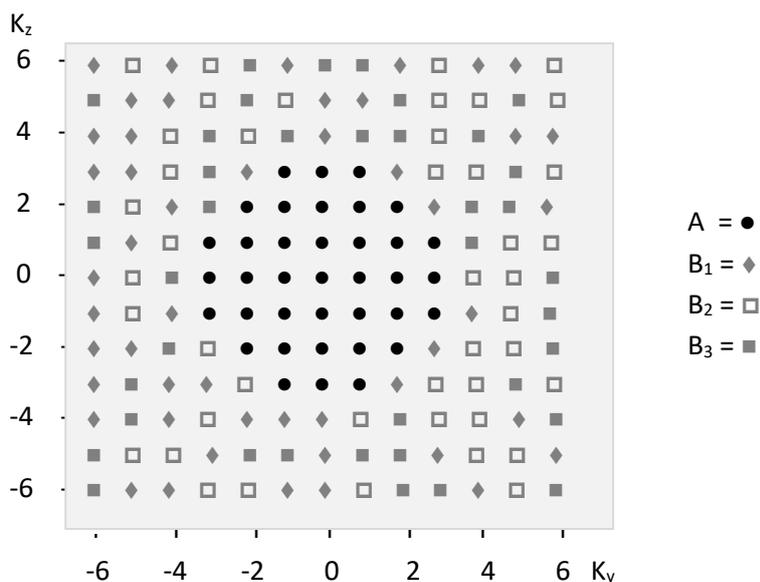


Abbildung 10: k-Raum: komplette Erfassung der Region A, Unterteilung der Region B in 3 Untereinheiten bzw. Pfade, die abgetastet werden müssen (nach [109]).

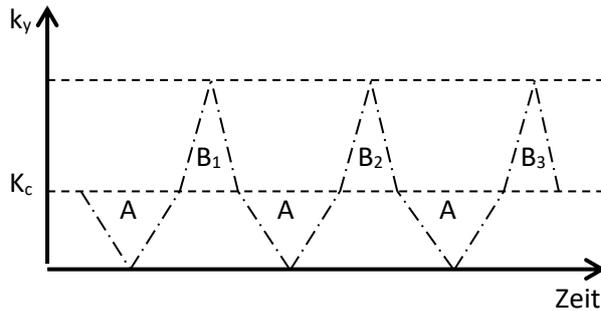


Abbildung 11: Region A wird in jedem Intervall komplett erfasst, Region B dagegen schrittweise durch Abtasten der verschiedenen Untereinheiten (nach [109]).

Dabei entstehen zwei Parameter: p_A beschreibt den Anteil der zentralen Region A am k -Raum, p_B definiert die Anzahl an nötigen Pfaden, die abgetastet werden müssen, an der gesamten Region B.

3.3 Datenauswertung

Die akquirierten MR-Datensätze wurden mithilfe des am Institut für klinische Radiologie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität entwickelten Programms PMI 0.4 analysiert. [110]

Um die hämodynamischen Parameter eines Gewebes bestimmen zu können, muss von den zeitaufgelösten Signaländerungen im T1-Bild auf die Kontrastmittelkonzentration geschlossen werden. Bei den in der DCE-MRI verwendeten Konzentrationen kann von einer Linearität zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration ausgegangen werden. [13] [14] Somit ist die Erstellung von Konzentrations-Zeit-Kurven möglich. Zur Berechnung des Blutvolumens, des Blutflusses und des Permeabilitäts-Oberflächenproduktes sind zwei Konzentrations-Zeit-Kurven nötig. Dies sind zum einen die Kurve des zu untersuchenden Gewebes, zum anderen die eines zuführenden arteriellen Gefäßes, die sogenannte arterielle Inputfunktion (AIF). [5] [10]

3.3.1 Messung der arteriellen Inputfunktion

Zuerst mussten die Perfusionsdaten in das Programm importiert werden.

Mittels PMI 0.4 wurden im Folgenden semiquantitative Bilder aus den Perfusionsdatensätzen erstellt, die dann zur weiteren Bearbeitung der Bilder dienten.

Die Baseline, also die Zeit bis zur der Ankunft des Kontrastmittels im Gefäß, wurde mithilfe des Bildes, auf dem erstmalig Kontrastmittel in Form von hellen Pixeln in den Arteriae cerebri mediae zu sehen

war, definiert. Mit diesem Zeitpunkt wurde ein „Baseline-Bild“ S_0 als Mittelwert aus allen Bildern vor Kontrastmittelankunft berechnet.

Anschließend wurde für jedes Pixel die Signaländerung $\Delta S = S(t) - S_0$ sowie die Fläche unter der ΔS -Kurve (AUC, „area under the curve“) bestimmt. Auf dieser AUC-Karte lassen sich Blutgefäße besonders gut abgrenzen.

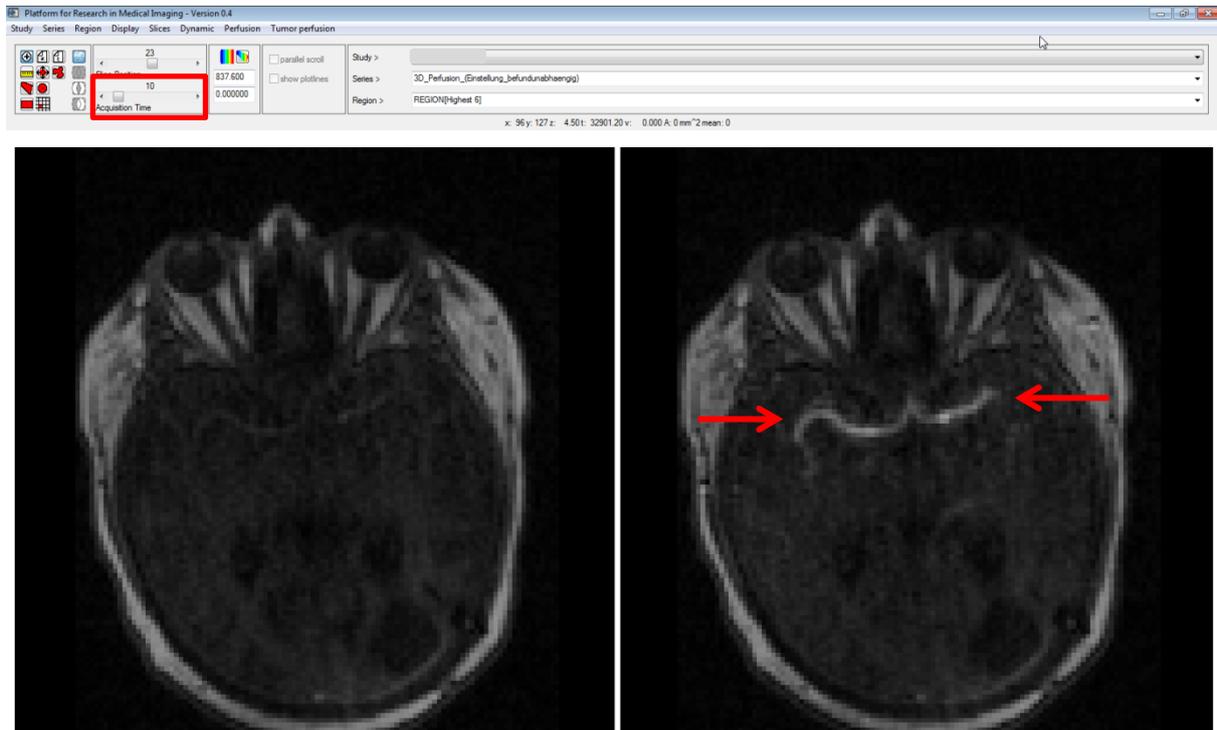


Abbildung 12: Bestimmung der Baseline: linkes Bild vor KM-Anflutung, rechtes Bild zum Zeitpunkt der Ankunft des Kontrastmittels in den Arteria cerebri mediae (rote Pfeile), in diesem Beispiel beträgt die Baseline 10 (vgl. rotes Kästchen) (LMU München).

Die arterielle Inputfunktion wurde in den Arteria cerebri mediae gemessen: In der AUC-Karte wurde ein Rechteck auf die rechte und linke A. cerebri media gelegt, das die beiden Gefäße komplett einschloss. Anschließend wurden mithilfe des Programms die sechs Pixel berechnet, die die maximale Fläche unter der Kurve besaßen und sich somit hauptsächlich im Gefäß befanden. Aus den gemittelten Werten jedes der sechs Pixel konnte so die Konzentrations-Zeit-Kurve der Arteria cerebri media, die arterielle Inputfunktion, bestimmt werden.

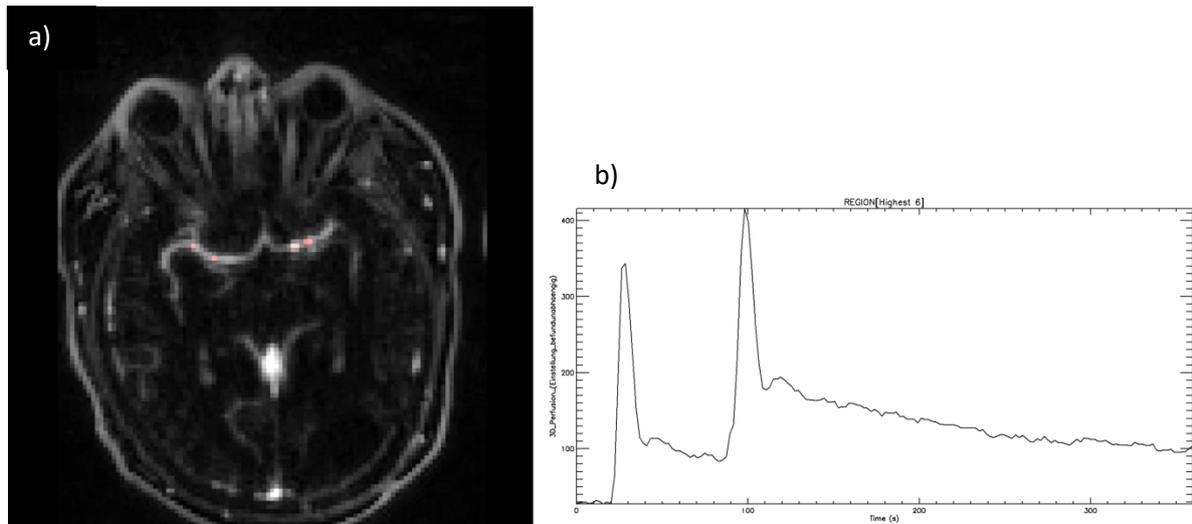


Abbildung 13: Bestimmung der arteriellen Inputfunktion: a) Darstellung der sechs Pixel in den Arteria cerebri mediae mit der maximalen AUC, b) berechnete AIF der Arteria cerebri mediae (LMU München).

Zur korrekten Bestimmung der hämodynamischen Parameter war eine Partialvolumenkorrektur notwendig.

Der Partialvolumenfehler entsteht dadurch, dass arterielle Gefäße im Gehirn sehr klein sind. Deshalb erfassen eingezeichnete Pixel nicht ausschließlich das kontrastmittelgefüllte Arterienlumen, sondern auch Teile der Gefäßwand und des umgebenden Gewebes. Die Gefäßwand und das Gewebe haben allerdings aufgrund fehlender Kontrastmittelanreicherung ein geringeres Signal als das arterielle Lumen. [11] Deshalb würden ohne Partialvolumenkorrektur die AIF unterschätzt und damit die hämodynamischen Parameter überschätzt werden. [111] Der Korrekturfaktor lässt sich anhand eines Pixels in einer großen Vene (z.B. venöser Sinus im Gehirn) ermitteln. [11] [111] Damit kann der zeitliche Verlauf des Kontrastmittels in der Vene (venöse Outputfunktion, VOF) mit der AIF verglichen werden und die Berechnung des scheinbaren Plasmavolumens im venösen Blut mithilfe einer modellfreien Entfaltung erfolgen. Der Korrekturfaktor lässt sich dann bei bekanntem tatsächlichem Volumen (1 - Hämatokrit) berechnen ($Korrekturfaktor = \frac{\text{tatsächliches Plasmavolumen}}{\text{scheinbares Plasmavolumen}}$). [12]

Es wurde also eine Schicht ausgewählt, in der der Sinus sagittalis superior am hellsten war und jeweils eine Schicht ober- und unterhalb, wo der venöse Sinus annähernd an der gleichen Stelle lag. Dann wurde der Sinus sagittalis mit einem großen Rechteck markiert und diese Markierung auf die darüber- und darunterliegende Schicht übertragen. Mithilfe des Programms konnte der Pixel mit der maximalen AUC ausgewählt werden, der dann mit großer Wahrscheinlichkeit vollständig im venösen Gefäß lag.

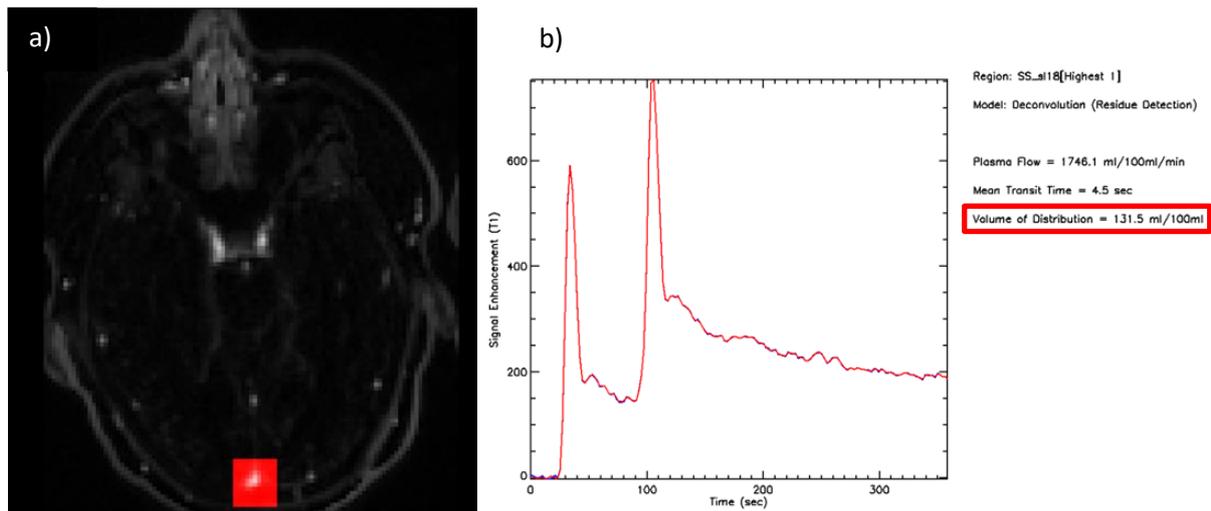


Abbildung 14: Bestimmung des Korrekturfaktors für die Partialvolumenkorrektur: a) Markierung des Sinus sagittalis mit einem Rechteck, aus dem dann der Pixel mit der maximalen AUC bestimmt wird, b) Berechnung des scheinbaren Plasmavolumens, in diesem Fall 131,5 ml/100ml (vgl. rotes Kästchen) (LMU München).

3.3.2 Messung der Gewebe- und Tumor-Regionen

Wegen des schlechten Gewebekontrasts der DCE-Aufnahmen wurden anatomische Regionen auf den konventionellen, hochauflösten Aufnahmen definiert. Dazu wurden T1-gewichtete native und kontrastverstärkte Aufnahmen sowie FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*)-Aufnahmen zunächst auf die Perfusiondaten registriert und in PMI importiert.

Pro Patient und Untersuchungszeitpunkt wurden zwei Regionen in jeweils einer Schicht markiert.

Eine interessierende Region (ROI, „region of interest“) wurde in den Thalamus der in Bezug auf die Tumorerkrankung kontralateralen Seite gelegt. Dazu wurden die T1-gewichteten Bilder nach Kontrastmittelgabe verwendet.

Eine weitere ROI wurde in peritumoral am Rand der Resektionshöhle gelegene, kontrastmittelaufnehmende Läsionen eingezeichnet. In den Verlaufskontrollen der einzelnen Patienten wurden die gewählten Regionen so gut wie möglich an die gleichen Stellen gesetzt. Diese Regionen wurden aufgrund des guten Gewebekontrastes in den AUC-Karten definiert. Um sicherzustellen, dass die hellen Pixel nicht im Rahmen postoperativer Veränderungen oder durch extravasales Blut entstanden sind, wurden zum Vergleich die T1-gewichteten Bilder vor und nach Kontrastmittelgabe, sowie die FLAIR-Datensätze herangezogen.

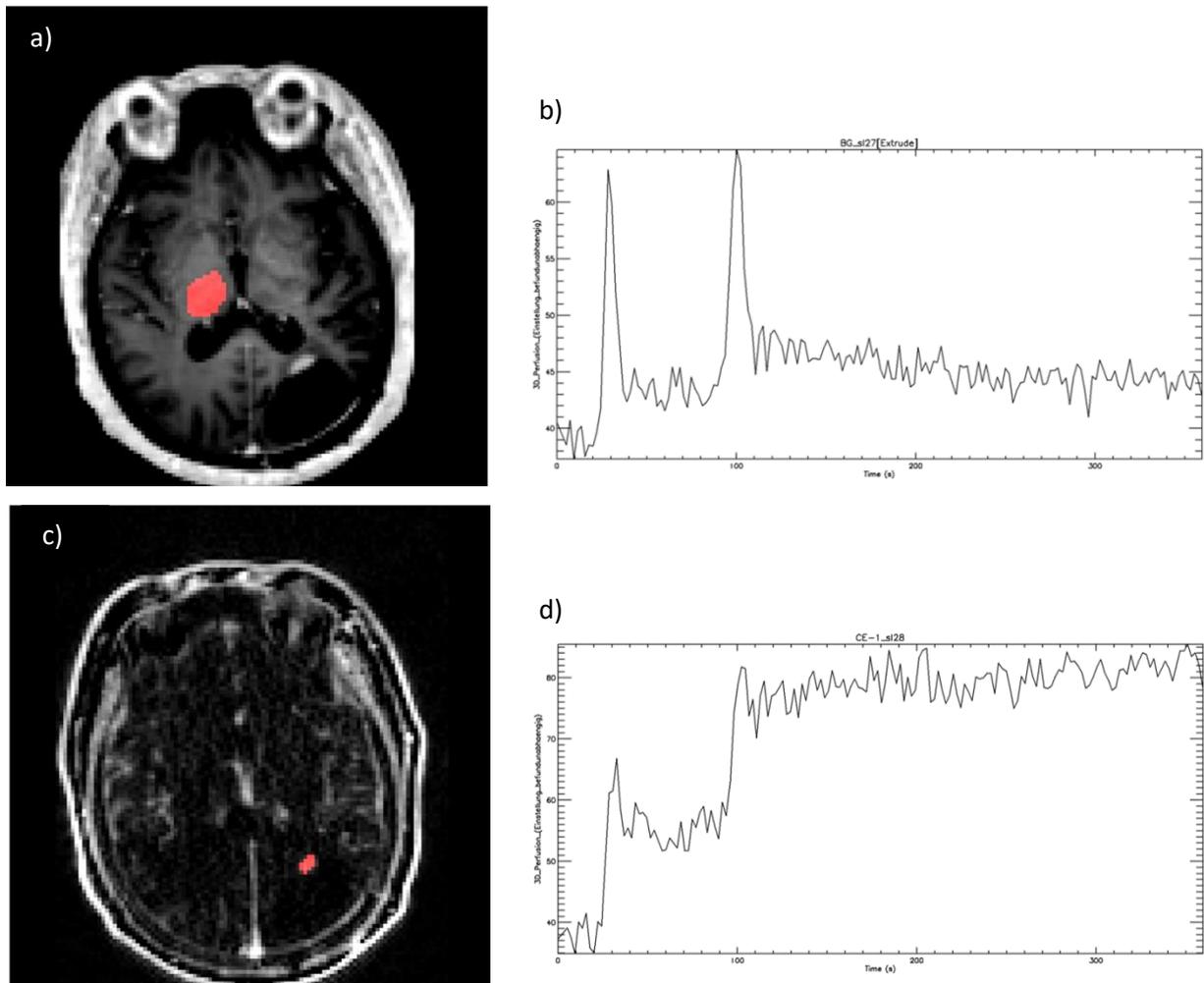


Abbildung 15: Messung der Gewebe- und Tumorregionen: a) Einzeichnen einer ROI in den Bereich des Thalamus unter Verwendung eines T1-gewichteten Bildes, b) Perfusionskurve der Thalamus-ROI, c) Einzeichnen einer ROI in peritumorales, kontrastmittelaufnehmendes Gewebe unter Verwendung von AUC-Datensätzen, d) Perfusionskurve der kontrastmittelaufnehmenden ROI (LMU München).

Um die Partialvolumeneffekte zu minimieren und das Kontrast-Rausch-Verhältnis zu maximieren, wurden die Regionen so groß wie möglich gewählt.

Im Anschluss an das Markieren der Regionen wurden diese mithilfe des Programms in der jeweiligen Schicht auf alle Zeitpunkte der dynamischen Bilder übertragen und die über alle Pixel gemittelten Signal-Zeit-Kurven in den Regionen extrahiert.

3.3.3 Quantifizierung der Gewebepfusion

Die Methoden der Tracer-Kinetik dienen der Quantifizierung der Gewebepfusion. Sie verknüpfen die gemessene Konzentrations-Zeit-Kurve der zu untersuchenden Region und die AIF mit den hämodynamischen Parametern. [5] [10]

Die Konzentrations-Zeit-Kurve des Gewebes und die der zuführenden Arterie sind über eine sogenannte Faltung miteinander verbunden [5]:

$$c_t(t) = F_p \cdot R(t) * c_a(t).$$

Das Produkt aus dem Plasmafluss F_p und der Residuenfunktion $R(t)$ wird Impulsantwortfunktion genannt und dient der Bestimmung der Hämodynamik eines Gewebes. [12]

Ziel ist es, die Residuenfunktion $R(t)$ mithilfe der beiden gemessenen Konzentrations-Zeit-Kurven zu ermitteln.

Eine Möglichkeit dazu besteht in einem modellfreien Verfahren, der sogenannten Entfaltung. Dadurch kann die Residuenfunktion $R(t)$ lediglich numerisch aus den gemessenen Kurven bestimmt werden. [12] Modellbasierte Verfahren hingegen sind weniger allgemein, gehen aber von einer mathematischen Struktur der Residuenfunktion aus und liefern so mehr Informationen über die Beschaffenheit eines Gewebes. [10] [11] [12] Für weitere Informationen darf hier auf Kapitel 1.2.2 verwiesen werden. In dieser Arbeit wurden modellbasierte Verfahren verwendet. Dazu wird das Gewebe in zwei Kompartimente, zum einen das interstitielle, zum anderen das intravasale, unterteilt.

Das Zwei-Kompartiment-Exchange-Modell wird für Gewebe verwendet, in denen das Kontrastmittel aus dem intravasalen Volumen in das interstitielle übertreten kann. Das Kontrastmittel erreicht mit einem bestimmten Fluss, dem zerebralen Blutfluss (CBF), das intravasale Kompartiment (CBV). Von dort aus wird es entweder über den venösen Abfluss abtransportiert oder gelangt über die Blut-Hirnschranke mit einem gewissen Fluss, dem Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS), in das interstitielle Kompartiment (EEV, „extravascular extracellular volume“). Schließlich verlässt es mit demselben Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt das interstitielle Volumen in Richtung intravasales Kompartiment.

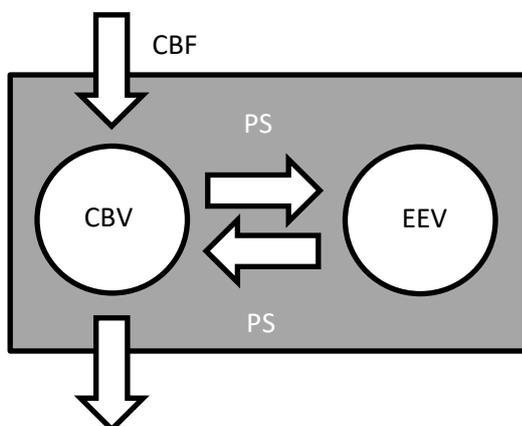


Abbildung 16: Zwei-Kompartiment-Exchange-Modell (nach [10]).

Das Zwei-Kompartiment-Exchange-Modell liefert also die vier Parameter zerebraler Blutfluss (CBF), zerebrales Blutvolumen (CBV), Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS) und extravaskuläres, extrazelluläres Volumen (EEV) und eignet sich sehr gut für Gewebe mit defekter Blut-Hirn-Schranke, wie beispielsweise Gehirntumoren. [11] Deshalb wurden die Tumorregionen mithilfe dieses Modells ausgewertet.

Bei gesunder Gehirnschubstanz kann man davon ausgehen, dass die interstitielle Kontrastmittelkonzentration immer sehr viel niedriger ist als die intravasale Konzentration. Somit ist auch der Fluss (PS) vom interstitiellen Kompartiment zum intravasalen vernachlässigbar. In diesem Fall findet das Zwei-Kompartiment-Uptake-Modell Anwendung. [10] [11] [12] Mithilfe dieses Modells können drei unabhängige Parameter bestimmt werden: der zerebrale Blutfluss (CBF), das zerebrale Blutvolumen (CBV) und das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS). Dieses Modell wurde deshalb für die Auswertung der Thalamusregionen herangezogen.

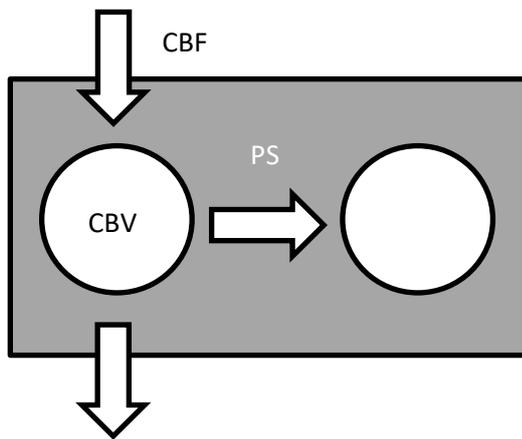


Abbildung 17: Zwei-Kompartiment-Uptake-Modell (nach [12]).

Mittels des Software-Programms PMI werden die unabhängigen Parameter berechnet. Dazu ist die Eingabe der arteriellen Inputfunktion, der interessierenden Geweberegion (ROI), der Dauer bis zur Ankunft des Kontrastmittels (Baseline) und des scheinbaren Plasmavolumens unter Berücksichtigung des entsprechenden Modells notwendig.

Für die kontrastmittelaufnehmenden Läsionen wurde in dieser Arbeit das Exchange-Modell verwendet, die Regionen in gesundem Hirngewebe wurden mit dem Uptake-Modell ausgewertet.

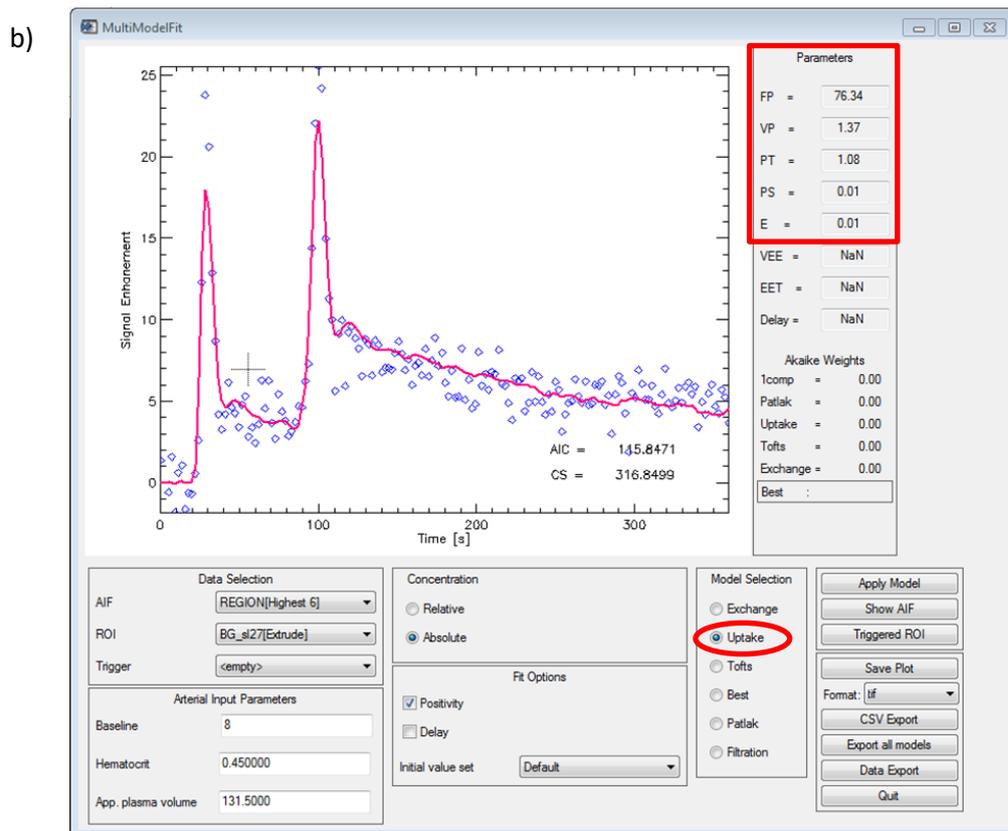
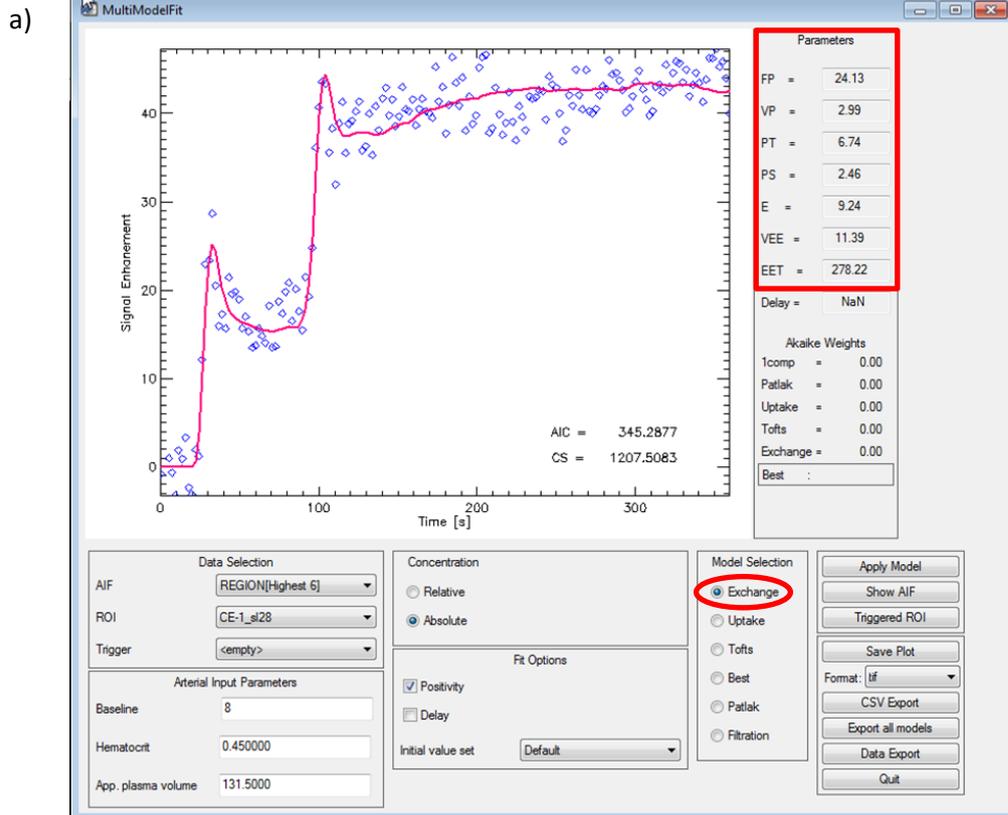


Abbildung 18: Berechnung der unabhängigen Parameter (vgl. rotes Kästchen) mittels PMI 0.4 unter Berücksichtigung des korrekten Modells (vgl. rotes Oval): a) kontrastmittelaufnehmende Läsion, b) Thalamusregion (LMU München).

4. Ergebnisse

Für die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit wurden aufgrund der abnehmenden Fallzahlen im zeitlichen Verlauf nur die ersten vier MRT-Untersuchungen herangezogen.

4.1 Partialvolumenkorrektur und Pixelanzahl

Wie in 3.3.1 erwähnt, spielt die Partialvolumenkorrektur für die korrekte Quantifizierung der Gewebepfusion eine wichtige Rolle. Der Korrekturfaktor liegt in dieser Arbeit im Durchschnitt bei $2,63 \pm 0,71$ (Minimum = 0,95, Maximum = 4,12).

Die Pixelanzahl der eingezeichneten ROIs als Maß für die Größe der ausgewerteten Regionen ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Für die kontralateral in Bezug zur Tumorläsion liegende Thalamusregion ergibt sich ein Mittelwert von 78,84 Pixeln pro ROI (Minimum = 56 Pixel/ROI, Maximum = 96 Pixel/ROI). Die kontrastmittelaufnehmende Läsion im Bereich des Exzisionsgebietes fällt mit im Durchschnitt 12,03 Pixeln pro ROI (Minimum = 3 Pixel/ROI, Maximum = 53 Pixel/ROI) kleiner aus.

Im Gegensatz zu der Betrachtung einzelner Pixel werden bei einer interessierenden Region die Signalintensitäten aller Pixel dieser Region betrachtet und daraus eine gemittelte Kurve berechnet. Dies erhöht das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR). Eine geringe Anzahl an Pixeln führt deshalb dazu, dass das CNR abnimmt und damit die Ergebnisse weniger robust und ungenauer werden. [12] [91]

4.2 Parameter der Gewebepfusion

4.2.1 Zerebraler Blutfluss

Sowohl in den Thalamusregionen, als auch in den kontrastmittelaufnehmenden Regionen besteht in Bezug auf den zerebralen Blutfluss (CBF) gruppenübergreifend eine erhebliche Variabilität und kein eindeutiger Trend zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten und innerhalb der Gruppen, vor allem in den kontrastmittelaufnehmenden Läsionen.

In den Thalamusregionen lässt sich aus den erhobenen Daten keine sichere Aussage über eine Tendenz der Werte treffen.

In der kontrastmittelaufnehmenden Region der Kontroll-/ Placebogruppe zeigt der CBF keine richtungsweisende Änderung. In der Cilengitide- und der Bevacizumab-Gruppe gibt es einen massiven Anstieg des CBF-Wertes vom ersten zum zweiten MRT, woraufhin der CBF-Wert zunächst stark abfällt und dann wieder leicht ansteigt.

		Zerebraler Blutfluss (CBF):			
		Mittelwert ± Standardabweichung (ml/min/100g)			
		MRT 1	MRT 2	MRT 3	MRT 4
Thalamus-Region	Kontrolle/ Placebo	74,19 ± 0	69,34 ± 40,69	52,14 ± 19,98	59,57 ± 19,30
	Cilengitide	108,03 ± 73,99	125,98 ± 151,11	45,59 ± 17,24	85,15 ± 74,41
	Bevacizumab	107,44 ± 96,17	63,23 ± 19,15	52,33 ± 20,83	81,50 ± 4,88
	Gesamt	104,01 ± 75,14	88,27 ± 91,21	50,23 ± 17,49	76,28 ± 33,55
KM-aufnehmende Region	Kontrolle/ Placebo	29,35 ± 0	29,12 ± 12,13	26,67 ± 18,17	40,17 ± 37,26
	Cilengitide	88,84 ± 150,53	513,44 ± 936,20	10,02 ± 3,09	15,64 ± 3,13
	Bevacizumab	38,49 ± 21,40	619,42 ± 1010,79	22,21 ± 2,98	58,59 ± 69,51
	Gesamt	59,85 ± 97,13	378,49 ± 756,98	20,33 ± 12,98	40,94 ± 45,77

Tabelle 8: Zerebraler Blutfluss: Mittelwerte und Standardabweichungen der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.

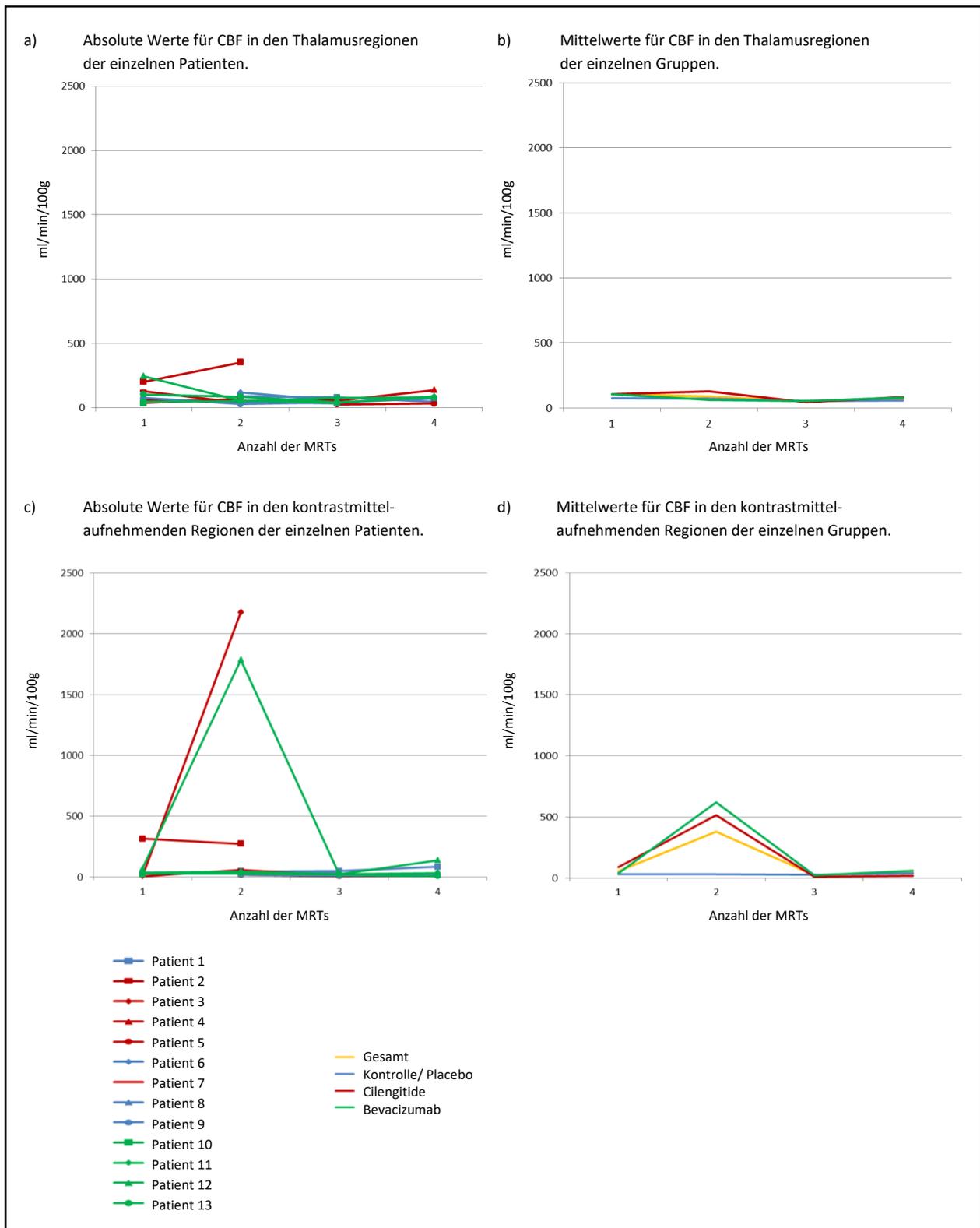


Abbildung 19: Grafische Darstellung der Ergebnisse des zerebralen Blutflusses.

Verwendet man den Median der einzelnen Untersuchungen, zeigt sich korrelierend zu den Mittelwerten in den kontrastmittelaufnehmenden Läsionen der Cilengitide- und geringer der Bevacizumab-Gruppe ein leichter Anstieg der Werte vom ersten zum zweiten MRT gefolgt von einem leichten Abfall

vom zweiten zum dritten MRT. Die Range allerdings ist besonders zum Zeitpunkt des zweiten MRTs in diesen beiden Gruppen deutlich erhöht.

		Zerebraler Blutfluss (CBF) Median und Range (ml/min/100g)							
		MRT 1		MRT 2		MRT 3		MRT 4	
		Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
Thalamus-Region	Kontrolle/ Placebo	74,19	0	66,34	89,75	48,44	45,33	59,57	27,30
	Cilengitide	97,13	166,79	58,00	315,58	53,52	31,63	85,15	105,23
	Bevacizumab	74,12	208,44	56,30	36,37	41,36	37,07	79,24	8,94
KM-auf- nehmende Region	Kontrolle/ Placebo	29,35	0	25,52	27,86	23,48	37,29	23,08	68,38
	Cilengitide	17,75	308,43	59,88	2159,9 3	10,33	6,15	15,64	4,43
	Bevacizumab	31,45	47,88	43,67	1758,5 0	23,71	5,36	31,89	131,11

Tabelle 9: Zerebraler Blutfluss: Median und Range der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.

4.2.2 Zerebrales Blutvolumen

Ein weiterer Parameter zur Quantifizierung der Gewebepfusion ist das zerebrale Blutvolumen (CBV). In den Thalamusregionen der einzelnen Gruppen unterscheiden sich die Werte des Blutvolumens im Verlauf nicht wesentlich.

In den kontrastmittelaufnehmenden Regionen liegen die Werte deutlich höher. Mit einem Mittelwert von $3,56 \pm 1,54$ ml/100g beim Baseline-MRT zeigt sich das zerebrale Blutvolumen in allen drei Gruppen am höchsten. Zum Zeitpunkt des zweiten MRTs fällt es auf im Mittel $2,13 \pm 1,34$ ml/100g ab. In den nachfolgenden Untersuchungen zeigen sich die Werte dann deutlich schwankend. Zudem lassen sich in den peritumoral gelegenen kontrastmittelaufnehmenden Läsionen höhere Standardabweichungen feststellen als in den Regionen der Basalganglien.

		Zerebrales Blutvolumen (CBV): Mittelwert ± Standardabweichung (ml/100g)			
		MRT 1	MRT 2	MRT 3	MRT 4
Thalamus-Region	Kontrolle/Placebo	1,60 ± 0	1,32 ± 0,38	1,24 ± 0,16	1,52 ± 0,04
	Cilengitide	1,25 ± 0,38	2,00 ± 0,59	1,09 ± 0,11	1,33 ± 0,01
	Bevacizumab	1,27 ± 0,29	1,06 ± 0,40	1,20 ± 0,15	0,91 ± 0,12
	Gesamt	1,30 ± 0,32	1,50 ± 0,59	1,19 ± 0,14	1,21 ± 0,29
KM-aufnehmende Region	Kontrolle/Placebo	4,25 ± 0	2,58 ± 1,08	2,19 ± 0,73	1,86 ± 0,31
	Cilengitide	3,51 ± 2,29	1,93 ± 1,51	0,85 ± 1,34	2,20 ± 1,23
	Bevacizumab	3,43 ± 0,97	1,85 ± 1,70	2,34 ± 0,60	2,01 ± 0,75
	Gesamt	3,56 ± 1,54	2,13 ± 1,34	1,83 ± 1,06	2,00 ± 0,65

Tabelle 10: Zerebrales Blutvolumen: Mittelwerte und Standardabweichungen der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.

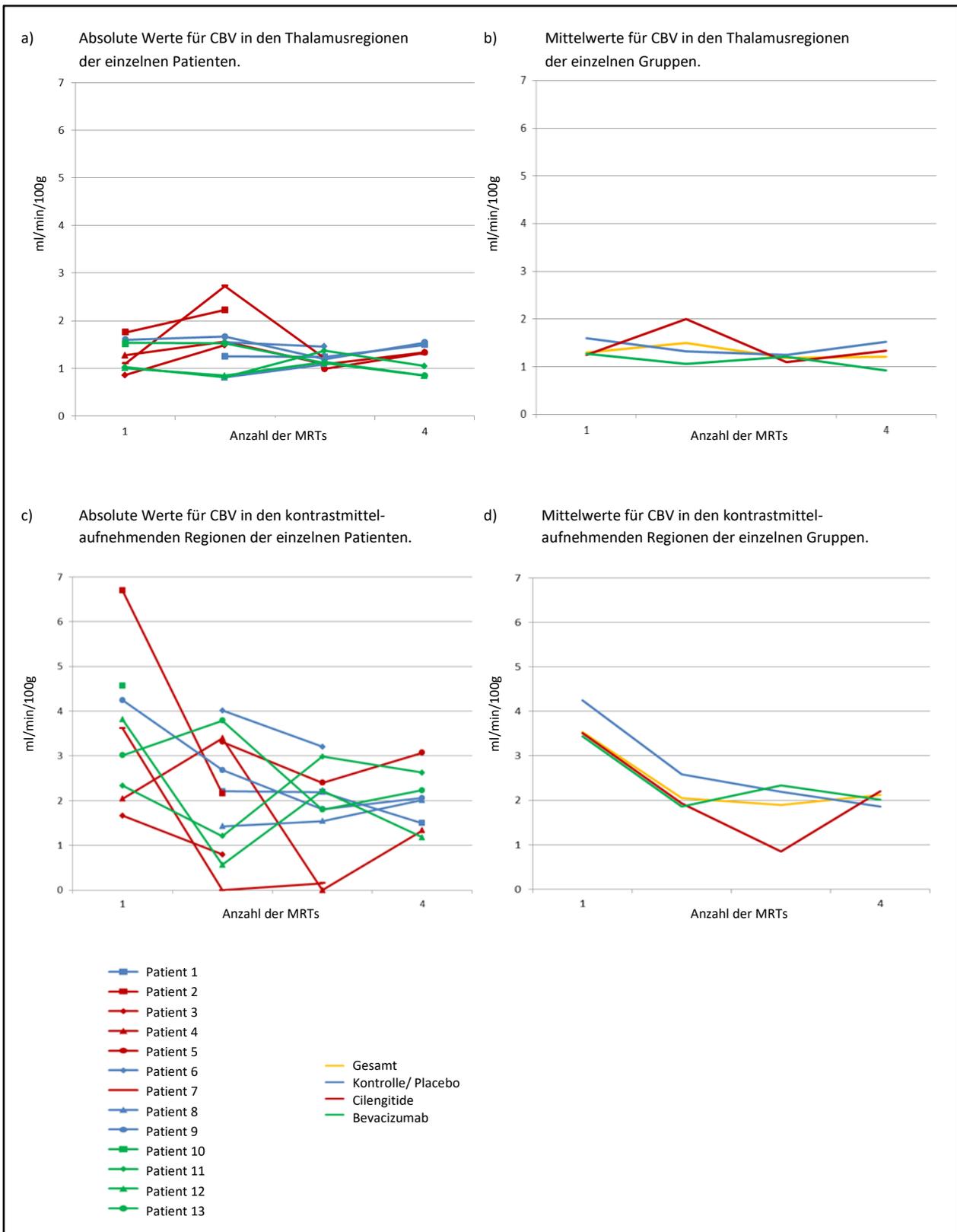


Abbildung 20: Grafische Darstellung der Ergebnisse für das zerebrale Blutvolumen.

4.2.3 Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt

Das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS) ist ein Parameter für die Durchlässigkeit der Kapillarwand.

Ist die Blut-Hirn-Schranke im Gehirn intakt, geht der Wert für PS gegen Null. Dies ist im Bereich der Basalganglien der Fall, exemplarisch zum Zeitpunkt des Baseline-MRT mit $0,016 \pm 0,021$ ml/min/100g. In den kontrastmittelaufnehmenden Regionen hingegen liegen die Werte deutlich höher. Beim Baseline-MRT finden sich im Durchschnitt Werte von $4,404 \pm 2,557$ ml/min/100g.

		Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS): Mittelwert \pm Standardabweichung (ml/min/100g)			
		MRT 1	MRT 2	MRT 3	MRT 4
Thalamus-Region	Kontrolle/Placebo	0 ± 0	$0,035 \pm 0,021$	$0,004 \pm 0,009$	$0,010 \pm 0,014$
	Cilengitide	$0,023 \pm 0,030$	$0,007 \pm 0,010$	$0,001 \pm 0,002$	$0,008 \pm 0,011$
	Bevacizumab	$0,014 \pm 0,010$	$0,003 \pm 0,005$	$0,003 \pm 0,005$	$0,001 \pm 0,001$
	Gesamt	$0,016 \pm 0,021$	$0,016 \pm 0,020$	$0,003 \pm 0,006$	$0,005 \pm 0,009$
KM-aufnehmende Region	Kontrolle/Placebo	$5,042 \pm 0$	$1,397 \pm 0,377$	$3,043 \pm 2,534$	$2,398 \pm 0,484$
	Cilengitide	$3,902 \pm 2,245$	$5,542 \pm 3,048$	$2,902 \pm 2,657$	$3,639 \pm 3,140$
	Bevacizumab	$4,745 \pm 3,432$	$2,538 \pm 2,374$	$2,766 \pm 1,977$	$3,405 \pm 2,441$
	Gesamt	$4,404 \pm 2,557$	$3,409 \pm 2,862$	$2,918 \pm 2,143$	$3,086 \pm 1,874$

Tabelle 11: Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt: Mittelwerte und Standardabweichungen der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.

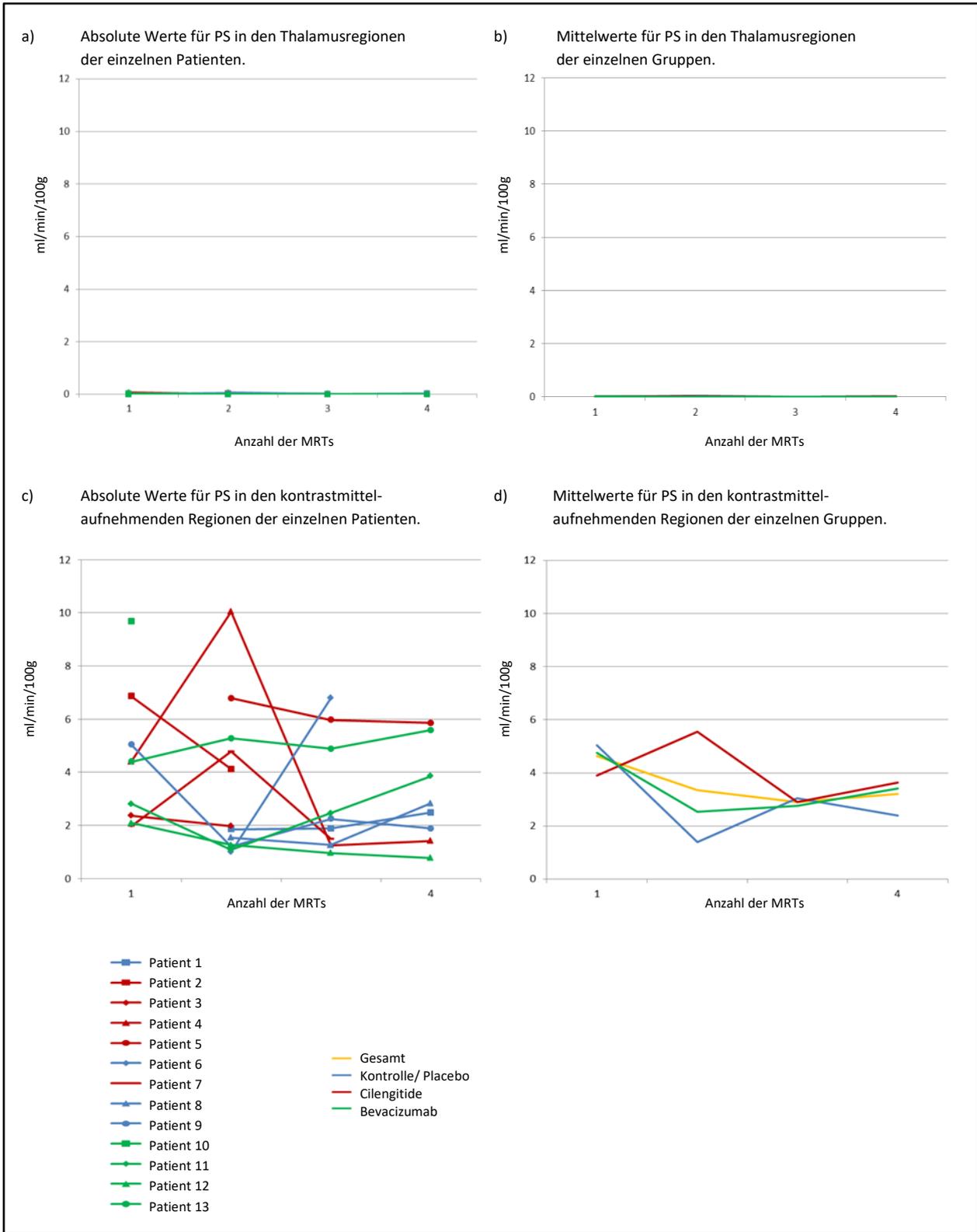


Abbildung 21: Grafische Darstellung der Ergebnisse für das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt.

4.2.4 Mittlere Transitzeit

Der letzte zu betrachtende Parameter der Gewebepfusion ist die mittlere Transitzeit (MTT).

Diese Passagezeit des Kontrastmittels zeigt in den ROIs der Basalganglien über die Zeit keine relevante Veränderung.

In den kontrastmittelaufnehmenden Regionen liegen die Werte höher als in denen der Basalganglien.

Insgesamt zeigen sich die Werte hier deutlich schwankend.

		Mittlere Transitzeit (MTT): Mittelwert \pm Standardabweichung (s)			
		MRT 1	MRT 2	MRT 3	MRT 4
Thalamus-Region	Kontrolle/ Placebo	1,29 \pm 0	1,59 \pm 1,37	1,56 \pm 0,44	1,61 \pm 0,48
	Cilengitide	0,91 \pm 0,47	2,04 \pm 1,78	1,59 \pm 0,62	1,52 \pm 1,32
	Bevacizumab	1,24 \pm 0,94	1,00 \pm 0,09	1,47 \pm 0,35	0,68 \pm 0,11
	Gesamt	1,10 \pm 0,67	1,59 \pm 1,30	1,54 \pm 0,42	1,18 \pm 0,75
KM-aufnehmende Region	Kontrolle/ Placebo	7,41 \pm 0	5,54 \pm 2,86	5,55 \pm 2,37	4,32 \pm 3,00
	Cilengitide	10,83 \pm 12,22	2,56 \pm 3,53	3,98 \pm 6,35	6,86 \pm 3,81
	Bevacizumab	5,32 \pm 2,52	2,82 \pm 3,56	5,57 \pm 1,10	5,37 \pm 5,40
	Gesamt	8,00 \pm 8,12	3,62 \pm 3,33	5,08 \pm 3,42	5,35 \pm 3,75

Tabelle 12: Mittlere Transitzeit: Mittelwerte und Standardabweichungen der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.

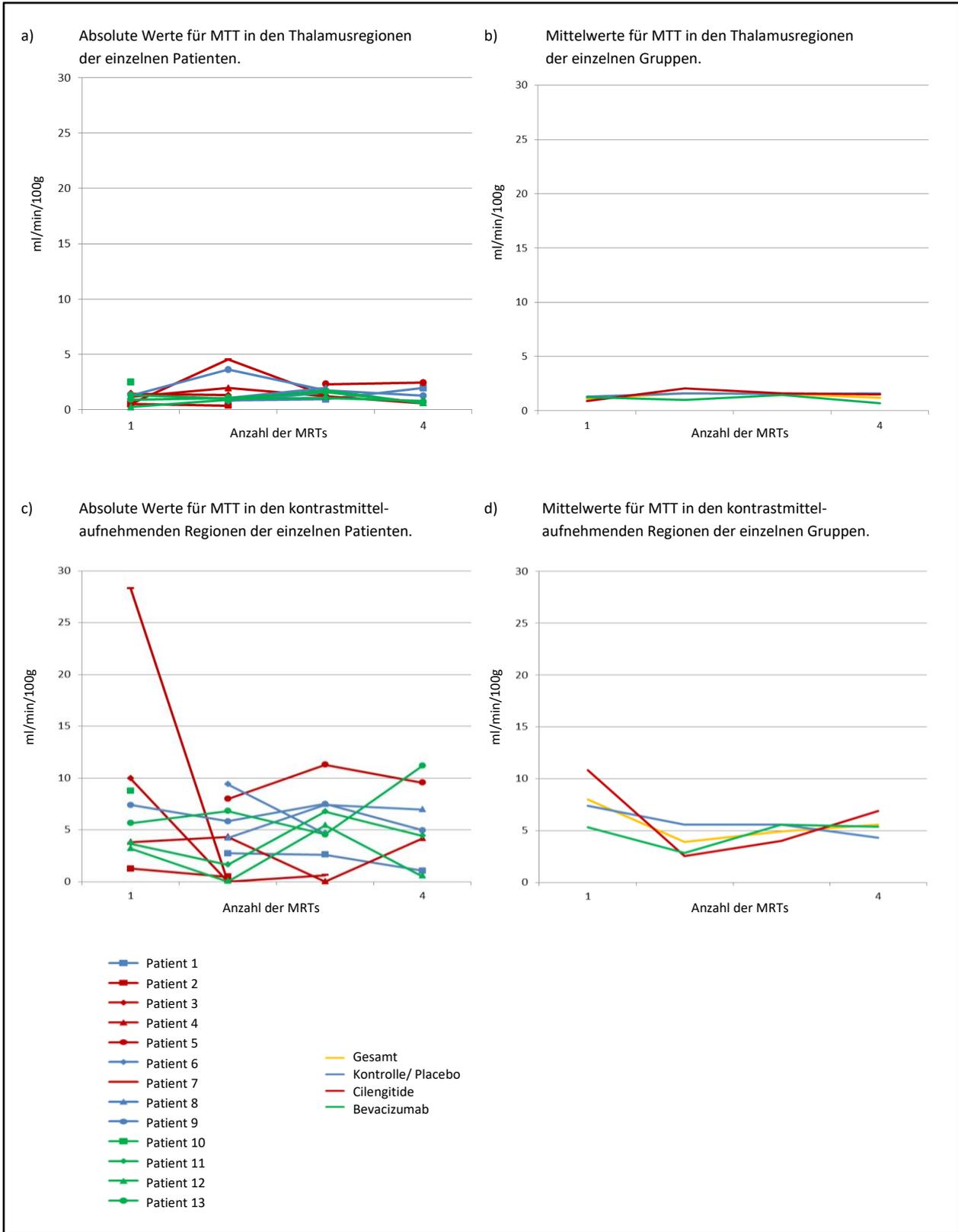


Abbildung 22: Grafische Darstellung der Ergebnisse für die mittlere Transitzeit.

5. Diskussion

5.1 Studiendesign und Auswahl der Patienten

Ziel dieser Arbeit war es, eine mögliche Verbindung zwischen der Perfusion im Randbereich eines exziierten Glioblastoms und der Wirkung antiangiogenetischer Medikamente herzustellen.

Die Patienten mit histologisch gesichertem Glioblastom wurden im Rahmen zweier großer internationaler Studien aquiriert. Die CENTRIC EORTC-Studie untersuchte die Wirkung des $\alpha_v\beta_3$ - und $\alpha_v\beta_5$ -Integrin-Inhibitors Cilengitide auf das Gesamtüberleben von Glioblastom-Patienten. [92] Diese Integrine werden in Tumorzellen überexprimiert und stellen einen Marker für die endotheliale Proliferation von Tumorgefäßen dar. [95] [96] [97]

In der AVAglio-Studie wurde der Einfluss des VEGF-A-Inhibitors Bevacizumab auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben getestet. [59] [93] VEGF-A ist an der Regulation der tumorassoziierten Angiogenese beteiligt und in hypervaskularisierten Gliomen überexprimiert. [59] [93] [103] [104] [105]

In beiden Studien wurden die Medikamente zusätzlich zur leitliniengerechten Standardtherapie des Glioblastoms, bestehend aus chirurgischer Resektion und Radiochemotherapie mittels Temozolomid [64], verabreicht. Außerdem wurden die Therapiegruppen jeweils mit einer Kontrollgruppe verglichen, die die leitliniengerechte Standardtherapie erhielt. Daraus ergaben sich drei Gruppen für diese Arbeit: die Kontroll-Gruppe mit insgesamt vier Patienten zur Validierung der Ergebnisse, die Cilengitide-Gruppe mit fünf Patienten und die Bevacizumab-Gruppe mit vier Patienten. Insgesamt wurden also 13 Patienten eingeschlossen. Im Durchschnitt erhielten diese Patienten fünf MRT-Untersuchungen im Verlauf mit einem durchschnittlichen Abstand von 74 Tagen. Die erste Untersuchung wurde nach der chirurgischen Resektion des Glioblastoms durchgeführt.

5.2 MR-Bildgebung

Die Genauigkeit der Werte der Perfusionsparameter hängt stark vom Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) ab: je niedriger die CNR, desto unpräziser die Werte. [11] Die CNR wiederum wird durch viele Faktoren beeinflusst. Eine Möglichkeit der Verbesserung der CNR ist eine hohe Feldstärke. [3] Deshalb wurden die Daten für diese Arbeit mittels eines 3-Tesla-MRT (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen) erhoben.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, den Blutfluss und das Blutvolumen im Gehirn mit der MRT zu quantifizieren. Eine der meist genutzten Techniken ist die dynamische suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung (DSC-MRI). Dabei werden durch einen Kontrastmittel-Bolus regionale Suszeptibilitätsartefakte induziert, die das Gewebesignal in T_2 - oder T_2^* -gewichteten Bildern vermindern. Auch bei einem geringen Blutvolumen wie im Gehirn sind die Signaländerungen auf diesen Bildern relativ stark, die CNR ist also trotz geringer Kontrastmittelkonzentrationen hoch. [10] So können vor allem regionale Störungen in der Durchblutung wie beim Schlaganfall mit hoher Sensitivität festgestellt werden, und das auch bei geringeren Feldstärken. [112] Die absolute Quantifizierung bleibt allerdings eine Herausforderung. Einen Grund dafür stellt die schwierige Messung der Kontrastmittelkonzentration dar, da ein Unterschied der Kontrastmittelrelaxivitäten in Blut und in Gewebe besteht. [11] Ein weiteres Problem ergibt sich aus dem Verlust des T_2 -Signals, wenn das Kontrastmittel das Gefäßlumen verlässt [113] [114], beispielsweise bei einer defekten Blut-Hirn-Schranke.

Eine weitere Möglichkeit der Quantifizierung von Perfusionsparametern ist die dynamische kontrastverstärkte MR-Bildgebung (DCE-MRI). Die DCE-MRI wird hauptsächlich außerhalb des Gehirns und bei Tumoren angewendet (s. Kap. 1.2). Im Gehirn eignet es sich für Messungen der Permeabilität. [115] [116] [117] Die Bestimmung von CBF und CBV gestaltet sich aufgrund des geringen Blutvolumens im Gehirn aber schwierig, da die T_1 -Signaländerungen schwächer sind als bei der DSC-MRI. [11] Durch die Verwendung höherer Feldstärken und kürzerer Echo-Zeiten kann die Qualität der Daten in der DCE-MRI trotz geringem Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis verbessert werden. [7] [10] Bei malignen Tumoren, bei denen das Blutvolumen höher ist, ist die Messung von Perfusionsparametern grundsätzlich weniger problematisch. [10] Außerdem wird das T_1 -Signal nicht durch Extravasation des Kontrastmittels, beispielsweise durch eine defekte Blut-Hirn-Schranke, beeinflusst. [7] Die Quantifizierung von absoluten Perfusionsparametern ist mittels DCE-MRI möglich. [10]

Die dynamischen Aufnahmen wurden mit Hilfe einer 3D-gespoilten Gradienten-Echo-Sequenz aufgenommen. Im Vergleich zu 2D-Aufnahmen haben 3D-Sequenzen eine geringere zeitliche Auflösung. Durch die Anwendung paralleler Bildgebung sowie anderer Methoden der Messzeitverkürzung, wie der TWIST, die in dieser Arbeit angewendet wurde, sind die 3D-Aufnahmen inzwischen schnell genug, um den ersten Durchlauf eines Kontrastmittelbolus detektieren zu können. [3] [7] [109] Außerdem können dünnere Schichten ohne Zwischenschichtabstand und mit besserem Signal-zu-Rausch-Verhältnis aufgenommen werden als mit 2D-Sequenzen. Daraus können dann Datensätze in jeder gewünschten Richtung reformiert werden. [3]

Als Kontrastmittel wurde standardmäßig Gadolinium in einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht verwendet. Eine Erhöhung der Kontrastmitteldosis hätte den Vorteil eines Anstieges des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses, würde aber die Gefahr von Nebenwirkungen, wie Niereninsuffizienz, erhöhen. Eine Maximaldosis von 0,3 mmol/kg Körpergewicht sollte deshalb nicht überschritten werden. [118]

[119] Außerdem kann es bei hohen Dosierungen zu einer Sättigung kommen, wodurch das Signal nicht mehr sensitiv auf Veränderungen der Konzentration reagiert und damit die Linearität zwischen Kontrastmittelkonzentration und MR-Signal verloren geht. Deshalb wurde das Kontrastmittel als Doppelbolus injiziert und dadurch das Risiko einer Übersättigung vermindert, aber trotzdem ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis erreicht. [7] [11] Zur Injektion wurde standardmäßig ein Perfusor verwendet. Diese Automatisierung der Injektion trägt zu einer erhöhten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei. [120]

5.3 Datenauswertung

Um absolute Werte bestimmen zu können, muss die genaue Menge an Kontrastmittel in der interessierenden Region bekannt sein, die arterielle Inputfunktion (AIF). In Studien, in denen eine Bestimmung der individuellen AIF zum Beispiel aufgrund beschränkter Daten oder dem Fehlen einer passenden Arterie im untersuchten Gebiet nicht möglich ist, wird teilweise auf die Bestimmung der AIF verzichtet oder es wird eine bevölkerungsgemittelte AIF verwendet. [121] [122] Allerdings hängt die AIF von einigen individuellen Parametern ab. [15] Dies sind unter anderem die Herzfrequenz, die Nierenfunktion, die Körpermasse, die Kontrastmitteldosis und die Injektionsgeschwindigkeit. Deshalb liefert eine individuell gemessene AIF wie in dieser Arbeit genauere und reproduzierbare Ergebnisse. [6] [15] [123]

Für die Messung der arteriellen Inputfunktion sollte ein relativ großes arterielles Gefäß herangezogen werden. Für Perfusionsbestimmungen im Gehirn bietet sich die Arteria carotis interna an. [11] [124] [125] Sie hat ein großes Lumen und damit wenig Partialvolumeneffekte. Problematisch sind allerdings Inflow-Effekte, die zu einer Überschätzung der AIF führen. [126] Aufgrund der Lage des Gefäßes im Bereich der Schädelbasis befindet sich der Messbereich an der Grenze zum angeregten Volumen, was zu Inflow-Effekten führt. Außerdem ist die Arteria carotis interna relativ weit von der interessierenden Region im Gehirn entfernt. Das heißt, dass der Kontrastmittelbolus mit einer gewissen Verzögerung und Dispersion in der die Geweberegion versorgenden Arterie in Bezug auf die AIF gemessen wird [127], was dann zu einer Unterschätzung der hämodynamischen Parameter führt [120]. In dieser Arbeit wurde ein kleineres und näher an der interessierenden Region gelegenes Gefäß, die Arteria cerebri media, zur Bestimmung der AIF herangezogen. Um den kleineren Durchmesser und damit die Partialvolumeneffekte zu kompensieren, wurden die sechs Voxel mit dem größten Anteil im Gefäßlumen durch den höchsten Wert der Fläche unter der Kurve zum Zeitpunkt des ersten Kontrastmittelmaximums bestimmt und daraus ein Mittelwert zur Bestimmung der AIF ermittelt.

Außerdem wurde eine Partialvolumenkorrektur angeschlossen, um eine Überschätzung der hämodynamischen Parameter zu vermeiden. [111] Der Partialvolumenfehler ist nicht gänzlich auszuschließen, da die Gehirngefäße kleinkalibrig sind. Aufgrund des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und der zeitlichen Auflösung kann die räumliche Auflösung nicht unbegrenzt hoch sein. Deshalb wurde in einem großen venösen Gefäß die venöse Outputfunktion (VOF) gemessen. [111] Dazu eignet sich der Sinus sagittalis superior. Er besitzt ein ausreichend großes Lumen, um ein Voxel zu markieren, ohne dass ein Partialvolumeneffekt entsteht. Die Voxelgröße sollte allerdings relativ klein gewählt werden, da die Partialvolumenkorrektur bei großem Volumenfehler ungenau wird.

Die Regionen wurden in jeweils einer Schicht markiert. Pro Patient und Untersuchungszeitpunkt wurde eine Region im Thalamus der in Bezug auf die Tumormanifestation kontralateralen Seite gelegt. Um die graue Substanz gut von der weißen Substanz abgrenzen zu können, wurden T1-gewichtete Bilder nach Kontrastmittelgabe verwendet. Die zweite Region wurde in eine kontrastmittelaufnehmende Läsion am Rand der Resektionshöhle gelegt. Im Verlauf wurde bei dem jeweiligen Patienten durch Abgleich der Bilder versucht, annähernd die gleiche Region zu definieren. Diese Markierung wurde in AUC-Datensätze gelegt. Um zu verhindern, dass Regionen markiert werden, die durch postoperative Veränderungen oder extravasales Blut entstanden sind, wurden die Datensätze mit T1-gewichteten Bildern vor und nach Kontrastmittelgabe und FLAIR-Bildern verglichen. Um ein möglichst großes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zu erreichen, wurden die Regionen und damit die Pixelanzahl so groß wie möglich eingezeichnet.

Zur Quantifizierung der Gewebepfusion gibt es die Möglichkeit der modellfreien oder der modellbasierten Verfahren.

In dieser Arbeit wurden nur modellbasierte Verfahren verwendet. Dabei können zusätzliche Informationen gewonnen werden, beispielsweise über das Volumen einzelner Räume oder den Flüssigkeitsaustausch zwischen diesen, gemessen am Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt. [128] Außerdem sind diese Verfahren im Hinblick auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis stabiler, da sie weniger freie Parameter haben. [11] [106]

Das Uptake-Modell ist ein Zwei-Kompartiment-Modell und folgt der Annahme, dass das interstitielle Kontrastmittelvolumen niedrig ist. Diese Annahme trifft dann zu, wenn die Blut-Hirn-Schranke intakt und damit das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt niedrig ist. [5] [106] In den Thalamusregionen war ein Defekt der Blut-Hirn-Schranke nicht zu erwarten. Dies zeigt sich auch in den ermittelten Werten des Permeabilitäts-Oberflächen-Produktes, die gegen Null gehen (MRT 1: $0,016 \pm 0,021$; MRT 2: $0,016 \pm 0,020$; MRT 3: $0,003 \pm 0,006$; MRT 4: $0,005 \pm 0,009$).

Im Gegensatz zum Uptake-Modell wird das Zwei-Kompartiment-Exchange-Modell dann verwendet, wenn das Kontrastmittel aus dem intravasalen in das interstitielle Volumen übertreten kann. Dies ist im Gehirn bei einer defekten Blut-Hirn-Schranke gegeben, wie es in den kontrastmittelaufnehmenden,

peritumoral gelegenen Regionen der Fall war. Das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt zeigt hier in den kontrastmittelaufnehmenden Arealen auch deutlich höhere Werte als Hinweis auf einen Flüssigkeitsaustausch zwischen intravasalem und interstitiellem Kompartiment (MRT 1: $4,404 \pm 2,557$; MRT 2: $3,409 \pm 2,862$; MRT 3: $2,918 \pm 2,143$; MRT 4: $3,086 \pm 1,874$).

5.4 Interpretation der Ergebnisse

Wie unter 3.3.1 beschrieben, ist die Durchführung einer Partialvolumenkorrektur für eine korrekte Berechnung der hämodynamischen Parameter sehr wichtig. Durchschnittlich ergab sich ein Faktor von $2,63 \pm 0,71$ und einem minimalen Wert von 0,95 sowie einem maximalen Wert von 4,12. Es kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund der standardisierten Auswertung und der Größe des Sinus sagittalis superior das gewählte Pixel mit einer hohen Wahrscheinlichkeit komplett im venösen Gefäß lag. Aufgrund der relativ großen Variabilität der Werte des Korrekturfaktors kann ein möglicher Partialvolumenfehler, beispielsweise in Zusammenhang mit der Berechnung der arteriellen Inputfunktion, aber nicht sicher ausgeschlossen werden. Dies wäre auch eine mögliche Erklärung der teils stark schwankenden Werte der hämodynamischen Parameter.

Es wurde versucht, die interessierenden Regionen so groß wie möglich einzuzeichnen. Im Bereich des Thalamus war dies in allen Fällen problemlos möglich und es ergab sich eine durchschnittliche Anzahl von 78,84 Pixeln. Im Gegensatz dazu sind die Pixelanzahlen in den kontrastmittelaufnehmenden Regionen mit durchschnittlich nur 12,03 Pixeln deutlich geringer. Dies ist dadurch bedingt, dass die Bereiche oft sehr klein und unscharf begrenzt waren und somit nur wenige Pixel ausgewählt werden konnten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit der interessierenden Region zugeordnet werden konnten. Durch die geringere Pixelanzahl ergibt sich ein schlechteres Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis, was zu unpräziseren Ergebnissen führt. Dies bestätigt sich in den überwiegend größeren Standardabweichungen in den kontrastmittelaufnehmenden Läsionen im Vergleich zu den Thalamus-Regionen.

Aufgrund der geringen Patientenzahl insgesamt und vor allem innerhalb der Gruppen (zwischen vier und fünf Patienten), sowie geringer Untersuchungszahlen pro Untersuchungszeitpunkt (Minimum 2 Untersuchungen, Maximum 5 Untersuchungen) wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Der zerebrale Blutfluss (CBF) zeigt im Vergleich der Gruppen sowie im zeitlichen Verlauf eine erhebliche Variabilität. Auffallend sind vor allem die zwei deutlich erhöhten Werte der Cilengitide- und der Bevacizumab-Gruppe in der kontrastmittelaufnehmenden Region zum Zeitpunkt des zweiten

MRTs mit $513,44 \pm 936,20$ ml/min/100g bzw. $619,42 \pm 1010,79$ ml/min/100g. Damit verbunden ergaben sich auch erhöhte Standardabweichungen. Diese Werte und die deutliche Variabilität der übrigen Werte sind am ehesten auf ein zu geringes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis bei teils sehr kleinen interessierenden Regionen zurückzuführen. Der Blutfluss bestimmt sich wesentlich aus der Phase des Signalanstiegs während der Kontrastmittelanflutung und wird damit aus wenigen Messpunkten bestimmt. Bei stark verrauschten Kurven, wie sie etwa aus sehr kleinen Regionen extrahiert werden, ist eine präzise Bestimmung des CBF damit nur sehr schwer möglich. Die extrem hohen Werte, die für CBF beobachtet wurden, deuten darauf hin, dass die Datenqualität in diesen kleinen Regionen nicht ausreichend gut ist und sollten also mit großer Vorsicht interpretiert werden. Eine Optimierung könnte durch eine größere Pixelanzahl innerhalb der interessierenden Region und damit verbunden einer Erhöhung des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses erzielt werden, was die Präzision des Parameters deutlich verbessern würde. [12] Aufgrund der geringen Größe vor allem der Kontrastmittelaufnehmenden Region war das in diesem Fall jedoch nicht möglich.

Ein weiterer Parameter zur Quantifizierung der Gewebepfusion ist das zerebrale Blutvolumen (CBV).

Im Bereich der Thalamusregionen zeigen sich die Werte über alle Untersuchungen hinweg weitgehend konstant, was aufgrund der oben genannten geringen Fallzahl allerdings statistisch nicht untermauert werden kann. Ein Einfluss der Therapie auf die graue Substanz scheint jedoch, passend zu den Ergebnissen, unwahrscheinlich.

Im Gegensatz dazu fallen die Werte in allen Kontrastmittelaufnehmenden Regionen von der ersten zur zweiten MRT-Untersuchung ab. Da sich diese Tendenz sowohl in den Gruppen mit antiangiogenetischer Therapie, in der Cilengitide-Gruppe mit $3,51 \pm 2,29$ ml/100g in MRT 1 auf $1,93 \pm 1,51$ ml/100g in MRT 2 und in der Bevacizumab-Gruppe mit $3,43 \pm 0,97$ ml/100g in MRT 1 auf $1,85 \pm 1,70$ ml/100g in MRT 2, als auch in der Kontrollgruppe mit $4,25 \pm 0$ ml/100g im ersten auf $2,58 \pm 1,08$ ml/100g im zweiten MRT nachvollziehen lässt, kann keine sichere Aussage über einen überlegenen Effekt der antiangiogenetischen Medikamente im Hinblick auf das zerebrale Blutvolumen getroffen werden. Es ist wahrscheinlich, dass dieses Ergebnis auf die Auswirkungen der postoperativen Standardtherapie nach dem Protokoll der EORTC-Studie mit Radiatio und Chemotherapie mit Temozolomid, die alle Patienten erhielten, zurückzuführen ist. In den folgenden Untersuchungen sind die Werte dann schwankend, ohne dass eine eindeutige Aussage über die Wirksamkeit der einzelnen Therapien getroffen werden kann. Dies kann wiederum auf eine sehr kleine Pixelanzahl zurückzuführen sein.

Weiter fällt auf, dass die Variabilität der CBV-Messungen deutlich geringer ist als bei den CBF-Messungen. Der Grund für diese Beobachtung ist, dass sich das zerebrale Blutvolumen aus dem gesamten Verlauf der Kurve bestimmt und nicht nur aus wenigen Messpunkten wie beim zerebralen Blutfluss.

Der Einfluss von Bildrauschen auf die Quantifizierung ist damit viel geringer und das zerebrale Blutvolumen kann präziser bestimmt werden als der zerebrale Blutfluss.

Ein klarer Rückgang des zerebralen Blutvolumens bei Patienten mit antiangiogenetischer Therapie im Vergleich zu Patienten, die die Standardtherapie erhalten haben, lässt sich im Rahmen dieser Arbeit bei sehr kleinen Fallzahlen und Gruppengrößen nicht darstellen.

Im Hinblick auf das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS) zeigt sich klar, dass in den kontrastmittelaufnehmenden Regionen die Werte beispielsweise im ersten MRT mit durchschnittlich $4,404 \pm 2,557$ ml/min/100g sehr viel höher liegen als in den Thalamusregionen, in denen sie in allen MRT-Untersuchungen gegen Null tendieren. Dies passt zu der Beobachtung, dass im Bereich der Basalganglien die Blut-Hirn-Schranke intakt ist, somit kann Kontrastmittel hier die Kapillarwand nicht passieren.

Im Gegensatz dazu sind die Gefäße im Bereich der Tumorregionen unter anderem im Rahmen der Neoangiogenese geschädigt und Kontrastmittel kann den intravasalen Raum verlassen, was zu höheren Werten des Permeabilitäts-Oberflächen-Produktes führt. Im Verlauf und im Vergleich der einzelnen Gruppen zeigen sich die Werte in den kontrastmittelaufnehmenden Regionen deutlich inkongruent und schwankend, ohne dass eine klare Tendenz abgeleitet werden kann. Auch hier führen folglich die Auswirkungen der niedrigen Pixelanzahlen innerhalb der interessierenden Regionen und dem damit verbundenen geringen Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zu einer verminderten Aussagekraft.

Die mittlere Transitzeit (MTT) geht aus dem Quotienten aus zerebralem Blutvolumen (CBV) und zerebralem Blutfluss (CBF) hervor. Damit wird auch dieser Parameter vor allem durch den Einfluss des zerebralen Blutflusses aufgrund des geringen Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses bei kleinen interessierenden Regionen ungenau.

Dies spiegelt sich auch in den deutlich schwankenden Werten besonders in den im Vergleich zu den Thalamusregionen sehr kleinen kontrastmittelaufnehmenden Regionen wider. Eine klare Tendenz der Ergebnisse der einzelnen Gruppen ist hier nicht zu erkennen.

Es gibt einige Arbeiten, die ebenfalls den Therapieeffekt einer antiangiogenetischen Therapie mittels Quantifizierung von Perfusionsparametern im MRT untersucht haben. Die meisten Autoren beziehen sich hier auf Patienten mit einem Glioblastom-Rezidiv, die mit Bevacizumab behandelt wurden.

Stadlbauer et al. untersuchten insgesamt 36 Patienten mit einem Glioblastom-Rezidiv im Hinblick auf Veränderungen des zerebralen Blutvolumens und Metabolismus mittels DSC-MRI und H-MR-Spektroskopie, wovon 18 Patienten eine antiangiogenetische Therapie mit Bevacizumab, die übrigen 18 aufgrund von Kontraindikationen keine weitere Chemotherapie erhielten. [129] Bei Patienten unter Bevacizumab, die nach den RANO-Kriterien ein Ansprechen sowie ein Pseudoansprechen zeigten, gab es eine signifikante Abnahme der Perfusion in den Läsionen. Im Gegensatz dazu stiegen die Werte des zerebralen Blutvolumens bei Patienten mit einem Progress unter Bevacizumab und bei Patienten ohne

antiangiogenetische Therapie. [129] Zusätzlich fanden die Autoren heraus, dass unter Gabe von Bevacizumab auch die Perfusion in der normal erscheinenden, ipsi- und kontralateralen Gehirnsubstanz sinkt. Dies führten sie auf eine Reduktion der normalen Gefäße durch die Wirkung von Bevacizumab zurück. [129] Ein solcher Effekt konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Eine weitere Studie von Schmainda et al. aus dem Jahr 2014 beschäftigte sich mit der Vorhersage des Ansprechens auf eine antiangiogenetische Therapie bei Rezidiven von hochgradigen Gliomen mittels DSC-MRI. [130] Sie untersuchten 36 Patienten mit einem Tumorrezidiv 60 Tage vor und 20-60 Tage nach dem Beginn der Bevacizumab-Gabe und ermittelten die Werte für das relative und das standardisierte zerebrale Blutvolumen. Sie konnten zeigen, dass die Überschreitung eines bestimmten Schwellenwertes für das zerebrale Blutvolumen in beiden MRTs vor und nach dem Beginn der Therapie mit Bevacizumab das Gesamtüberleben signifikant verschlechterte. [130] Des Weiteren ließ der Wert der posttherapeutischen MRT-Untersuchung einen Rückschluss auf das progressionsfreie Überleben zu. [130]

Im Jahr 2015 konnten Schmainda et al. dann an einer Studie mit 21 Patienten mit Glioblastom-Rezidiv zeigen, dass ein Rückgang des zerebralen Blutvolumens 2 oder 16 Wochen nach dem Beginn der Bevacizumab-Therapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bedeutete. [131]

Der Nachteil der genannten Studien ist ebenfalls eine geringe Fallzahl an Patienten, sodass sich auch hier variable Reaktionen in Bezug auf die Werte des zerebralen Blutvolumens zeigen. Trotzdem war in allen drei Studien eine statistische Auswertung möglich. [129] [130] [131]

5.5 Limitationen der Arbeit

Trotz des Bemühens, möglichst viele Fehlerquellen in dieser Arbeit im vornherein auszuschließen, gibt es Limitationen, die beachtet werden müssen.

Eine erhebliche Limitation besteht in der Größe des Patientenkollektivs. In dieser Arbeit wurden lediglich Datensätze von 13 Patienten untersucht. Da diese noch in drei Untergruppen aufgeteilt wurden, ergab sich eine Gruppenstärke von vier bis fünf Patienten. Einzelne Ausreißer in den Ergebnissen konnten nicht ausgeglichen werden und eine statistische Auswertung und valide Aussage über einen möglichen Einfluss antiangiogenetischer Medikamente bei Glioblastom-Patienten war damit nicht möglich.

Ein weiteres Problem der Arbeit liegt in der Größe der interessierenden Regionen (ROI). Im Bereich der Basalganglien konnten Regionen mit durchschnittlich 78,84 Pixeln eingezeichnet werden. Im Vergleich dazu sind die interessierenden Regionen in den kontrastmittelaufnehmenden Läsionen

mit im Durchschnitt nur 12,03 Pixeln viel kleiner. Markiert wurden hier nur Regionen, die sicher eine Kontrastmittelaufnahme zeigten. Dies wurde durch den Vergleich der AUC-Datensätze mit T1-gewichteten Bildern vor und nach Kontrastmittelgabe und mit FLAIR-Datensätzen gewährleistet. Somit konnten die Läsionen von beispielsweise postoperativen Veränderungen oder extravasalem Blut differenziert werden. Zudem wurde versucht, nur die zentralen Anteile der kontrastmittelaufnehmenden Läsion zu markieren, sodass gegebenenfalls der Tumor, bzw. das Tumorzidiv nicht komplett erfasst wurde. Durch das Einzeichnen größerer Areale wären aber wahrscheinlich auch Bereiche markiert worden, wo sich kein Tumorgewebe mehr befindet. Dies hätte zu Partialvolumeneffekten und damit zu einer Verfälschung der hämodynamischen Parameter geführt. Die kleinen Regionen dagegen bedingen ein geringes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) und führen damit zu unpräzisen und weniger stabilen Ergebnissen. [12] [91] Insgesamt wäre es wünschenswert, in nachfolgenden Arbeiten weitere Regionen, wie beispielsweise FLAIR-positive Areale oder gesunde weiße Substanz zu untersuchen, um eine Differenzierung zwischen den einzelnen Regionen und gegebenenfalls deren Dignität mittels Perfusionbildgebung und hämodynamischen Parametern zu erreichen.

In der Auswertung zeigt sich, dass das zerebrale Blutvolumen von der ersten zur zweiten MRT-Untersuchung in den kontrastmittelaufnehmenden Läsionen abnimmt. In dieser Zeit erhielten die Patienten nach vorangegangener operativer Resektion des erstmalig diagnostizierten Glioblastoms zusätzlich zur Studienmedikation die leitliniengerechte Versorgung, bestehend aus Radiochemotherapie mit Temozolomid. Hier kann davon ausgegangen werden, dass die zerebrale Perfusion der Patienten durch die Kombinationstherapien stark beeinflusst wird. Die Gefäßstrukturen werden durch die Radiochemotherapie ebenfalls geschädigt und somit sinkt das Blutvolumen in diesen Bereichen, sodass ein zusätzlicher Effekt der antiangiogenetischen Therapie möglicherweise überdeckt wird.

In den oben genannten Studien (siehe 5.4), die sich ebenfalls mit der antiangiogenetischen Therapie bei hochgradigen Gehirntumoren beschäftigten, wurden Patienten mit einem Glioblastom-Rezidiv untersucht. In dieser Rezidiv-Situation wurde die Bevacizumab-Therapie im Hinblick auf Therapieansprechen, Pseudoansprechen oder Progress entweder gegen Patienten mit Kontraindikationen gegen eine antiangiogenetische Therapie getestet, die dann keine weitere Chemotherapie erhielten [129], oder aber alle Patienten wurden mit Bevacizumab behandelt [130] [131]. Ein zusätzlicher Einfluss einer weiteren Therapie konnte hier demnach ausgeschlossen werden.

Allerdings gibt es Belege dafür, dass Bevacizumab vor allem in frühen Stadien des Tumorwachstums effektiver ist. [132] [133] Dies könnte daran liegen, dass in dieser Zeit der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) der dominierende, proangiogenetische Faktor ist und die Tumorgefäße in späteren Stadien dadurch kaum noch beeinflusst werden. [132] In folgenden Studien wäre zu bedenken, den Zeitpunkt der bildgebenden Untersuchungen besser an die neuen Erkenntnisse im Hinblick auf die Wirkung der antiangiogenetischen Therapeutika anzupassen.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, bei Patienten mit primär diagnostiziertem und operativ reseziertem Glioblastom mittels dynamischer kontrastverstärkter MR-Bildgebung (DCE-MRI) hämodynamische Parameter zu berechnen. Anhand dieser Werte sollte ein möglicher Einfluss antiangiogenetischer Therapie auf die Perfusion im Tumorrezidiv untersucht werden.

Dazu wurden 13 Patienten aus zwei multizentrischen Studien, der CENTRIC EORTC 26071-22072 Studie und der AVAglio-Studie, in drei Gruppen eingeteilt. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten die Standardtherapie des Glioblastoms mit Radiochemotherapie und Temozolomid, die Patienten der Cilengitide-Gruppe zusätzlich den selektiven $\alpha_v\beta_3$ - und $\alpha_v\beta_5$ -Integrin-Inhibitor Cilengitide und die Patienten der Bevacizumab-Gruppe den VEGF-A-Antikörper Bevacizumab. Die Untersuchungen erfolgten durchschnittlich im Abstand von 74 Tagen.

Im Rahmen dieser Studien wurden alle Patienten an einem 3 Tesla-MRT-Gerät untersucht, wobei native T1- und T2-gewichtete sowie FLAIR-Sequenzen aufgenommen wurden. Anschließend folgten zeit aufgelöste 3D gespoilte Gradientenecho-Sequenzen vor, während und nach der Kontrastmittelgabe, sowie kontrastverstärkte T1-gewichtete Bilder. Die akquirierten MR-Datensätze wurden für diese Arbeit retrospektiv mithilfe des Programms PMI 0.4 ausgewertet. [110] Zur Messung der arteriellen Input-Funktion wurden die Arteriae cerebri mediae herangezogen. Der Korrekturfaktor für die anschließende Partialvolumenkorrektur wurde anhand einer venösen Output-Funktion im Sinus sagittalis superior ermittelt.

Bei jedem Patienten und zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden jeweils zwei interessierende Regionen im Gehirn eingezeichnet, eine im Bereich des kontralateral gelegenen Thalamus und eine weitere, kontrastmittelaufnehmende Läsion peritumoral angrenzend an die Resektionshöhle. Daraus ergaben sich dann jeweils vier Perfusionswerte: der zerebrale Blutfluss (CBF), das zerebrale Blutvolumen (CBV), die mittlere Transitzeit (MTT) und das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS).

Allein das zerebrale Blutvolumen zeigte im Verlauf vom ersten zum zweiten MRT in allen Gruppen einen Abfall. Dies ist wahrscheinlich auf die kombinierte Radiochemotherapie aller Patienten zurückzuführen. Ein messbarer Effekt der antiangiogenetischen Medikamente konnte aufgrund der geringen Fallzahl und Limitation der verwendeten Methode nicht nachgewiesen werden. Die anderen Werte wiesen ausgeprägte Schwankungen ohne klare Tendenzen auf. Dies liegt am ehesten an dem zu niedrigen Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis bei sehr kleinen interessierenden Regionen mit nur geringer Pixelanzahl. Bei kleiner Fallzahl war somit keine statistische Auswertung möglich.

Insgesamt lässt sich aus den ermittelten Perfusionsparametern kein Rückschluss auf ein eventuelles Ansprechen auf die antiangiogenetische Therapie ziehen, wie es in anderen Arbeiten gezeigt werden

konnte. [129] [130] [131] Es sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl notwendig, die auch neuere Erkenntnisse in Bezug auf die Wirkung antiangiogenetischer Medikamente miteinbeziehen [130] [131].

7. Literaturverzeichnis

- [1] Hendrix A. Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Siemens AG Medical Solutions, Erlangen; 2003.
- [2] Debus J, Kuhn F-P, Reiser M, Bartenstein P, Beitzel K. Duale Reihe Radiologie. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme, Stuttgart; 2011.
- [3] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Springer, Berlin, Heidelberg; 2014.
- [4] Schild H H. MRI made easy (...well almost). Nationales Druckhaus Berlin, Berlin; 1990.
- [5] Ingrisch M, Sourbron S. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2013;40:281–300. doi:10.1007/s10928-013-9315-3.
- [6] Buckley DL, Parker GJM. Measuring Contrast Agent Concentration in T1-Weighted Dynamic Contrast-Enhanced MRI. In *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*, A. Jackson, D. L. Buckley and G. J. M. Parker, Eds. Medical Radiology. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg; 2005, p. 69–79. doi:10.1007/3-540-26420-5_5.
- [7] Sourbron S. Technical aspects of MR perfusion. *Eur J Radiol* 2010;76:304–13. doi:10.1016/j.ejrad.2010.02.017.
- [8] Calamante F. Quantification of Dynamic Susceptibility Contrast T2* MRI in Oncology. In: *FRCR AJMbc (Hons) , FRCP, Buckley DL, Parker GJM, editors. Dyn. Contrast-Enhanc. Magn. Reson. Imaging Oncol.*, Springer Berlin Heidelberg; 2005, p. 53–67. doi:10.1007/3-540-26420-5_4.
- [9] Knutsson L, Ståhlberg F, Wirestam R. Absolute quantification of perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: pitfalls and possibilities. *Magma N Y N* 2010;23:1–21. doi:10.1007/s10334-009-0190-2.
- [10] Sourbron SP, Buckley DL. *Imaging perfusion and blood?brain barrier permeability using T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR imaging. Clin. MR Neuroimaging. Second Edition*, Cambridge University Press; 2009.
- [11] Sourbron S, Ingrisch M, Siefert A, Reiser M, Herrmann K. Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood-brain-barrier leakage with DCE-MRI. *Magn Reson Med* 2009;62:205–17. doi:10.1002/mrm.22005.
- [12] Ingrisch M. Quantification of cerebral hemodynamics with dynamic contrast-enhanced MRI. Text.PhDThesis. Ludwig-Maximilians-Universität München, 2012.
- [13] Fritz-Hansen T, Rostrup E, Larsson HB, Søndergaard L, Ring P, Henriksen O. Measurement of the arterial concentration of Gd-DTPA using MRI: a step toward quantitative perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1996;36:225–31.
- [14] Pintaske J, Martirosian P, Graf H, Erb G, Lodemann K-P, Claussen CD, et al. Relaxivity of Gadopenetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest Radiol* 2006;41:213–21. doi:10.1097/01.rli.0000197668.44926.f7.

- [15] Parker GJM, Buckley DL. Tracer Kinetic Modelling for T1-Weighted DCE-MRI. In: FRCR AJMbc (Hons) , FRCP, Buckley DL, Parker GJM, editors. Dyn. Contrast-Enhanc. Magn. Reson. Imaging Oncol., Springer Berlin Heidelberg; 2005, p. 81–92. doi:10.1007/3-540-26420-5_6.
- [16] Fournier LS, Brasch RC. The Role of Blood Pool Contrast Media in the Study of Tumor Pathophysiology. In: FRCR AJMbc (Hons) , FRCP, Buckley DL, Parker GJM, editors. Dyn. Contrast-Enhanc. Magn. Reson. Imaging Oncol., Springer Berlin Heidelberg; 2005, p. 39–52. doi:10.1007/3-540-26420-5_3.
- [17] Aumüller G, Engele J, Kirsch J, Mense S. Duale Reihe Anatomie. 3. Auflage. Thieme; 2014.
- [18] Neuroanatomie mit StudentConsult-Zugang: Struktur und Funktion von Trepel. Martin (2008) Taschenbuch. n.d.
- [19] Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. Physiologie. 5th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München; 2008.
- [20] Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S. Duale Reihe Physiologie. 2nd ed. Thieme; 2012.
- [21] Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme; 2014.
- [22] Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. 31. Aufl. 2011. Springer; 2010.
- [23] Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain J Neurol* 1990;113 (Pt 1):27–47.
- [24] Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, et al. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *NeuroImage* 2006;29:697–705. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.008.
- [25] Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, et al. Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with 15O-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:635–43. doi:10.1007/s00259-003-1430-8.
- [26] Rostrup E, Knudsen GM, Law I, Holm S, Larsson HBW, Paulson OB. The relationship between cerebral blood flow and volume in humans. *NeuroImage* 2005;24:1–11. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.09.043.
- [27] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;114:97–109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.
- [28] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncol* 2014;16:iv1-iv63. doi:10.1093/neuonc/nou223.
- [29] Hacke W. Neurologie. 13. Aufl. 2010. Springer; 2010.

- [30] Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
- [31] LL 76 Gliome n.d. <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2977-ll-76-gliome> (accessed December 19, 2015).
- [32] Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspötter M, et al. Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 2005;57:505-511; discussion 505-511.
- [33] la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth F-W, Tonn J-C. Molecular imaging of gliomas with PET: Opportunities and limitations. *Neuro-Oncol* 2011;13:806–19. doi:10.1093/neuonc/nor054.
- [34] Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stärk S, Piert M, Thamm R, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:511–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.056.
- [35] Grasbon-Frodl EM, Kreth FW, Ruitter M, Schnell O, Bise K, Felsberg J, et al. Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Int J Cancer* 2007;121:2458–64. doi:10.1002/ijc.23020.
- [36] Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:997–1003. doi:10.1016/S1470-2045(11)70196-6.
- [37] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392–401. doi:10.1016/S1470-2045(06)70665-9.
- [38] Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD009685. doi:10.1002/14651858.CD009685.pub2.
- [39] Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OEMG, ter Laak-Poort MP, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011;12:1062–70. doi:10.1016/S1470-2045(11)70130-9.
- [40] Stummer W, Reulen H-J, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn J-C, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008;62:564-576; discussion 564-576. doi:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17.
- [41] Stummer W, Meinel T, Ewelt C, Martus P, Jakobs O, Felsberg J, et al. Prospective cohort study of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide chemotherapy for glioblastoma patients with no or minimal residual enhancing tumor load after surgery. *J Neurooncol* 2012;108:89–97. doi:10.1007/s11060-012-0798-3.
- [42] Kreth F-W, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2013;24:3117–23. doi:10.1093/annonc/mdt388.
- [43] Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery* 2012;70:234-243; discussion 243-244. doi:10.1227/NEU.0b013e318223f5a7.

- [44] Weber WA, Grosu AL, Czernin J. Technology Insight: advances in molecular imaging and an appraisal of PET/CT scanning. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:160–70. doi:10.1038/ncponc1041.
- [45] Barajas RF, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2009;253:486–96. doi:10.1148/radiol.2532090007.
- [46] Xu J-L, Shi D-P, Dou S, Li Y-L, Yan F. Distinction between postoperative recurrent glioma and delayed radiation injury using MR perfusion weighted imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:587–94. doi:10.1111/j.1754-9485.2011.02315.x.
- [47] Fink JR, Carr RB, Matsusue E, Iyer RS, Rockhill JK, Haynor DR, et al. Comparison of 3 Tesla proton MR spectroscopy, MR perfusion and MR diffusion for distinguishing glioma recurrence from posttreatment effects. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2012;35:56–63. doi:10.1002/jmri.22801.
- [48] Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2002;64:259–73.
- [49] Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;22:1583–8. doi:10.1200/JCO.2004.06.082.
- [50] Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:916–26. doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6.
- [51] Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707–15. doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X.
- [52] Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527–35. doi:10.1056/NEJMoa065901.
- [53] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96. doi:10.1056/NEJMoa043330.
- [54] Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007415. doi:10.1002/14651858.CD007415.pub2.
- [55] Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:4085–91. doi:10.1200/JCO.2013.49.6968.
- [56] Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997–1003. doi:10.1056/NEJMoa043331.
- [57] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459–66. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7.

- [58] Weller M, Stupp R, Hegi ME, van den Bent M, Tonn JC, Sanson M, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro-Oncol* 2012;14 Suppl 4:iv100-108. doi:10.1093/neuonc/nos206.
- [59] Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:709–22. doi:10.1056/NEJMoa1308345.
- [60] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:699–708. doi:10.1056/NEJMoa1308573.
- [61] Weller M, Yung WKA. Angiogenesis inhibition for glioblastoma at the edge: beyond AVAGlio and RTOG 0825. *Neuro-Oncol* 2013;15:971. doi:10.1093/neuonc/not106.
- [62] Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1990;8:1277–80.
- [63] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:1963–72. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541.
- [64] Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 2014;15:e395-403. doi:10.1016/S1470-2045(14)70011-7.
- [65] Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:3838–43. doi:10.1200/JCO.2010.30.0582.
- [66] Park C-K, Kim JH, Nam D-H, Kim C-Y, Chung S-B, Kim Y-H, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncol* 2013;15:1096–101. doi:10.1093/neuonc/not069.
- [67] Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:8863–9. doi:10.1200/JCO.2005.03.4157.
- [68] Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:3048–53. doi:10.1200/JCO.2009.25.6941.
- [69] Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stärk S, Piert M, Thamm R, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:511–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.056.
- [70] Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83:588–93. doi:10.1054/bjoc.2000.1316.
- [71] Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U, Platten M, Blaschke B, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:3357–61. doi:10.1200/JCO.2007.10.7722.

- [72] Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006;95:1155–60. doi:10.1038/sj.bjc.6603376.
- [73] Norden AD, Lesser GJ, Drappatz J, Ligon KL, Hammond SN, Lee EQ, et al. Phase 2 study of dose-intense temozolomide in recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncol* 2013;15:930–5. doi:10.1093/neuonc/not040.
- [74] Wick A, Pascher C, Wick W, Jauch T, Weller M, Bogdahn U, et al. Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neurol* 2009;256:734–41. doi:10.1007/s00415-009-5006-9.
- [75] Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:2051–7. doi:10.1200/JCO.2009.26.5520.
- [76] Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:740–5. doi:10.1200/JCO.2008.16.3055.
- [77] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:4733–40. doi:10.1200/JCO.2008.19.8721.
- [78] Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MCJ, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:943–53. doi:10.1016/S1470-2045(14)70314-6.
- [79] Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer* 2000;89:640–6.
- [80] Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro-Oncol* 2012;14 Suppl 4:iv73-80. doi:10.1093/neuonc/nos197.
- [81] Schmidt F, Faul C, Dichgans J, Weller M. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol* 2002;249:1409–12. doi:10.1007/s00415-002-0855-5.
- [82] Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost JTH* 2010;8:1959–65. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03973.x.
- [83] Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004424. doi:10.1002/14651858.CD004424.pub2.
- [84] Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008586. doi:10.1002/14651858.CD008586.pub2.
- [85] Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2010;22:611–20. doi:10.1097/CCO.0b013e32833de99d.
- [86] Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol* 2012;13:e375-382. doi:10.1016/S1470-2045(12)70266-8.

- [87] Rozzi A, Nardoni C, Corona M, Restuccia MR, Fabi A, Bria E, et al. Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in glioblastoma patients treated with temozolomide: a phase II study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2011;19:697–701. doi:10.1007/s00520-010-0893-y.
- [88] Rooney A, Grant R. Pharmacological treatment of depression in patients with a primary brain tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006932. doi:10.1002/14651858.CD006932.pub2.
- [89] Khan F, Amatya B, Ng L, Drummond K, Galea M. Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumour treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD009509. doi:10.1002/14651858.CD009509.pub3.
- [90] Zhu XP, Li KL, Jackson A. Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Cerebral Tumours. In: FRCR AJMbc (Hons) , FRCP, Buckley DL, Parker GJM, editors. *Dyn. Contrast-Enhanc. Magn. Reson. Imaging Oncol.*, Springer Berlin Heidelberg; 2005, p. 117–43. doi:10.1007/3-540-26420-5_9.
- [91] Gribbestad IS, Gjesdal KI, Nilsen G, Lundgren S, Hjelstuen MHB, Jackson A. An Introduction to Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Oncology. In: FRCR AJMbc (Hons) , FRCP, Buckley DL, Parker GJM, editors. *Dyn. Contrast-Enhanc. Magn. Reson. Imaging Oncol.*, Springer Berlin Heidelberg; 2005, p. 1–22. doi:10.1007/3-540-26420-5_1.
- [92] Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong Y-K, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1100–8. doi:10.1016/S1470-2045(14)70379-1.
- [93] Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, Zeaiter A, Das A, Phillips H, et al. AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther* 2011;28:334–40. doi:10.1007/s12325-011-0007-3.
- [94] Stupack DG. The biology of integrins. *Oncol Williston Park N* 2007;21:6–12.
- [95] Bello L, Francolini M, Marthyn P, Zhang J, Carroll RS, Nikas DC, et al. Alpha(v)beta3 and alpha(v)beta5 integrin expression in glioma periphery. *Neurosurgery* 2001;49:380–389; discussion 390.
- [96] Schnell O, Krebs B, Wagner E, Romagna A, Beer AJ, Grau SJ, et al. Expression of integrin alphav-beta3 in gliomas correlates with tumor grade and is not restricted to tumor vasculature. *Brain Pathol Zurich Switz* 2008;18:378–86. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00137.x.
- [97] Roth P, Silginer M, Goodman SL, Hasenbach K, Thies S, Maurer G, et al. Integrin control of the transforming growth factor- β pathway in glioblastoma. *Brain J Neurol* 2013;136:564–76. doi:10.1093/brain/aws351.
- [98] Desgrosellier JS, Cheresh DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2010;10:9–22. doi:10.1038/nrc2748.
- [99] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:4722–9. doi:10.1200/JCO.2007.12.2440.
- [100] Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, Pope WB, Solis OE, Selch M, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:142–8. doi:10.1200/JCO.2010.30.2729.

- [101] Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:156–63. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.043.
- [102] Narayana A, Gruber D, Kunnakkat S, Golfinos JG, Parker E, Raza S, et al. A clinical trial of bevacizumab, temozolomide, and radiation for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg* 2012;116:341–5. doi:10.3171/2011.9.JNS11656.
- [103] Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* 1992;359:845–8. doi:10.1038/359845a0.
- [104] Berkman RA, Merrill MJ, Reinhold WC, Monacci WT, Saxena A, Clark WC, et al. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms. *J Clin Invest* 1993;91:153–9. doi:10.1172/JCI116165.
- [105] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:1011–27. doi:10.1200/JCO.2005.06.081.
- [106] Ingrisich M, Sourbron S, Morhard D, Ertl-Wagner B, Kümpfel T, Hohlfeld R, et al. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest Radiol* 2012;47:252–8. doi:10.1097/RLI.0b013e31823bfc97.
- [107] Roberts C, Buckley DL, Parker GJM. Comparison of errors associated with single- and multi-bolus injection protocols in low-temporal-resolution dynamic contrast-enhanced tracer kinetic analysis. *Magn Reson Med* 2006;56:611–9. doi:10.1002/mrm.20971.
- [108] Laub G, Kroeker R. syngo TWIST for Dynamic Time-Resolved MR Angiography. TWIST (Time-resolved Angiography With Interleaved Stochastic Trajectories). *Magnetom Flash* 34, 2006; 3, 92–95.
- [109] Song T, Laine AF, Chen Q, Rusinek H, Bokacheva L, Lim RP, et al. Optimal k-space sampling for dynamic contrast-enhanced MRI with an application to MR renography. *Magn Reson Med* 2009;61:1242–8. doi:10.1002/mrm.21901.
- [110] Sourbron S, Biffar A, Ingrisich M, Fierens Y, Luytbaert R. PMI: platform for research in medical imaging. *Magn Reson Mater Phy* 2009;22:539.
- [111] Hansen AE, Pedersen H, Rostrup E, Larsson HBW. Partial volume effect (PVE) on the arterial input function (AIF) in T1-weighted perfusion imaging and limitations of the multiplicative rescaling approach. *Magn Reson Med* 2009;62:1055–9. doi:10.1002/mrm.22098.
- [112] Hoge R. Perfusion MRI. In *Brain Imaging in Behavioral Medicine and Clinical Neuroscience*, Cohen RA and Sweet LH, Eds. Springer Science and Business Media LLC, New York, 2011; 67–81.
- [113] Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM. Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:859–67.
- [114] Sourbron S, Heilmann M, Biffar A, Walczak C, Vautier J, Volk A, et al. Bolus-tracking MRI with a simultaneous T1- and T2*-measurement. *Magn Reson Med* 2009;62:672–81. doi:10.1002/mrm.22042.

- [115] Larsson HB, Stubgaard M, Frederiksen JL, Jensen M, Henriksen O, Paulson OB. Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magn Reson Med* 1990;16:117–31.
- [116] Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med* 1991;17:357–67.
- [117] Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *The Oncologist* 2004;9:528–37. doi:10.1634/theoncologist.9-5-528.
- [118] Rummeny E-J. Ganzkörper-MR-Tomographie: 103 Tabellen. Georg Thieme Verlag; 2006.
- [119] Quick HH. Magnetresonanzangiographie: Grundlagen und Praxis für MTRA. ABW Wissenschaftsverlag; 2007.
- [120] Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med* 2000;44:466–73.
- [121] Parker GJM, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, et al. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2006;56:993–1000. doi:10.1002/mrm.21066.
- [122] Wang Y, Huang W, Panicek DM, Schwartz LH, Koutcher JA. Feasibility of using limited-population-based arterial input function for pharmacokinetic modeling of osteosarcoma dynamic contrast-enhanced MRI data. *Magn Reson Med* 2008;59:1183–9. doi:10.1002/mrm.21432.
- [123] Port RE, Knopp MV, Brix G. Dynamic contrast-enhanced MRI using Gd-DTPA: interindividual variability of the arterial input function and consequences for the assessment of kinetics in tumors. *Magn Reson Med* 2001;45:1030–8.
- [124] Larsson HBW, Courivaud F, Rostrup E, Hansen AE. Measurement of brain perfusion, blood volume, and blood-brain barrier permeability, using dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI at 3 tesla. *Magn Reson Med* 2009;62:1270–81. doi:10.1002/mrm.22136.
- [125] Larsson HBW, Hansen AE, Berg HK, Rostrup E, Haraldseth O. Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2008;27:754–62. doi:10.1002/jmri.21328.
- [126] Roberts C, Little R, Watson Y, Zhao S, Buckley DL, Parker GJM. The effect of blood inflow and B(1)-field inhomogeneity on measurement of the arterial input function in axial 3D spoiled gradient echo dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2011;65:108–19. doi:10.1002/mrm.22593.
- [127] Conturo TE, Akbudak E, Kotys MS, Chen ML, Chun SJ, Hsu RM, et al. Arterial input functions for dynamic susceptibility contrast MRI: requirements and signal options. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2005;22:697–703. doi:10.1002/jmri.20457.
- [128] Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR Biomed* 2013;26:1004–27. doi:10.1002/nbm.2940.
- [129] Stadlbauer A, Pichler P, Karl M, Brandner S, Lerch C, Renner B, et al. Quantification of serial changes in cerebral blood volume and metabolism in patients with recurrent glioblastoma undergoing antiangiogenic therapy. *Eur J Radiol* 2015;84:1128–36. doi:10.1016/j.ejrad.2015.02.025.

- [130] Schmainda KM, Prah M, Connelly J, Rand SD, Hoffman RG, Mueller W, et al. Dynamic-susceptibility contrast agent MRI measures of relative cerebral blood volume predict response to bevacizumab in recurrent high-grade glioma. *Neuro-Oncol* 2014;16:880–8. doi:10.1093/neuonc/not216.
- [131] Schmainda KM, Zhang Z, Prah M, Snyder BS, Gilbert MR, Sorensen AG, et al. Dynamic susceptibility contrast MRI measures of relative cerebral blood volume as a prognostic marker for overall survival in recurrent glioblastoma: results from the ACRIN 6677/RTOG 0625 multicenter trial. *Neuro-Oncol* 2015;17:1148–56. doi:10.1093/neuonc/nou364.
- [132] Nagy JA, Dvorak HF. Heterogeneity of the tumor vasculature: the need for new tumor blood vessel type-specific targets. *Clin Exp Metastasis* 2012;29:657–62. doi:10.1007/s10585-012-9500-6.
- [133] Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8:592–603. doi:10.1038/nrc2442.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auslenkung der Längsmagnetisierung M_z in die xy -Ebene (nach [1]).	7
Abbildung 2: Darstellung der Echozeit TE und der Repetitionszeit TR (nach [1]).	9
Abbildung 3: Zwei Spulen am Kopf- und Fußende des Patienten mit gleicher Stromstärke und gegenläufiger Polung führen zu einer linearen Veränderung des ursprünglichen Magnetfeldes B_0 (nach [1]).	10
Abbildung 4: Bestimmung der Schichtdicke: Ein stärkerer Gradient führt zu einer dünneren Schichtdicke Δz_a , ein schwächerer Gradient zu einer dickeren Schichtdicke Δz_b (nach [1]).	10
Abbildung 5: Längsmagnetisierung für zwei unterschiedliche T_1 -Zeiten.	12
Abbildung 6: Quermagnetisierung für zwei unterschiedliche T_2 -Zeiten.	13
Abbildung 7: MRT-Darstellung des Glioblastoms mit zystischem Anteil: a) T_2 , b) T_1 nativ, c) T_1 nach KM-Gabe, d) FLAIR (LMU München).	22
Abbildung 8: Prinzip der parallelen Bildgebung (nach [3]).	33
Abbildung 9: Unterteilung der Datenpunkte im k -Raum in Region A und B (nach [108]).	34
Abbildung 10: k -Raum: komplette Erfassung der Region A, Unterteilung der Region B in 3 Untereinheiten bzw. Pfade, die abgetastet werden müssen (nach [109]).	34
Abbildung 11: Region A wird in jedem Intervall komplett erfasst, Region B dagegen schrittweise durch Abtasten der verschiedenen Untereinheiten (nach [109]).	35
Abbildung 12: Bestimmung der Baseline: linkes Bild vor KM-Anflutung, rechtes Bild zum Zeitpunkt der Ankunft des Kontrastmittels in den Arteriae cerebri mediae (rote Pfeile), in diesem Beispiel beträgt die Baseline 10 (vgl. rotes Kästchen) (LMU München).	36
Abbildung 13: Bestimmung der arteriellen Inputfunktion: a) Darstellung der sechs Pixel in den Arteriae cerebri mediae mit der maximalen AUC, b) berechnete AIF der Arteriae cerebri mediae (LMU München).	37
Abbildung 14: Bestimmung des Korrekturfaktors für die Partialvolumenkorrektur: a) Markierung des Sinus sagittalis mit einem Rechteck, aus dem dann der Pixel mit der maximalen AUC bestimmt wird, b) Berechnung des scheinbaren Plasmavolumens, in diesem Fall 131,5 ml/100ml (vgl. rotes Kästchen) (LMU München).	38
Abbildung 15: Messung der Gewebe und Tumorregionen: a) Einzeichnen einer ROI in den Bereich des Thalamus unter Verwendung eines T_1 -gewichteten Bildes, b) Perfusionskurve der Thalamus-ROI, c) Einzeichnen einer ROI in peritumoral gelegenes, kontrastmittelaufnehmendes Gewebe unter Verwendung von AUC-Datensätzen, d) Perfusionskurve der kontrastmittelaufnehmenden ROI (LMU München).	39

Abbildung 16: Zwei-Kompartiment-Exchange-Modell (nach [10]).	40
Abbildung 17: Zwei-Kompartiment-Uptake-Modell (nach [12]).	41
Abbildung 18: Berechnung der unabhängigen Parameter (vgl. rotes Kästchen) mittels PMI 0.4 unter Berücksichtigung des korrekten Modells (vgl. rotes Oval): a) kontrastmittelaufnehmende Läsion, b) Thalamusregion (LMU München).....	42
Abbildung 19: Grafische Darstellung der Ergebnisse des zerebralen Blutflusses.	45
Abbildung 20: Grafische Darstellung der Ergebnisse für das zerebrale Blutvolumen.	48
Abbildung 21: Grafische Darstellung der Ergebnisse für das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt. ...	50
Abbildung 22: Grafische Darstellung der Ergebnisse für die mittlere Transitzeit.....	52

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T1-Konstanten (in ms) (nach [1]).....	7
Tabelle 2: T2-Konstanten (in ms) (nach [1]).....	8
Tabelle 3: Einteilung der neuroepithelialen Gehirntumoren nach der WHO-Klassifikation 2007 (nach [27]).....	20
Tabelle 4: Therapieschema der CENTRIC EORTC-Studie (nach [92]).....	29
Tabelle 5: Therapieschema der AVAglío-Studie (nach [59]).....	30
Tabelle 6: Studien- und Gruppeneinteilungen der Patienten.....	31
Tabelle 7: Zeitlicher Abstand zwischen den MRT-Untersuchungen der Patienten.....	32
Tabelle 8: Zerebraler Blutfluss: Mittelwerte und Standardabweichungen der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.....	44
Tabelle 9: Zerebraler Blutfluss: Median und Range der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.....	46
Tabelle 10: Zerebrales Blutvolumen: Mittelwerte und Standardabweichungen der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.....	47
Tabelle 11: Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt: Mittelwerte und Standardabweichungen der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.....	49
Tabelle 12: Mittlere Transitzeit: Mittelwerte und Standardabweichungen der Thalamusregionen und der kontrastmittelaufnehmenden Regionen der einzelnen Gruppen.....	51

10. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIC	Akaike-Informationskriterium („Akaike information criterion“)
AIF	arterielle Inputfunktion („arterial input function“)
AUC	maximale Fläche unter der Kurve („area under the curve“)
CBF	zerebraler Blutfluss („cerebral blood flow“)
CBV	zerebrales Blutvolumen („cerebral blood volume“)
CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis („contrast-to-noise-ratio“)
CCT	kraniale Computertomographie („cranial computed tomography“)
CT	Computertomographie
DCE-MRI	dynamische kontrastverstärkte MR-Bildgebung („T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging“)
DSC-MRI	dynamische suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung („dynamic susceptibility-weighted contrast magnet resonance imaging“)
EEV	„extravascular extracellular volume“
FLAIR	„fluid attenuated inversion recovery“
FOV	Sichtfeld („field of view“)
HF-Puls	Hochfrequenz-Puls
HZV	Herzzeitvolumen
KOF	Körperoberfläche
MCP	Metoclopramid
MGMT	O(6)-Methyl-Guanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mittlere Transitzeit („mean transit time“)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PS	Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt („permeability-surface area product“)
ROI	interessierende Region („region of interest“)
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis („signal-to-noise-ratio“)
TE	Echozeit („time to echo“)
TR	Repetitionszeit („time to repetition“)
TWIST	„time-resolved angiography with interleaved stochastic trajectories“
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VOF	venöse Outputfunktion
WHO	World-Health-Organisation
ZNS	zentrales Nervensystem
2D-FT	zweidimensionale Fourier-Transformation

11. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gilt der Dank Herrn Prof. Dr. Dr. Maximilian Ferdinand Reiser, Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, und seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. Jens Ricke für die Möglichkeit der Promotion an ihrem Institut.

Frau Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner nahm mich sehr herzlich an der Klinik für Radiologie auf. Ich danke ihr recht herzlich für die umfassende Betreuung und Unterstützung der Dissertation.

Ohne Herrn Prof. Dr. Michael Ingrisch wäre diese Arbeit kaum möglich gewesen. Er stand immer unterstützend und motivierend für Fragen und Probleme zur Verfügung. Vielen Dank für die Geduld und die kompetente und hilfsbereite Betreuung.

Herzlichen Dank auch an das übrige Team der radiologischen Physik und allen Mitarbeitern der Radiologie für die freundliche Unterstützung und die angenehme Atmosphäre in der Abteilung, in der ich mich immer wohl gefühlt habe.

Nicht zuletzt richte ich ein herzliches Dankeschön an meine Familie, meinen Ehemann und meine Freunde, die mir immer hilfreich und motivierend zur Seite standen.

12. Eidesstattliche Versicherung

Wiest, Cornelia

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

Dynamische kontrastverstärkte MRT bei rezidivierendem Glioblastoma multiforme

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.

Dortmund, 30.11.2019

gez. Cornelia Wiest