

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Claus Zimmer

Quantitative Messung der longitudinalen T1 Relaxationszeit mittels Magnetresonanztomographie zur Charakterisierung maligner Tumore

Stefan Motov

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claus Zimmer
2. Apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg

Die Dissertation wurde am 30.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.12.2020 angenommen.

Widmung

An meine Schwester Nadja

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	6
II.	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	9
III.	HINTERGRUND	10
3.1.	SYMPTOMATIK UND DIAGNOSTIK VON INTRAKRANIELLEN TUMOREN	10
3.1.1.	<i>MRT-Diagnostik bei Gliomen</i>	10
3.1.2.	<i>MRT-Diagnostik bei Hirnmetastasen</i>	12
3.2.	GLIEDERUNG UND CHARAKTERISTIK DER GLIOME.....	13
3.2.1.	<i>Klassifikation der Gliome</i>	13
3.2.2.	<i>Therapie</i>	15
3.3.	INTRAKRANIELLE METASTASEN	17
3.3.1.	<i>Allgemeine Charakteristik</i>	17
3.3.2.	<i>Therapie</i>	18
3.4.	PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER MRT DIAGNOSTIK	19
3.4.1.	Kernspin.....	20
3.4.2.	Längsmagnetisierung	20
3.4.3.	Hochfrequenzanregung	22
3.4.4.	Die longitudinale Relaxationszeit T_1	23
3.4.4.1.	Die physikalische Größe	24
3.4.4.2.	T_1 Relaxationszeit in biologischen Geweben	25
3.4.5.	Messung der T_1 Relaxationszeit	26
3.4.5.1.	Das Inversion Recovery Experiment.....	26
3.4.5.2.	Quantifizierung mittels variabler Flipwinkel.....	27
IV.	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK.....	30
4.1.	PATIENTENKOLLEKTIV	30
4.2.	REKRUTIERUNG	30
4.3.	UNTERSUCHUNGSABLAUF	30
4.4.	MRT AUFNAHME PROTOKOLL	31
4.5.	AUSWERTUNG.....	32
4.5.1.	<i>Erstellung von T_1 Parameterkarten</i>	32
4.5.2.	<i>Koregistrierung und Bildanalyse</i>	32
4.5.3.	<i>Statistische Auswertung</i>	34
V.	ERGEBNISSE	36
5.1.	GRUPPENANALYSE.....	38
	39

5.2. SUBGRUPPENANALYSE	39
VI. DISKUSSION	42
6.1. DIE T1 WERTE IN DER WEIßEN UND GRAUEN HIRNSUBSTANZ.....	42
6.2. TUMORDIFFERENZIERUNG ANHAND VON T1 RELAXATIONSZEIT	48
6.3. LIMITATIONEN	51
VII. ZUSAMMENFASSUNG	52
VIII. ABSTRACT	53
IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	55
X. TABELLENVERZEICHNIS	57
XI. DANKSAGUNG.....	58
XII. LITERATURVERZEICHNIS.....	59

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CBF	Zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)
CBV	Zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume)
MRT	Magnetresonanztomographie
RPA	Recursive Partitioning Analysis
PET	Positronenemissionstomographie
PWI	Perfusion Weighted Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
MPR	Magnetization Prepared Rapid Gradient-Echo
GBM	Glioblastoma multiforme
LGG	Low Grade Glioma, niedriggradige Gliome
HGG	High Grade Glioma, hochgradige Gliome
TMZ	Temozolomid
MGMT	Methylguanin-DNA-Methyltransferase
ZNS	Zentrales Nervensystem
KPS	Karnofsky Performance Index
RF	Radiofrequenz
TE	Time of Echo, Echozeit
TI	Time of Inversion, Inversionszeit im Experiment
TR	Time of Repetition, Repetitionszeit im Experiment
FID	Free Induction Decay, Freier Induktionszerfall
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
KM	Kontrastmittel
TC	Circumscribed Tumor, umschrieben wachsender Tumor
TI	Infiltrative Tumor, infiltrativ wachsender Tumor
KI	Konfidenzintervall
MS	Multiple Sklerose
AUC	Areal unter der ROC Kurve
GM	Grey Matter, graue Substanz
WM	White Matter, weiße Substanz
Gy	Gray
OS	Overall Survival
HF	Hochfrequenz

I. EINLEITUNG

Hirntumore machen etwa 2 % aller Krebserkrankungen in Deutschland aus. Laut Daten des Robert Koch Instituts erkranken schätzungsweise 7.040 Menschen jährlich an einem Tumor des Gehirns oder Rückenmarks. Primäre oder hirneigene Tumoren werden in gutartig und bösartig eingeteilt und entstammen aus den neuroektodermalen Zellen des zentralen Nervensystems oder aus den Zellen der Hirnhäute. Davon zu unterscheiden sind Hirnmetastasen anderer solider Tumoren, die durch systemische Ausbreitung im zentralen Nervensystem (ZNS) entstehen. Bösartige Hirntumore sind die häufigste Krebs bedingte Todesursache bei Kindern und die dritthäufigste Krebs bedingte Todesursache bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 15 bis 34 Jahren (Buckner *et al.*, 2007). Gliome stellen die häufigsten bösartigen hirneigenen Tumoren im erwachsenen Alter dar und treten mit einer Inzidenz von etwa 5-6/100.000 Einwohner pro Jahr auf (Weller, 2014). Bei älteren Patienten mit bekannter Primärtumorerkrankung ist dennoch eine Hirnmetastasierung wahrscheinlicher. Bei 24 bis 45% aller Patienten mit systemischer Tumorerkrankung entsteht eine zerebrale Metastasierung (Barnholtz-Sloan *et al.*, 2012). Zerebrale Filiae machen statistisch insgesamt ein Drittel aller Hirntumoren aus (Weller, 2014), (Tonn *et al.*, 2010).

Besteht der klinische Verdacht auf einen Hirntumor wird eine Magnetresonanztomographie (MRT) angefertigt. Anhand dieser Bildgebung können Hirntumoren bildmorphologisch am besten dargestellt werden. Außer der Standardsequenz bei Tumoren - Magnetization Prepared Rapid Gradient-Echo (MPRage) mit Kontrastmittelgabe gibt es auch zusätzliche Sequenzen wie die Fluid-attenuated Inversion Recovery (FLAIR), die diffusionsgewichtete (diffusion weighted imaging, DWI) und die perfusionsgewichtete Sequenz (perfusion weighted imaging, PWI), welche zusammen mit der MR-Spektroskopie einen hohen diagnostischen Stellenwert besitzen. Falls der Verdacht auf ein Gliom gestellt wurde, wird

soweit der klinische Zustand des Patienten angegeben z.B. durch den Karnofsky Index, das Alter und die Tumorgröße bzw Tumorlokalisierung es zulassen – eine Tumorresektion angestrebt zur diagnostischen Einstufung und gleichzeitig als therapeutische Maßnahme. Bei reduziertem klinischen Zustand, fortgeschrittenem Alter und ausgedehntem Tumorwachstum oder funktionell relevanter und damit ungünstiger Lokalisation eine stereotaktische Biopsie oder in Ausnahmefällen offene Biopsie zur Diagnosesicherung vorgenommen. In seltenen Fällen wird auf die die histologische Diagnosesicherung verzichtet und eine palliative Therapie eingeleitet. Falls die genannten prognostisch negativen Faktoren nicht vorhanden sind, ist die primäre operative Behandlung die Therapie der Wahl zur Tumorreduktion, Entlastung des Hirndrucks und Verbesserung des neurologischen Status (Weller, 2014). Bei solitären symptomatischen Hirnmetastasen wird ebenfalls zunächst die operative Exstirpation unter Erhalt von funktionell relevanten Hirnarealen angestrebt (Weller, 2014). Anschließend erfolgen bei beiden Hirntumorerkrankungen adjuvante Therapiemodalitäten mit Bestrahlung, Chemotherapie, kombinierte Therapie, Immuntherapie o.ä. Dennoch bleibt die Prognose von Patienten mit Glioblastomen beispielsweise bei lediglich durchschnittlich 14,6 Monaten (Stupp *et al.*, 2005) sehr limitiert trotz multimodaler Therapie. Bei Patienten mit Hirnmetastasen ist nach einer Resektion mit einer medianen Überlebenszeit von 3–6 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 10% (Weller, 2014) zu rechnen. Dabei hängt die Überlebenszeit maßgeblich vom Alter, Karnofsky Index, systemischer und intrakranieller Ausbreitung der Tumorausssaat sowie Resektionsausmaß ab (Förschler, 2009) .

Aufgrund des raumfordernden Charakters von Hirntumoren entsteht häufig ein Umgebungsödem im Hirnparenchym sowie eine Verlegung der inneren Liquorräume mit konsekutivem Hirnwasseraufstau. Hierbei ist ein zeitnahes operatives Tumordebulking oder Tumorresektion indiziert. In der Regel führen diese Maßnahmen zu einer raschen Symptomlinderung und ermöglichen in Kombination mit einer weiteren Therapie ein verlängertes progressions- und symptomfreies Überleben. Bei niedriggradigen Gliomen

kann die makroskopische Komplettresektion auch das Gesamtüberleben deutlich verlängern (Buckner *et al.*, 2007). Bei Hirnmetastasen ist das Gesamtüberleben und die lokale Tumorkontrolle nach einer radikalen Tumorexzision in Kombination mit stereotaktischer oder Ganzhirnbestrahlung deutlich verlängert verglichen mit der alleinigen Ganzhirnbestrahlung (Rades *et al.*, 2008).

Obwohl man über sehr präzise chirurgische Hilfsmittel wie die intraoperative Neuronavigation und hochauflösende Bildgebung heutzutage verfügt, ist das ausgedehnte infiltrative Tumorzellwachstum von Gliomen, welches weit über die makroskopisch sichtbaren Tumorgrenzen hinausgeht, eine operative Herausforderung. Tumorzellen breiten sich entlang von kompakten myelinisierten Nervenbahnen aus und können auf diese Weise z.B. über das Corpus callosum hinauswachsen und zur Entstehung von bilateralen Gliomen (auch Schmetterlingsgliome genannt) führen. Die Radikalität einer Operation ist unter Berücksichtigung des Erhaltes der Funktionalität in solchen Fällen deutlich eingeschränkt, sodass man die infiltrierten Hirnbereiche nur teilreseziieren kann. Das macht die Darstellung der exakten Tumordinfiltrationszone von Gliomen sowohl diagnostisch als auch therapeutisch fundamental wichtig.

Mit zunehmender Auflösung und Genauigkeit der MRT-Bildgebung wird es zusehends möglich eine präoperative Kartierung von Tumor infiltrierten Hirnarealen zu erstellen. Man unterscheidet sowohl bei den Hirnmetastasen als auch bei den Gliomen inhomogene Nekroseareale, vaskularisierte ringförmig Kontrastmittel aufnehmende vitale Tumorareale, Umgebungsödem und angrenzende Randbereiche. Mittels Fusion von T1 mit Kontrastmittel, FLAIR (T2) und quantitativ berechneten T1 Parameterkarten (Maps) können unterschiedliche Tumorbereiche differenziert werden. In der folgenden Arbeit wurde eine Charakterisierung anhand der quantitativen T1 Maps von hirneigenen Tumoren und Hirnmetastasen vorgenommen und nach Unterscheidungsmerkmalen zwischen den Tumorentitäten gesucht.

II. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Das Ziel dieser Arbeit war es die Morphologie maligner Hirntumoren mithilfe quantitativer T1 Maps zu charakterisieren. Aufgrund von Ergebnissen aus früheren Arbeiten an in vitro Proben (Englund *et al.*, 1986) bei deutlich niedrigeren Magnetfeldstärken ($\leq 0,28$ T) und an einzelnen Schichten wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den T1-Relaxationszeiten in der MRT-Bildgebung und dem Malignitätsgrad von hirneigenen Tumoren gefunden. In Vorarbeiten (Preibisch *et al.*, 2009) wurde eine bildgebende Methode mit variablen Flipwinkeln etabliert, die die quantitative Messung der longitudinalen T1 Relaxationszeit des gesamten menschlichen Gehirns in hoher räumlicher Auflösung ($1 \times 1 \times 1$ mm³) in weniger als 15 min erlaubt. Im Rahmen der OP-Vorbereitung bzw. der postoperativen bildgebenden Kontrolle wurde die T1 Studiensequenz bei den Patienten miterfasst. Durch eine vergleichende Untersuchung von infiltrativ und umschrieben wachsenden bösartigen Hirntumoren (Gliome und Metastasen) mittels quantitativen T1-Parameterkarten, FLAIR und MPRage-Aufnahmen mit Kontrastmittel wurde der Versuch unternommen die Tumoringfiltrationszone anhand von T1-Relaxationswerten zu charakterisieren. Das besondere Augenmerk galt dabei den Gliompatienten, da diese Tumoren sowohl histologisch als auch bildmorphologisch ein sehr heterogenes Wachstumsmuster und Erscheinungsbild aufweisen. Außerdem wurden die Werte im Kontrastmittel aufnehmenden Tumorareal sowie in der Ödemzone bei den umschrieben verdrängenden und infiltrativ wachsenden Tumoren bestimmt und mit bzw. untereinander verglichen. Die Patienten in beiden Gruppen wurden gemäß der histologischen Diagnose sowie Vor- und Nachbehandlung aufgelistet und nach kernspintomographischen Kriterien mit der jeweiligen Tumorentität korreliert.

III. HINTERGRUND

3.1. Symptomatik und Diagnostik von intrakraniellen Tumoren

Patienten mit zerebralen Tumoren können eine Vielzahl an Symptomen aufweisen wie fokale neurologische Defizite, Gedächtnisstörungen, Sprachstörungen, Persönlichkeitsveränderungen oder Krampfanfälle. Bei Neuauftreten von epileptischen Anfällen, Wortfindungsstörungen und Lähmungserscheinungen wird eine bildgebende Diagnostik mittels Schädel-CT oder MRT durchgeführt. Falls in der Bildgebung ein tumorverdächtiger Befund zu sehen ist, wird im Verlauf ein dünnschichtiges MRT angefertigt zur intraoperativen Neuronavigation und zur präoperativen Darstellung von Nervenfaserbahnen (*Fibertracking*) oder von neuronalen Netzwerken mittels transkranieller Magnetstimulation (*Mapping*). Insgesamt ist die MR-Technik wesentlich sensitiver und spezifischer in der Darstellung von Hirnsubstanzveränderungen. Sie bietet eine Vielzahl an Sequenzen, die eine bessere Beurteilung von Hirntumorgrenzen, -lage und -größe als in der CT Diagnostik ermöglichen, sodass sie heutzutage zum Goldstandard in allen größeren Tumortherapiezentren gehört.

3.1.1. MRT-Diagnostik bei Gliomen

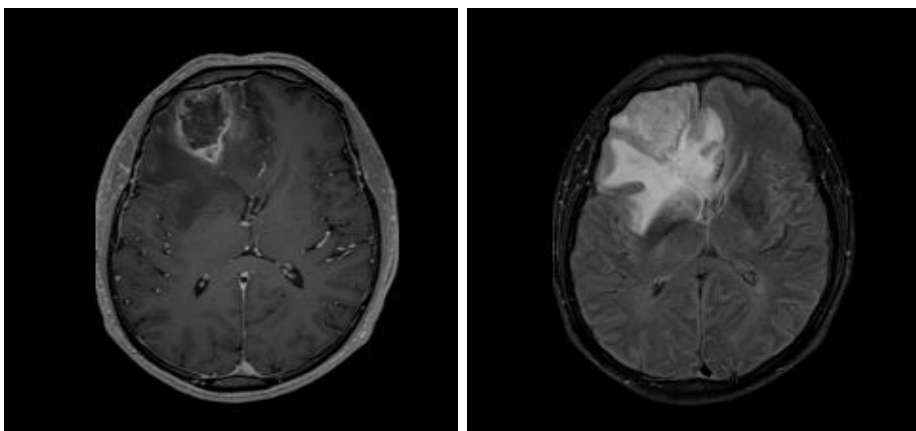


Abb. 1 Rechts frontales Glioblastom in der T1-Wichtung, MPRage-Sequenz mit Kontrastmittel Anreicherung (*links*) und ausgedehntem hyperintensem Ödem in der

T2-Wichtung, FLAIR-Sequenz (*rechts*)

In T1-gewichteten MPR-Sequenzen mit Kontrastmittelgabe erscheinen höhergradige Gliome v.a. anaplastische Astrozytome und Glioblastome als ringförmig Kontrastmittel anreichernde Läsionen mit zentral hypointensen Arealen. Diese Hypointensitäten entsprechen einer Nekrosehöhle, die durch Apoptose der Zellen in der Tumormitte entsteht. Die randständige Kontrastmittelanreicherung entspricht der Blut-Hirn-Schrankenstörung infolge von Neovaskularisation im vitalen Tumoranteil mit Entstehung von defekten, permeablen Kapillarwänden, welche auch zu Einblutungen im Tumor führen können (Alexiou *et al.*, 2010).

Niedriggradige Gliome (Low grade glioma, LGG) erscheinen in der T1-Sequenz hypointens und nehmen selten Kontrastmittel auf, da die Blut-Hirn-Schranke selten gestört ist, sodass eine Kontrastmittelaufnahme bildgebend als ein Zeichen der anaplastischen Transformation in Gliomen gewertet wird (Weber *et al.*, 2008). Trotzdem ist eine Kontrastmittelanreicherung kein obligates Kriterium für Malignität, denn bei knapp einem Drittel der Patienten, v.a. bei fortgeschrittenen Alters, ist in der initialen Bildgebung kaum oder keine Kontrastmittelaufnahme nachweisbar trotz höhergradiger Pathologie (Ahmed *et al.*, 2014). In T2-gewichteten Sequenzen stellen sich sowohl höher- als auch niedriggradige Gliome als inhomogene hyperintense Strukturen dar. Sie entstehen oft in der Konvexität oder im Bereich des limbischen Systems und weisen ein unterschiedlich ausgeprägtes perifokales Ödem auf (Berlit *et al.*, 2010). Ein multifokales oder diffuses Wachstum ist ebenfalls möglich. Mithilfe von funktioneller Bildgebung wie das fMRT lassen sich eloquente Areale darstellen, und eine Ausdehnung des Tumors in funktionell relevante Bereiche bereits präoperativ abschätzen. DWI, DTI (Diffusion tensor imaging) und dynamische MRT-Diagnostik können zusätzliche Rückschlüsse auf die Gefäßpermeabilität und den zerebralen Blutfluss im Tumorgebiet liefern (Berlit *et al.*, 2010). Die MR-Spektroskopie, eine dreidimensionale Voxelspektrumanalyse von Tumormetaboliten wie Cholin, N-Acetylaspartat und Kreatin gewinnt in jüngster Zeit immer mehr an Bedeutung in der Primärdiagnostik von Gliomen. Dennoch ist eine Differenzierung zwischen Tumorausdehnung und dem gesunden, nicht

infiltrierten Hirnparenchym anhand der MRT-Bildgebung weiterhin nicht möglich.

3.1.2. MRT-Diagnostik bei Hirnmetastasen

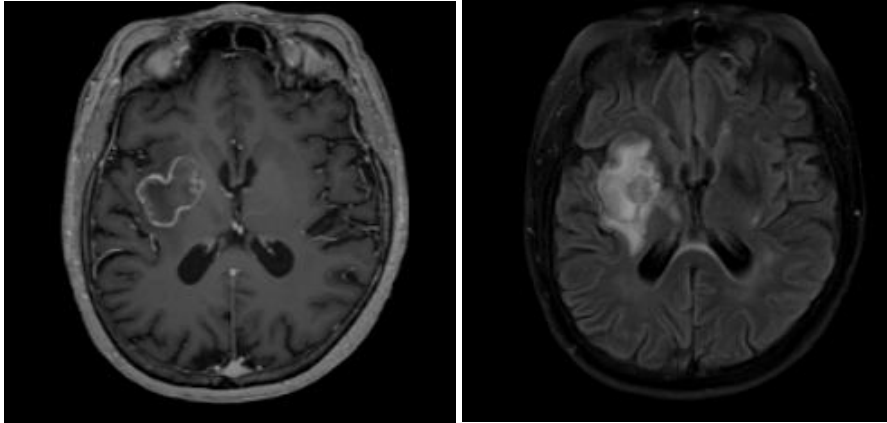


Abb. 2 Rechts insuläre Metastase eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) in der T1-Wichtung, MPRage-Sequenz mit Kontrastmittel Anreicherung (*links*) und mit hyperintensem Umgebungsödem in der T2-Wichtung, FLAIR-Sequenz (*rechts*)

Bei einem bekannten Tumorleiden und Neuauftreten von neurologischen Defiziten ist eine Schädelbildgebung indiziert um eine intrakranielle Tumoraussaat auszuschließen. Selten können zerebrale Metastasen auch die Erstmanifestation einer Tumorerkrankung sein. MR-tomographisch weisen sie häufig eine homogene Kontrastmittelaufnahme auf und erscheinen hyperintens in T2-gewichteten Sequenzen. Sie können morphologisch ähnlich wie bei den Gliomen zentrale Nekrosen mit randständiger Kontrastmittelaufnahme (KM) ausbilden, was die Differenzierung deutlich erschwert (Berlit *et al.*, 2010). Dabei haben Hirnmetastasen je nach Primärtumor unterschiedliche bildgebende morphologische Eigenschaften, welche von einem kleinen, soliden KM - aufnehmenden Knoten bis zu einer großen, unregelmäßigen KM - anreichernden Läsion mit Ring-/Girlanden- oder Mischstruktur mit nekrotischen, hämorrhagischen und zystischen Anteilen reichen. Häufig sieht man auch ein ausgedehntes perifokales Ödem in der Bildgebung. Bei Metastasen von malignen Melanomen und Nierenzellkarzinomen aber auch

bei anderen Entitäten können zudem Einblutungen entstehen (Weller, 2014). Differentialdiagnostisch kommen bei solitären Befunden mit zentraler Hypointensität auch Gliome, Hirnabszesse oder ältere Hirnblutungen infrage. Bei multiplen KM-affinen zerebralen Läsionen und einem bekannten Primarius ist dagegen eine zerebrale Metastasierung sehr wahrscheinlich.

3.2. Gliederung und Charakteristik der Gliome

3.2.1. Klassifikation der Gliome

Gliome sind histologisch heterogene und invasiv wachsende hirneigene Neoplasien, die aus den glialen Bindegewebszellen im ZNS entstehen. Nach der fünften Fortschreibung der WHO Klassifikation werden gliale Tumoren anhand von histologischen und molekularpathologischen Kriterien im Rahmen einer integrierten Diagnose wie folgt eingeteilt:

	Histologie	WHO Graduierung	Molekularpathologie
LGG (niedrig- gradige Gliome)	Andere (Pilozytische Astrozytome, pleomorphe Xanthoastrozytome etc.)	WHO Grad I/II-III	BRAF V600E Mt in PXA
	Diffuse Oligodendrogliome Diffuse Astrozytome	WHO Grad II	IDH Mt, 1p19q Kodeletion IDH Mt, ATRX, p53
HGG (höher- gradige Gliome)	Anaplastische Oligodendrogliome Anaplastische Astrozytome	WHO Grad III	IDH Mt, 1p19q Kodeletion IDH Mt, ATRX, p53

	WHO Grad IV	IDH Mt, ATRX, p53, PTEN, TERT, CDKN2A, BRAF V600E (Rhabdoider Glioblastom)
Glioblastome		
Gliosarkome		

Tabelle 1 Überblick über die Gliom Klassifikation

Gemäß aktuelle WHO Klassifikation spielen die molekulargenetischen Merkmale wie IDH (*Isocitratdehydrogenase*) Mutation und 1p19q-Kodeletion eine entscheidende Rolle in der diagnostischen Einstufung von Gliomen. Falls eine 1p19q-Kodeletion nachgewiesen wird, ist dies pathognomonisch für die oligodendrogliale Tumorart. Oligodendrogliome können dann je nach Zellkernpleomorphie, mitotischer Aktivität und Zelldichte als diffuse WHO°II oder anaplastische WHO°III Oligodendrogliome definiert werden. Falls diese Mutation nicht vorliegt, ist von einem diffusen WHO°II Astrozytom, einem anaplastischen Astrozytom WHO°III oder einem Glioblastom (WHO°IV) abhängig von den weiteren histologischen Merkmalen auszugehen. Hierbei spielt die IDH-Mutationsanalyse auch eine prognostisch entscheidende Rolle. Diffuse Astrozytome mit IDH Wildtyp Nachweis weisen ähnlich aggressives Wachstumsverhalten und Rezidivwahrscheinlichkeit wie die WHO°IV Glioblastome. Es wurden auch weitere molekulargenetische Surrogate wie TERT, PTEN, ARTX, p53 etc festgehalten, welche v.a. bei den höhergradigen Gliomen einen prädiktiven Wert haben. Während die WHO Grad I Gliome ein umschrieben verdrängendes Wachstum, eine kurative Resektabilität und meist gute Prognose mit niedriger Rezidivwahrscheinlichkeit aufweisen, wachsen die übrigen Gliome diffus infiltrativ und unterscheiden sich histologisch je nach Tumorgraduierung durch Hyperzellularität (WHO Grad II), Anzahl der Mitosen (WHO Grad III), endotheliale Gefäßproliferation und Tumornekroseanteile (WHO Grad IV) voneinander (Buckner *et al.*, 2007). Grundsätzlich können höhergradige Gliome (HGG) de novo entstehen oder aus niedriggradigen Gliomen (LGG) entarten und sekundär malignisieren. Insgesamt unterscheiden sich die

primär entstandenen und die sekundär entarteten Glioblastome in ihrem Ansprechen auf adjuvante Therapien, den molekulargenetischen Markern und ihrer Prognose. Grundsätzlich haben höhergradige Gliome eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit trotz adjuvanter Therapie. Aufgrund der hohen Mutationsrate besitzen sie eine ausgesprochene Therapieresistenz, weswegen sich eine Nachbehandlung oft schwierig gestaltet.

3.2.2. Therapie

Zahlreiche Studien belegen, dass mit zunehmender Genauigkeit und Ausmaß der Resektion die Prognose sowohl bei den LGG (Jakola *et al.*, 2012) als auch bei den HGG (Simpson *et al.*, 1993), (Lacroix *et al.*, 2001), (Kreth *et al.*, 1999), (Stummer *et al.*, 2008) verbessert wird. Aufgrund des diffus infiltrativen Wachstums von höhergradigen Gliomen ist eine mikroskopische Komplettresektion nicht möglich, sodass im Anschluss an einer operativen Tumorexstirpation die adjuvante Therapie als Radio-, Chemo- oder als kombinierte Radiochemotherapie erfolgt.

Strahlentherapie ist häufig die erste Option bei Patienten mit nicht resezierbaren Tumoren. Damit wird das Gesamtüberleben – Overall Survival (OS) – verlängert, insbesondere bei geringer Resttumormasse (Weller, 2014). Oft wird bei Glioblastompatienten aufgrund von klinischer Verschlechterung und rapidem Tumorprogress die Behandlung abgebrochen. Aus diesem Grund werden bei älteren Patienten mit schlechtem Karnofsky Performance Status (KPS), ausgedehntem oder inoperablem Tumorbefund sowie massiven kognitiven Defiziten niedrig fraktionierte Therapieregimes angewendet. Ein reduziertes Bestrahlungsschema bietet in dieser Konstellation vergleichbare Überlebenschancen. Für gewöhnlich beträgt bei Glioblastompatienten die kumulative Strahlentherapiedosis 60 Gray (Gy), welche fraktioniert in 2 Gy/Sitzung über 30 Sitzungen appliziert wird (Buckner *et al.*, 2007).

Die Chemotherapie bei malignen Gliomen hat in den letzten 17 Jahren an Bedeutung gewonnen. Vor 2002 war der therapeutische Nutzen von adjuvanter Chemotherapie vernachlässigbar gering gewesen aufgrund der geringen Passage konventioneller Zytostatika durch die Blut-Hirn-Schranke

und deren Wirkung am Tumorort. Temozolomid (TMZ), eine oral verabreichbare alkylierende Substanz spielt heutzutage eine entscheidende Rolle in der adjuvanten Behandlung. Eine Metaanalyse der Glioma Metaanalysis Trialist Group aus 12 randomisierten Studien in über 3000 Patienten zeigte eine signifikante Verlängerung des OS und des progressionsfreien Intervalls (PFS) durch TMZ mit einem relativen Risiko von 0,85 ($p < 0,0001$) und einer 15%-igen Reduktion des Mortalitätsrisikos. Diese Ergebnisse sind äquivalent mit einer Zunahme des 1-Jahres-Gesamtüberlebens von 40 auf 46% und einer Verlängerung der Überlebenszeit von durchschnittlich 2 Monaten (Stewart, 2002).

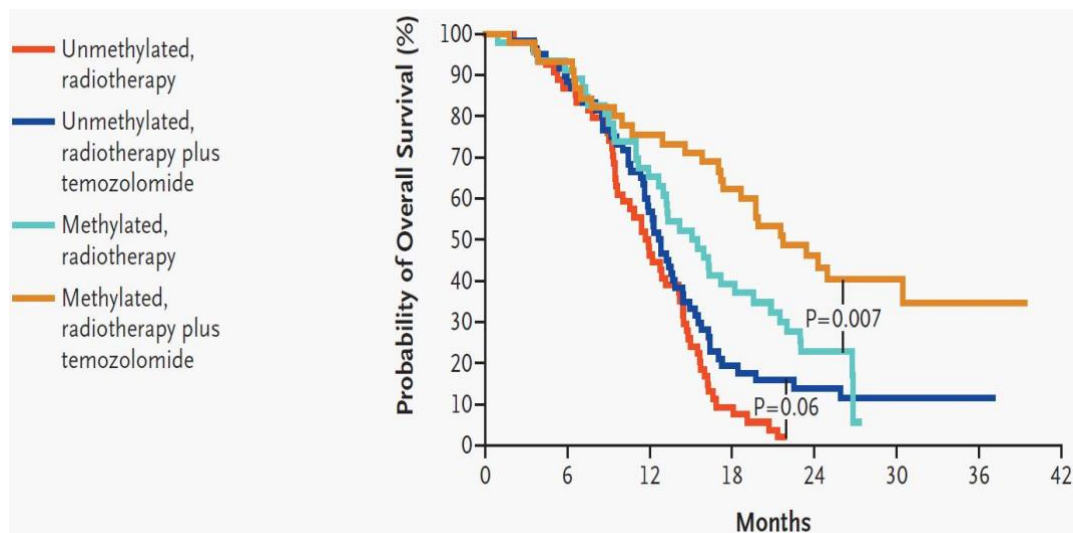


Abb. 3 Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten mit **(rot)** unmethyliertem MGMT-Promotorgen und Radiotherapie; **(dunkelblau)** unmethyliertem Promotor und Bestrahlung und Temozolomid; **(hellblau)** methyliertem Promotor und Bestrahlung; **(orange)** methyliertem Promotor, Bestrahlung und Temozolomid; die höchste Überlebensrate ist bei Patienten mit methylierter MGMT-Promotorregion und Bestrahlung mit simultaner Temozolomidgabe

Temozolomid (Handelsname *Temodal®*) kann durch die Blut-Hirn-Schranke gelangen, ist vollständig oral bioverfügbar und nebenwirkungsarm. In einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie des Nationalen Krebsinstituts in Kanada (NCIC)/EORTC an 573 GBM Patienten haben bei einer medianen Verlaufskontrolle von 28 Monaten die Patienten mit TMZ und Bestrahlung einen deutlichen Überlebensvorteil von durchschnittlich 14,6 Monaten gezeigt verglichen mit 12,1 Monaten in der Kontrollgruppe, in

der die Patienten ausschließlich bestrahlt wurden. Zudem zeigte die Testgruppe deutlich höhere 2-Jahres-Überlebensrate von 26,5 % (die Kontrollgruppe lediglich nur 10,4 % ($p < 0.001$)). Aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils erfolgt eine kombinierte Nachbehandlung bei erstdiagnostizierten Glioblastompatienten mit der konkomitanten Gabe von TMZ während der Bestrahlungsphase. Dabei profitieren Patienten mit einem epigenetischen Faktor, der Methylierung des Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promotorgens, in einem höheren Ausmaß von der TMZ-Therapie. MGMT kodiert für ein DNA-Reparaturenzym, welches auf molekularer Ebene die Tumorzellen vor Alkylierung und Methylierung durch Chemotherapeutika schützt. Eine Methylierung des Promotorgens führt zur verringerten Transkription und Expression von MGMT und damit zur Reduktion des Abbaus von Chemotherapeutika wie TMZ, was wiederum deren Wirkung in Tumorzellen begünstigt.

3.3. Intrakranielle Metastasen

3.3.1. Allgemeine Charakteristik

Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren. Darunter versteht man zerebrale oder meningeale Absiedlungen solider extrazerebraler Tumoren. Sie können sowohl im Hirnparenchym als auch ausgehend von den Leptomeningen oder dem Schädelknochen entstehen. Die meisten Hirnmetastasen entstehen intraaxial an der Mark-Rinden-Grenze. Etwa 85 % der Metastasen entstehen zerebral und 15 % zerebellär (Delattre *et al.*, 1988). Die am häufigsten zerebral metastasierenden Tumoren sind in absteigender Häufigkeit aufgelistet (Weller, 2014):

- Bronchialkarzinom (40-60%)
- Mammakarzinom (20%)
- Malignes Melanom (10-15%)
- Nierenzellkarzinom (5 %)
- Unbekannter Primarius (10-20 % als zerebrale Erstmanifestation, 5% bleiben unerkannt)
- gastrointestinale Karzinome (5%).

3.3.2. Therapie

Generell wird bei symptomatischen intrakraniellen Metastasen empfohlen auch bei unbekanntem Primarius möglichst zeitnah eine operative Exstirpation oder eine stereotaktische Biopsie durchzuführen. Je nach Tumorhistologie, Strahlen-/Chemosensibilität, Organmanifestationen, klinischem Zustand und Alter der Patienten, wird ein therapeutisches Konzept interdisziplinär festgelegt. Häufig wird bei multiplen Hirnmetastasen ausschließlich die symptomatische Läsion behandelt. Bei Patienten mit Oligometastasierung und einem KPS > 70% stehen mehrere Therapieoptionen wie chirurgische Exstirpation, Radiochirurgie, fraktionierte Radiotherapie und systemische Chemotherapie zur Auswahl. Aufgrund des tendenziell juxtakortikalen Wachstums und der geringen Tumordinfiltration im gesunden Hirnparenchym ist die chirurgische Komplettresektion häufig möglich. In einer Studie von Patchell (Patchell *et al.*, 1990) wurden 48 Patienten in zwei Studienarmen eingeschlossen und die operative Therapie und nachfolgender lokaler Bestrahlung mit der alleinigen Ganzhirnbestrahlung verglichen. In der Patientengruppe, die operiert und anschließend stereotaktisch bestrahlt wurde, ließ sich ein Gesamtüberleben von 40 Wochen sowie eine Verlängerung der funktionellen Unabhängigkeit im direkten Vergleich statistisch signifikant erzielen. Die Mehrheit der Patienten mit zerebralen Filiae (80 %) weist eine multiple systemische Metastasierung auf (Lyons *et al.*, 2007). Bei folgenden klinischen Konstellationen sollte somit die Operation in Betracht gezogen werden (Hart *et al.*, 2005), (Siu *et al.*, 2011):

- Singuläre oder solitäre Metastase
- Guter Allgemeinzustand
- Geringe neurologische Defizite
- Keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- Metastasen strahlenresistenter Tumoren
- Unbekannter Primärtumor
- Neuroradiologisch nicht sicher als Metastase einzuordnende Läsion
- Operativ gut zugängliche Läsion

- Raumfordernde (Durchmesser > 3 cm) oder symptomatische Metastase, v.a. bei Hirndrucksymptomatik
- Kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation
- Infratentorielle Metastasen mit drohendem Verschlusshydrozephalus oder Hirnstammkompression

Die Maßgabe für ein chirurgisches oder ein radiochirurgisches Vorgehen hängt von der klinischen Situation ab. Vorteile der chirurgischen Tumorexstirpation sind vor allem die histologische Diagnosesicherung und die rasche Besserung klinischer Symptome, die auf einen Masseneffekt beruhen. Die Chirurgie ist allerdings auf Läsionen begrenzt, die einer Resektion ohne schwerwiegende Funktionseinschränkungen durch die Operation zugänglich sind. Vorteile der Radiochirurgie sind ambulante Durchführbarkeit oder ggf. kurzer Krankenhausaufenthalt und Fehlen perioperativer Morbidität und Mortalität. Zudem sind radiochirurgisch tiefe hirnstammnahe Läsionen deutlich besser erreichbar. Chemotherapie und insbesondere die molekulare zielgerichtete Therapie spielen eine entscheidende Rolle für das OS und PFS. Grundsätzlich werden dabei die gleichen Protokolle eingesetzt wie bei der Behandlung anderer Organmetastasen desselben Primärtumors (Mehta *et al.*, 2010).

3.4. Physikalische Grundlagen der MRT Diagnostik

Die Kernspin- oder Magnetresonanztomographie ist eine Bildgebung, die Ende der 80-er Jahren des 20. Jahrhunderts zur Methode der Wahl in der Diagnostik vieler Tumorerkrankungen avancierte. Die Grundlage bildeten mehrere Entdeckungen rund um die Magnetisierungseigenschaften und die Quantenmechanik von Protonen.

Die Erzeugung T1 gewichteter Aufnahmen in der klinischen Praxis ist mittlerweile eine weit verbreitete diagnostische Modalität zur Beurteilung intrakranieller Raumforderungen. Die T1 Relaxationszeit ist eine intrinsische biophysikalische Gewebeeigenschaft, durch die sich verschiedene Gewebe differenzieren lassen. Gleichzeitig kann die T1 Sequenz mit

Perfusions- und Blutvolumenmessungen kombiniert werden um beispielsweise hypoxische Tumoranteile zu kartieren. Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit dem physikalischen Ursprung, der technischen Erfassung, biologischen Funktionsweise und der Rolle der T1 Relaxationszeit in der Diagnostik intrakranieller Tumoren.

3.4.1. Kernspin

Die Grundlage für die Entstehung der Kernspintomographie setzt sich aus dem charakteristischen Aufbau der Wasserstoffatomkerne zusammen. Wasserstoff besitzt einen Proton im Kern und ist ein fester Bestandteil von Wasser und damit zu einem großen Prozentsatz ($\approx 75\%$) im menschlichen Körper vorhanden. In einem Atom kreisen die Elektronen um den protonen geladenen Kern. Die Protonen rotieren gleichzeitig nach der klassischen Vorstellung um ihre eigene Achse im Kern. Damit erzeugt die bewegte Ladung im Atomkern ein magnetisches Dipolmoment. Das magnetische Dipolmoment \vec{m} ist proportional zum Eigendrehimpuls, also dem Kernspin \vec{J} :

$$\vec{m} = g\vec{J}$$

wobei g das für jeden Kern spezifische gyromagnetische Verhältnis ist.

3.4.2. Längsmagnetisierung

In der Theorie geht man davon aus, dass, wenn man ein Proton einem externen Magnetfeld der Stärke \vec{B}_0 aussetzt, dieses einen zusätzlichen Drehmoment erfährt. Dies führt zu einer Kippung der Rotationsachse des Protons in die xy-Ebene und zur Präzession um die z-Achse.



Abb. 4 Präzession des Kernspins um die z-Achse in einem Magnetfeld mit der Feldstärke B_0

Am besten lässt sich dieses Phänomen mit einem Kreisel veranschaulichen, der aus der vertikalen Achse ausgelenkt wird und aufgrund der Schwerkraft zu rotieren anfängt. Die Präzessionsfrequenz ω_0 , mit der das Proton präzediert, wird auch Larmorfrequenz genannt. Sie ist vom Aufbau des Kerns und der Magnetfeldstärke abhängig:

$$\vec{\omega}_0 = g\vec{B}_0$$

Für Wasserstoffprotonen beträgt sie bei 3 T ca. 42,6 MHz/3T (Förschler, 2009). In einem homogenen externen Magnetfeld präzedieren alle Protonen mit der gleichen Larmorfrequenz.

In der Quantenmechanik ist dabei die Annahme gültig, dass Kernspins sich parallel oder antiparallel zu \vec{B}_0 ausrichten. Dabei ist der parallele Zustand energetisch geringfügig günstiger als der antiparallele. Welche Spinrichtung eingenommen wird hängt von der inneren Energie des Protons ab. Für eine große Protonenanzahl wird die Verteilung der Protonen auf die Energieniveaus durch die Boltzmann-Gleichung angegeben:

$$\frac{n_{\uparrow}}{n_{\downarrow}} = e^{\frac{DE}{kDT}} = e^{\frac{g\hbar B_0}{kDT}}$$

n_{-} bezeichnet die Anzahl der Protonen in antiparalleler Richtung, n_{+} die Anzahl der Protonen in paralleler Richtung, k die Boltzmann-Konstante und \hbar das Plancksche Wirkungsquantum. Der Quotient der Besetzungszahlen der Energieniveaus hängt von der Magnetfeldstärke \vec{B}_0 und von der Temperaturdifferenz DT ab. Der Unterschied zwischen den Energieniveaus ist jedoch so gering, dass sich bei Körpertemperatur (37°C) in einem 3 T MRT-Gerät ein Verhältnis von 1,000004 ergibt. Das heißt, dass auf eine

Million antiparallele Protonen eine Million und vier parallele Protonen stoßen. Man könnte also annehmen, dass sich aufgrund dieses geringen Unterschieds die magnetischen Dipolmomente der Protonen gegenseitig aufheben würden. Allerdings ist die Protonendichte in biologischen Geweben so hoch, dass eine makroskopische Magnetisierung, welche sich aus der Vektorsumme der magnetischen Momente der einzelnen Spins zusammensetzt, messbar wird. Die resultierende Nettomagnetisierung oder auch Longitudinalmagnetisierung \vec{M}_0 ist parallel zu \vec{B}_0 .

3.4.3. Hochfrequenzanregung

Die messbare Magnetisierung \vec{M}_0 im Körper ist verglichen mit der Magnetfeldstärke des externen Magnetfelds (3 T) äußerst gering (McRobbie *et al.*, 2006). Es ist praktisch unmöglich sie im Gleichgewichtszustand (parallel zu \vec{B}_0) zu detektieren. Deshalb wird sie mittels eines Hochfrequenzimpulses (HF) um 90° in die xy-Ebene gekippt, wo die rotierende Magnetisierung eine messbare Spannung in einer Empfängerspule erzeugt. Um \vec{M}_0 in die transversale xy-Ebene zu kippen, muss das HF Signal einer Transmitterspule ein zu \vec{B}_0 senkrecht oszillierendes Magnetfeld \vec{B}_1 erzeugen.

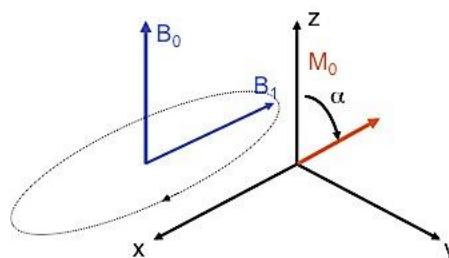


Abb. 5 Der bei der Kippung der Nettomagnetisierung M_0 in die xy-Ebene entstehende Flipwinkel α hängt von der Magnetfeldstärke B_1 und der Dauer des RF-Impulses ab.

Daraufhin wird der Vektor der Nettomagnetisierung \vec{M}_0 auf einer spiralförmigen Bahn aus der Ruhelage gebracht und in die xy-Ebene gekippt.

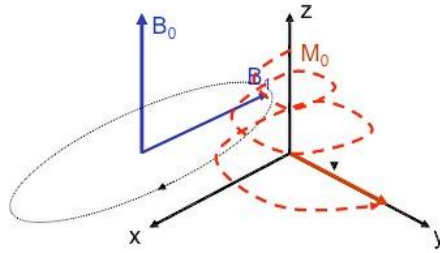


Abb. 6 Die Längsmagnetisierung M_0 wird aus der z-Achse ausgelenkt und rotiert auf einer spiralförmigen Bahn in die xy-Ebene, wo sie um das Magnetfeld B_1 präzediert.

Der entstehende Winkel zwischen \vec{B}_0 und \vec{M} wird als Flipwinkel α bezeichnet und ist von der Stärke und der Dauer der Einwirkung von \vec{B}_1 abhängig:

$$a = g \vec{B}_1 t_1$$

Bei einem 90° HF-Impuls wird \vec{M}_0 in die xy-Ebene gekippt, wo die Nettomagnetisierung mit der Larmorfrequenz präzediert und ein oszillierendes Magnetfeld in der Empfängerspule induziert. Die Amplitude des erzeugten Signals nimmt im biologischen Gewebe sehr schnell exponentiell ab (effektive transversale Relaxationszeit $T_2^* \approx 50$ ms, Spin-Spin-Relaxationszeit $T_2 \approx 80$ ms im Gehirn bei einer Feldstärke $B_0 = 3$ T), da die Protonen schnell dephasieren. Das bedeutet, dass die xy-Vektorkomponenten der Kernspins auseinander laufen aufgrund der Phasenunterschiede. Durch Interaktionen der Atome (Spin-Spin-Relaxation) und durch äußere Magnetfeldinhomogenitäten (effektive transversale Relaxation) ändern sich die Phasenwinkel der Protonen im Magnetfeld bis die Vektorsumme aller magnetischen Momente Null ergibt. Dieses Signal wird als freier Induktionszerfall (FID) bezeichnet. In der MRT-Bildgebung wird nicht der direkte freie Induktionszerfall, sondern dessen Echos, die man mittels Magnetfeldgradienten kodieren und bildgebend darstellen kann, gemessen.

3.4.4. Die longitudinale Relaxationszeit T_1

Sobald die Energieeinstrahlung durch den HF-Impuls beendet wird, befindet sich das Protonenensemble in der Relaxationsphase, in der die Protonen

mit der gleichen Resonanzfrequenz in der xy-Ebene präzedieren und die aufgenommene Energie an die Umgebung und untereinander abgeben.

3.4.4.1. Die physikalische Größe

Der Relaxationsvorgang wird von zwei Parametern charakterisiert, die sich für verschiedene Gewebe unterscheiden und spezifische quantenmechanische Vorgänge zwischen den Protonen und ihrer Umgebung beschreiben. Die Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_1) ist die Zeitkonstante für die exponentielle Rückkehr der longitudinalen Magnetisierung in den Gleichgewichtszustand und die Spin-Spin-Relaxationszeit (T_2) ist die Zeitkonstante, die den Zerfall der Quermagnetisierung beschreibt. T_2 ist immer kürzer als T_1 im Hirngewebe, da die Dephasierung der Protonen in der xy-Ebene und damit der Zerfall der Quermagnetisierung aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten und der Brownschen Molekularbewegung beschleunigt wird (Bain *et al.*, 2011; Majumdar *et al.*, 1987; Majumdar *et al.*, 1986; Pell *et al.*, 2006). Dabei können die T_2 Werte im Hirngewebe relativ stark variieren - von 55,8 ms im frontalen Marklager (Gelman *et al.*, 1999) bis zu 120 ms im Kortexbereich (Kumar *et al.*, 2011). Damit die Protonen ihre Nettomagnetisierung wieder erlangen können, müssen sie die durch den HF-Impuls zugeführte Energie an ihrer Umgebung (Gitter) abgeben. Die Zeitkonstante der exponentiellen Rückkehr in den Gleichgewichtszustand ist die longitudinale T_1 Relaxationszeit. Die Protonenrelaxation wird durch fluktuierende Magnetfelder verursacht, die hauptsächlich durch die Molekularbewegung in der direkten Umgebung von magnetischen Dipolmomenten erzeugt werden. Dabei müssen die Magnetfeldfluktuationen im Bereich der Larmorfrequenz liegen damit die Protonen effektiv Energie abgeben können.

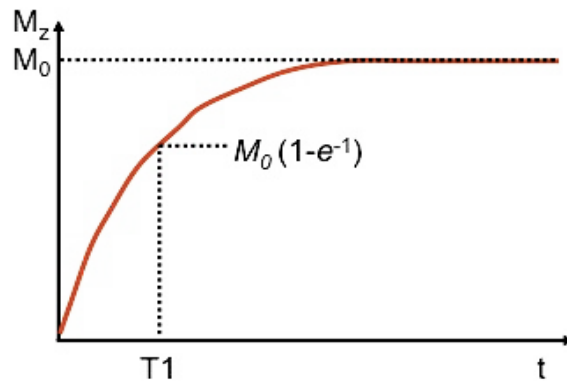


Abb. 7 Die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 beschreibt die exponentielle Erholung von M_z in den Gleichgewichtszustand M_0 .

Wie effizient dieser Prozess erfolgt hängt von der molekularen Umgebung (Anzahl der Dipolmomente) und der Beweglichkeit der Moleküle ab. Demzufolge kann die T_1 Relaxationszeit einiges über die Mobilität der Moleküle (insbesondere Wassermoleküle) und auch der Bindungen von Wassermolekülen an z.B. Makromolekülen verraten. Die exponentielle Erholung der longitudinalen Magnetisierung \vec{M}_z wird durch folgende Formel beschrieben:

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

3.4.4.2. T_1 Relaxationszeit in biologischen Geweben

In biologischen Geweben steht der T_1 Wert in direktem Verhältnis zur Konzentration an Makromolekülen, der Anzahl an Bindungen von Wassermolekülen und dem Wassergehalt. Diese Parameter bestimmen die Kontrastierung im Gehirn in den T_1 Sequenzen: das lipidreiche Myelin verursacht kürzere T_1 Relaxationszeiten in der weißen Substanz (WM) im direkten Vergleich zur grauen Substanz (GM) (Tofts, 2003). Zudem hängt der absolute T_1 Relaxationswert für jedes Gewebe auch von der Magnetfeldstärke ab. Die T_1 Relaxation unterscheidet sich in pathologisch verändertem Gewebe oft vom physiologisch gemessenen Wert aufgrund des unterschiedlichen Gewebsgehalts. Beispielsweise führt die Ödembildung von Tumoren oder die inflammatorischen Schübe der Multiplen Sklerose (MS) zur Erhöhung der T_1 -Werte. Auch bei chronischen MS Läsionen kann die T_1 Relaxation erhöht sein aufgrund der lokalen

Abnahme des Myelingehalts und der Zunahme des extrazellulären Wassergehalts. Im Gegensatz dazu ist die T_1 direkt am Rand von aktiven MS Läsionen reduziert aufgrund des erhöhten Gehalts an zellulären Abbauprodukten, die zusätzliche Relaxationszentren in Flüssigkeiten ausbilden (Tofts, 2003).

3.4.5. Messung der T_1 Relaxationszeit

Um die T_1 Relaxationszeit messen zu können gibt es grundsätzlich 2 Möglichkeiten. Die eine Methode beruht auf die Erfassung der Signalerholung (Inversion Recovery) nach einer Sättigung oder Inversion des Signals. Die andere Methode basiert auf der Abhängigkeit der Gleichgewichtsmagnetisierung vom Flipwinkel und der Repetitionszeit TR.

3.4.5.1. Das Inversion Recovery Experiment

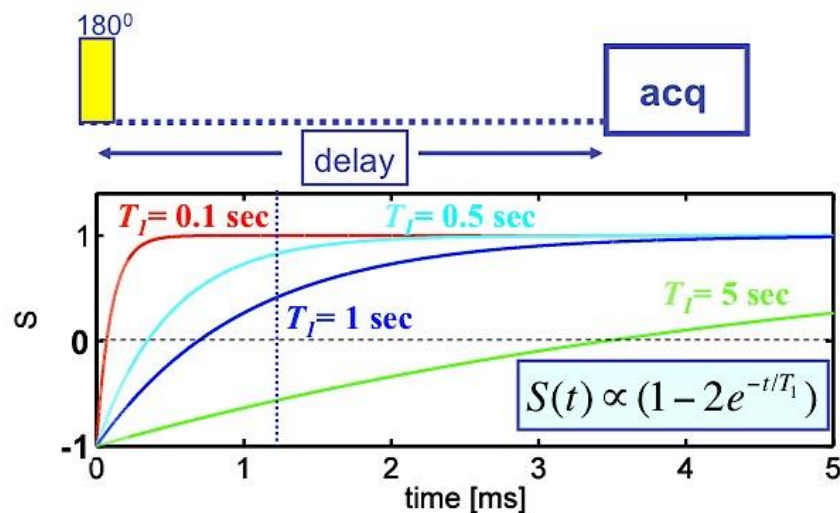


Abb. 8 Inversion Recovery mit langen Inversionszeiten (Time of Inversion= T_I , delay), Signalakquisition (=acq) nach einem 90° Impuls bei verschiedenen T_1 Werten; aus der Formeldarstellung für die Signalerzeugung $S(t)$ ergibt sich die T_1 Relaxationszeit.

Der Goldstandard für die Erfassung der T_1 Relaxationszeit im Experiment ist das Inversion Recovery Modell. In seiner einfachsten Form (z.B. bei der MR-Spektroskopie in Abwesenheit von jeglichen Aufnahmegradien) ist der Versuch folgendermaßen aufgebaut: die Längsmagnetisierung M_z eines

Systems wird aus dem Gleichgewichtszustand durch einen 180° Hochfrequenzimpuls in der z-Ebene invertiert. Anschließend erholt sich die Längsmagnetisierung exponentiell. Dabei ist die dafür benötigte Zeit die Relaxationszeit T_1 , welche gemessen wird. Innerhalb der Inversionszeit (TI) wird ein 90° HF-Impuls angewandt, der die Längsmagnetisierung in die axiale xy-Ebene kippt, wo sie den freien Induktionszerfall erfährt. Die Amplitude des FID hängt von der Erholungszeit der longitudinale Magnetisierung (Relaxationszeit T_1) ab. Die Anregung mittels Impulssignalen muss mehrere Male zu verschiedenen Inversionszeiten TI wiederholt werden um eine akurate Messung zu erhalten. Dabei muss eine Zeitdauer von $5xT_1$ für die Gesamterholung des Systems zwischen den einzelnen Messungen abgewartet werden. T_1 kann anschließend aus der folgenden Gleichung abgeleitet werden:

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

wobei $S_{(TI)}$ das Signal ist, das nach der Inversionszeit TI gemessen wird und direkt proportional zur Magnetisierung in der z-Achse zu dieser Zeit ist. S_0 ist das Signal der longitudinalen Magnetisierung (M_0), das im Gleichgewichtszustand aquiriert wird. Vorausgesetzt der Inversionsimpuls ist perfekt in einer Stichprobe verteilt, bietet das Experiment eine präzise Messung der T_1 Relaxationszeit im Modell. Durch die langen Repetitionszeiten, die man abwarten muss um die Signalerholung zu generieren, ist das Experiment im klinischen Setting ungeeignet. Eine vollständige Kartierung des Gehirns würde hierbei mehrere Stunden dauern, was den praktischen Einsatz einer quantitativen Bildgebung bisher stark limitiert hat.

3.4.5.2. Quantifizierung mittels variabler Flipwinkel

Die Methode zur Messung der T_1 Relaxationszeit mittels variabler Flipwinkel und Gradientenechos beruht auf der Abhängigkeit des Steady-State Signals (Signal im Gleichgewichtszustand des Systems) S von der Repetitionszeit (TR) und dem Flipwinkel α :

$$S = S_0 \cdot \frac{1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right)}{1 - \cos(\alpha) \cdot \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right)} \cdot \sin(\alpha) \quad (G.1)$$

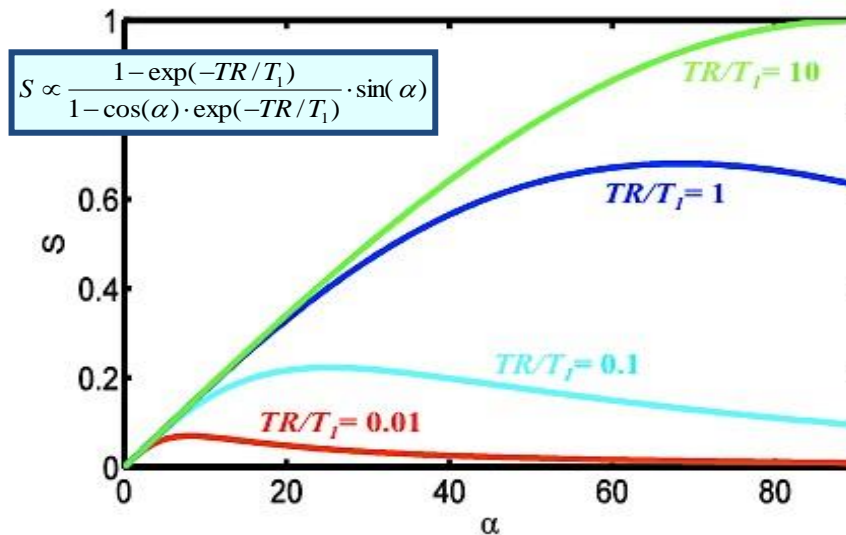


Abb. 9 Prinzip der Messung von T1 Relaxationszeiten durch Signalsättigung: je nach Flipwinkel und Repetitionszeit TR variiert das Gleichgewichtssignal.

Um die T1 Relaxationszeit zu berechnen, muss die verbliebene transversale Magnetisierung am Ende einer Repetitionszeit durch starke Gradientenimpulse zur Dephasierung gebracht werden um dann einen reproduzierbaren Gleichgewichtswert für die Magnetisierung abzugeben (Preibisch *et al.*, 2009). Man kann die T1 Relaxationszeit recht präzise aus den Ergebnissen von Messungen mit zwei verschiedenen Flipwinkeln berechnen (Preibisch *et al.*, 2009). In diesem Fall kann die Gleichung (G.1) zur einfacheren Auswertung näherungsweise in einer linearen Form umgewandelt werden. Wenn zwei Datensätze mit verschiedenen Flipwinkeln α_1 und α_2 (bei konstanter TE und TR) und den sich daraus ergebenden Signalen S_1 und S_2 akquiriert werden, kann T1 aus der Steigung SL in der graphischen Darstellung von $S/\sin(\alpha)$ auf $S/\tan(\alpha)$ ermittelt werden (Deoni *et al.*, 2003):

$$T1_{app} = \frac{-TR}{\log(SL)} \quad \text{und der Steigung} \quad SL = \frac{\frac{S_2}{\sin(a_2)} - \frac{S_1}{\sin(a_1)}}{\frac{S_2}{\tan(a_2)} - \frac{S_1}{\tan(a_1)}} \quad (\text{G. 1})$$

Wenn man jedoch die nominalen Flipwinkel aus dem Bildprotokoll für diese Rechnung verwendet, wird nur eine scheinbare $T1_{app}$ Relaxationszeit ausgerechnet. Inhomogenitäten im Radiofrequenzfeld B_1 , die mit zunehmender B_0 Magnetfeldstärke verstärkt vorkommen und bei 3T nicht

mehr vernachlässigbar sind, verfälschen dabei den Zielwert. In der Gegenwart von B1 Inhomogenitäten unterscheidet sich also der reale Flipwinkel von seinem Nominalwert um den Faktor C_{RF} , der von der räumlichen Sensitivität der Transmitterspule abhängt und eine zusätzliche B1 Kartierung erfordert:

$$T1' = \frac{T1_{app}}{C_{RF}^2} \quad (\text{G. 3})$$

$T1'$ entspricht jedoch nicht der tatsächlichen $T1$ Relaxationszeit, da die transversale Magnetisierung unvollständig aufgehoben wird und daraus ein systematischer Fehler resultiert. Es wurde in anderen Studien bereits nachgewiesen, dass die Gleichgewichtsmagnetisierung, die in (G.1) für eine Gradienten-Echo-Aufnahme im Experiment verwendet wurde und bei der am Ende von jeder Repetitionszeit TR die residuelle transversale Magnetisierung vollständig aufgehoben wird, von der Phase des Radiofrequenzimpulses beeinflusst wird (Preibisch *et al.*, 2009). Die Phase des Impulses kann zu einer signifikanten Überschätzung der $T1$ Werte führen. Eine Korrektur ist durch folgende Gleichung möglich:

$$T1 = A(C_{RF}) + B(C_{RF}) \cdot T1' \quad (\text{G. 4})$$

Die Parameter A und B werden dabei für jeden Satz spezifischer Aufnahmeparameter ($\Delta\Phi$, TR , α_1 und α_2) durch spezielle Simulationen ermittelt. Der Korrekturfaktor C_{RF} wird aus dem Ergebnis dieses B1-Mappings für jeden Patienten bestimmt (Preibisch *et al.*, 2009).

IV. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK

4.1. Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 43 Patienten von November 2011 bis Dezember 2012 gescreent. Eingeschlossen wurden dabei 41 Patienten (15 Frauen und 26 Männer) im Alter von 11 bis 77 Jahren (Median von 44 Jahren), welche schriftlich eingewilligt haben. Zwei Patienten mussten aus technischen Gründen (übermäßiger Kopfbewegung, vorzeitiger Kontrastmittelgabe) aus der Studie ausgeschlossen werden.

4.2. Rekrutierung

Bei den Patienten wurde nach ausführlicher mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung im Rahmen der Studie eine weitere MR-Sequenz zusätzlich zur OP-Planungsbildgebung angefertigt. Vollständige Datensätze lagen bei 38 Patienten vor. Bei 10 Patienten wurden Hirnmetastasen und bei 28 Patienten Gliome histopathologisch diagnostiziert. Die Einschlusskriterien für die Studienteilnahme waren der Verdacht auf einen Hirntumor basierend auf vorangegangene MRT-Bildgebung innerhalb von einer Woche vor der Durchführung der Studien MRT sowie Volljährigkeit. Fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten und Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT Bildgebung (z.B. zwischenzeitlich eingebrachte Metallimplantate, schlechter Allgemeinzustand, Klaustrophobie oder Schwangerschaft) waren Ausschlusskriterien in dieser Studie.

4.3. Untersuchungsablauf

Nach Einwilligung des Patienten in die Studie wurde im Rahmen der geplanten MRT Untersuchung die longitudinale T1-Sequenz miterfasst. Um die T1-Messung nicht zu verfälschen, musste diese vor einer möglichen Kontrastmittelapplikation für die Perfusionswichtung (PWI) und für die MPR mit Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Es wurden zwei räumlich hoch aufgelöste ($1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$) Gradientenecho Datensätze mit

unterschiedlichen Flipwinkeln und einer Kartierung der Flipwinkelverteilung akquiriert, aus denen die longitudinale T1 Relaxationszeit quantitativ gemäß Preibisch et al. (Preibisch *et al.*, 2009) berechnet wurde. Die zusätzliche Sequenz dauerte ca. 15 min pro Untersuchung. Die auf dieser Weise erhobenen Datensätze zur Quantifizierung der T1 Relaxationszeit und zur konventionellen bildgebenden Tumordarstellung (MPR mit Kontrastmittel, eine axiale FLAIR, eine axiale DWI und eine axiale PWI) wurden in anonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

4.4. MRT Aufnahme Protokoll

Die MRT Untersuchungen wurden an einem 3 Tesla Ganzkörper MRT Gerät (MAGNETOM® Verio; Siemens Healthcare) mit der Standard 12 Kanal-Kopfspule durchgeführt. Die T1 Kartierung erfolgte mithilfe von 3D FLASH-EPI Hybridsequenzen (Fast Low Angle Shot = Gradienten-Echo mit kleinen Flipwinkeln und kurzen TRs (Haase *et al.*, 2011); Echo Planar Imaging = Aufnahme mehrerer Echos nach einer Anregung (Mansfield, 1984)), bei denen 2 Echos nach jeder Anregung bei entgegengesetzt geschalteten Aufnahmegradierten akquiriert werden. Folgende Parameter wurden dabei festgelegt: Flipwinkel $\alpha_1/\alpha_2 = 4.1^\circ/23.6^\circ$, RF Phaseninkrement $\Delta\Phi = 50^\circ$, nicht selektive RF Pulse, TE/TR=6.7/15.2 ms, Matrixgröße 256 x 224 x 160 mm und isotrope räumliche Auflösung von 1mm^3 . Die Zeit pro Scan betrug 9 min 15 sec. Die B1 Kartierung zur Korrektur von Magnetfeldinhomogenitäten wurde anhand der von (Yarnykh, 2007) beschriebenen Methode berechnet und modifiziert (Preibisch *et al.*, 2009). Diese basiert auf der Überlegung, dass man zwei FLASH Aufnahmen mit dem gleichen Flipwinkel ($\alpha=60^\circ$, $\Delta\Phi = 36,2^\circ$) und unterschiedlicher Repetitionszeit TR ($TR_1/TR_2 = 30\text{ ms}/100\text{ ms}$) akquiriert, was zusätzliche 4 min 15 sec erfordert. Um etwaige Kontrastmittel induzierte Verfälschungen der T1 Werte zu vermeiden, wurden die 3D EPI FLASH Hybridsequenzen vor der Applikation von Kontrastmittel aufgenommen. Nach einem axialen FLAIR Scan (TR/TE = 8560 ms/136 ms, FOV 230 x 173, Schichtauflösung = $0,8 \times 0,72\text{ mm}^3$, Schichtdicke 29 x 4mm mit einem Schichtabstand von 0,4mm) wurde das Kontrastmittel Gd-DTPA (Gadolinium-diethylenetriamin Pentaacetatsäure, Magnevist®) mit

der Dosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht und einer Flussrate von 1,5 ml/s intravenös appliziert. Anschließend wurde das Studienprotokoll durch eine 3D T1-gewichtete MPR Sequenz (TR/TE= 1640/2,68 ms, FOV 250 x 219 x 160 mm³ mit einer Auflösung von 0,98 x 0,98 x 1,0 mm³) vervollständigt.

4.5. Auswertung

4.5.1. Erstellung von T1 Parameterkarten

Die so ermittelten Datensätze wurden auf einen externen Arbeitsplatz transferiert. Für die weitere Auswertung wurden spezielle MATLAB Funktionen (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) benutzt. Die Berechnung von B1 Karten und dem Korrekturfaktor C_{RF} wurden gemäß der Arbeit von Preibisch und Deichmann (Preibisch *et al.*, 2009) bestimmt. $T1_{app}$ und $T1'$ ließen sich gemäß Gleichungen (G.2) und (G.3) berechnen und korrigieren. Die Korrektur für die unvollständige Störung der Restmagnetisierung wurde anhand von (G.4) durchgeführt, wobei die Größen A und B für die verwendeten Parameter ($\alpha_1 = 4.1^\circ$, $\alpha_2 = 23.6^\circ$, $TR = 15.2$ ms, $\Delta\Phi = 50^\circ$) durch folgende Formel bestimmt wurden:

$$A = 7.30 \cdot C_{RF}^2 + 43.3 \cdot C_{RF} - 13.0 \quad (\text{G.5})$$

$$B = -0.042 \cdot C_{RF}^2 - 0.162 \cdot C_{RF} + 1.074 \quad (\text{G.6})$$

4.5.2. Koregistrierung und Bildanalyse

SPM 8 (Wellcome Trust for Neuroimaging London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) wurde für die Koregistrierung der konventionellen und der quantitativen MRT Aufnahmen und für die Segmentierung der grauen und weißen Substanz anhand von MPR Datensätzen mit Kontrastmittel angewendet. Anschließend wurden mittels Vinci (Max-Planck Institute for Neurological Research, Cologne, Germany, <http://www.nf.mpg.de/vinci/>) semiautomatisch dreidimensionale Volumenareale (Volumes of interest, VOIs) selektiert. Die Infiltrationszone von allen Tumoren wurde mithilfe dieser Methode selektiert. Analog wurden zunächst VOIs im Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteil in der MPR Aufnahme selektiert. Um die Ödemzone von Hirntumoren

erfassen zu können wurden VOIs im umgebenden hyperintensens Bereich in der FLAIR Sequenz erstellt. Im Anschluss wurden die selektierten VOIs in der koregistrierten quantitativen T1 Map Sequenz übertragen und ausgelesen. Durch stichprobenartige Subtraktion der KM-Anreicherung von der Ödemzone ergaben sich marginale Veränderungen in den T1 Relaxationszeiten der Ödemzone sowohl bei den Gliomen als auch bei den Metastasen, sodass wir die ursprünglichen Werte für die Ödemzone aus der FLAIR Sequenz in der Gesamtauswertung beibehielten.

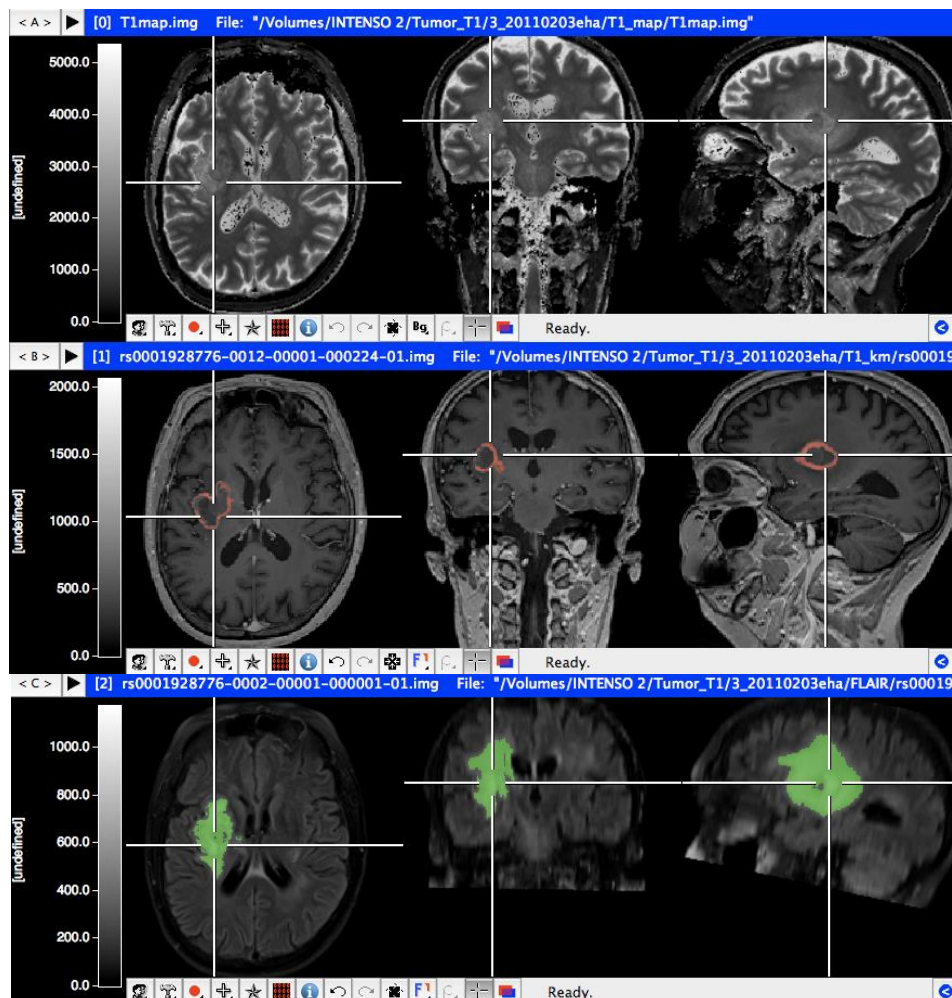


Abb. 10 Selektierung von VOIs in T1map, MPR mit KM und FLAIR Sequenzen mithilfe des Threshold Tools in VINCI (*rot markiert* - KM-Anreicherung, *grün markiert* - hyperintense Ödemzone); Lokalizier zeigt ein rechts temporopolar gelegenes Gliom

Außerdem wurden auf Grundlage von SPM Probabilitätskarten die weiße und graue Substanz mit einem Schwellenwert von $P_{WM/GM} > 0,75$ segmentiert. Dabei entsprechen die Parameterkarten in den meisten Fällen nicht der gesamten ursprünglich segmentierten Ausdehnung der weißen und grauen Substanz um selektierte Artefakte wie die Schädelkalotte oder von Liquor gefüllten Räumen zu vermeiden.

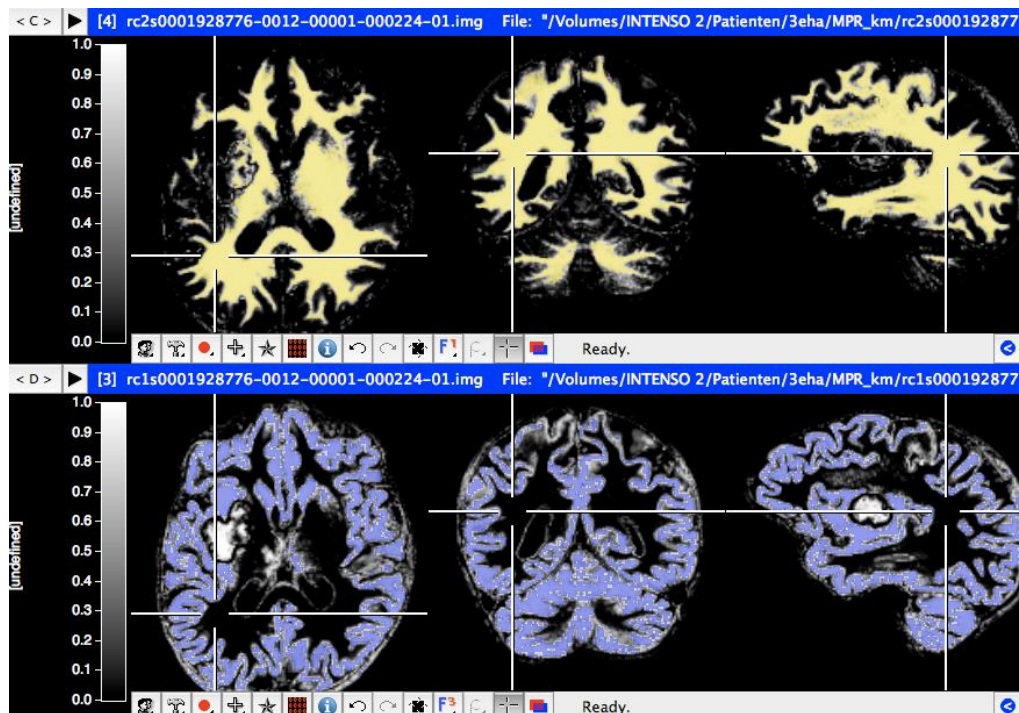


Abb. 11 Selektierung von VOIs der weißen (WM, *gelb*) und grauen (GM, *blau*) Substanz anhand von zuvor segmentierten Karten in Vinci; Lokalizier zeigt auf ein temporopolar gelegenes Gliom (alle Pathologien wurden möglichst vollständig aus der Maske subtrahiert)

Aus diesen Maps wurden im VINCI Programm die Tumor VOIs subtrahiert um Masken der bildmorphologisch gesund erscheinenden grauen ($T1_{GM}$) und weißen ($T1_{WM}$) Substanz zu generieren. Alle VOIs wurden auf die koregistrierten T1 Maps übertragen und die korespondierenden T1 Relaxationswerte (Mittelwert und Varianz) abgelesen.

4.5.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS® Version 21 (IBM Corp., Amonk USA) durchgeführt. Der Mittelwert und die

Standardabweichung der T1 Relaxationszeiten bei allen Patienten wurden für jede Tumorentität und jede VOI berechnet und sowohl in absoluten Werten als auch im Verhältnis zu den Werten in der gesund erscheinenden weißen Substanz angegeben. Alle Tumorentitäten wurden auf signifikante Unterschiede anhand von T1 Wert, Alter, Geschlecht und vorangegangener Therapie mithilfe eines nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Tests getestet. Des Weiteren wurde ein Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test angewendet zur Überprüfung der signifikanten Unterschiede zwischen höhergradigen Gliomen (HGG) und Metastasen sowie zwischen umschrieben verdrängend (TC = Circumskript wachsende Tumore - Metastasen und WHO°I Gliome) und diffus infiltrierend (TI = Infiltrativ wachsende Tumore - WHO°II-IV Gliome) wachsenden Tumoren.

V. ERGEBNISSE

Die Analyse der histopathologischen Befunde führte zum Ausschluß von sieben weiteren Patienten (zwei Patienten mit ZNS-Lymphomen, zwei Patienten mit Hirnabszessen, einen Patienten mit tumorähnlicher demyelinisierender Erkrankung, einen Patient mit primitivem neuroektodermalen Tumor (PNET) und einen Patient, der eine Hirnbiopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose verweigert hatte) aus der Gesamtauswertung. 36 Patienten (21 männliche, 15 weibliche, Durchschnittsalter 51 ± 15 Jahren, KI 19 - 77 Jahre) wurden in der endgültigen Analyse eingeschlossen und je nach Histologiebefund wie folgt eingeteilt: 11 Hirnmetastasen, 3 WHO°I Gliome, 1 WHO°II Gliom, 8 WHO°III Gliome, 13 WHO°IV Gliome. Während Patienten mit WHO°I Gliomen signifikant ($p < 0,005$, Kruskal-Wallis-Test) jünger als alle anderen Tumorpatienten waren, zeigte sich in der Altersverteilung der restlichen Patienten kein signifikanter Unterschied. Mehr als die Hälfte aller Tumorpatienten (56%) wurden erstdiagnostiziert und waren nicht vorbehandelt. 33% der Patienten hatten einen Resttumor nach zuvor stattgehabter Resektion und vier Patienten (11%) hatten einen histologisch gesicherten Tumorrezidiv. Fünf Patienten waren bereits vor der Untersuchung mit Chemotherapie (CTX), zwei Patienten mit Radiotherapie (RTX) und neun Patienten kombiniert (RCTX) behandelt worden.

Es wurde bei 35 Patienten die T1 Relaxationszeit in der weißen ($T1_{WM}$) und bei 32 Patienten in der grauen ($T1_{GM}$) Substanz bestimmt. In drei Fällen war die semiautomatische Segmentierung der grauen Substanz aufgrund von a.e. kortikaler Atrophie nicht möglich. Bei einem Patienten war die Segmentierung des Marklagers technisch unmöglich. Insgesamt variierten die T1 Relaxationszeiten in der weißen Substanz stark bei allen Patienten [KI 915-1303 ms].

Mittelwert± Std. Abweichung (n=X)	Alter [Jahre]	Weiße Substanz [T1 _{WM} , ms]	Graue Substanz [T1 _{GM} , ms]	Ödemzone [T1 _E , ms]	Tumor KM Anreicherung [T1 _τ , ms]
Metastasen (n=11)	53±12 (11)	1076±113 (11)	1629±86 (10)	1635±209 (11)	1450±441 (10)
Gliome °I (n=3)	28±4 (3)	1109±158 (3)	1667±147 (3)	2028±165 (3)	2713±777 (2)
Gliome °II (n=1)	53 (1)	1059 (1)	1646 (1)	2437 (1)	- (0)
Gliome °III (n=8)	40±19 (8)	1116±73 (8)	1677±69 (8)	2144±726 (8)	2088±540 (3)
Gliome °IV (n=13)	59±11 (13)	1130±103 (12)	1677±92 (10)	1881±309 (13)	1914±82 (12)
Gesamt (n=36)	51±15 (36)	1104±100 (35)	1652±80 (32)	1825±339 (36)	1810±533 (27)

Tabelle 2 Quantitative T1 Relaxationszeiten für alle VOIs in allen Tumorguppen

Der T1 Mittelwert der weißen Substanz betrug 1104 ± 100 ms. Die Werte der grauen Substanz waren signifikant höher als in der weißen Substanz [KI 1484-1833 ms] mit einem Mittelwert von 1652 ± 80 ms. Insgesamt zeigten T1_{WM} und T1_{GM} keine signifikanten Altersunterschiede und unterschieden sich nicht signifikant für die verschiedenen Tumorentitäten. Bei allen Patienten waren die T1 Werte in der Ödemzone (T1_E) signifikant höher verglichen mit den T1 Werten des normalen Marklagers (Mittelwert 1825 ± 339 ms [KI 1324-2950 ms]). Bei 27 Patienten mit Hirntumoren wurde eine Kontrastmittelaufnahme im Tumorzentrum detektiert sowie eine variable Verteilung der Relaxationszeiten (T1_τ) von 692 bis 3262 ms beobachtet. Der Durchschnittswert für den Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteil (T1_τ) lag bei 1810 ± 533 ms und war im Durchschnitt signifikant höher als der Wert der weißen Substanz ($p < 0,05$). Patienten,

welche mit Chemotherapie ($T1_{WM} 1125\pm 72\text{ms}$ und $T1_{GM} 1646\pm 63$), Bestrahlung ($T1_{WM} 1080\pm 98\text{ms}$ und $T1_{GM} 1663\pm 85\text{ms}$) oder kombinierter Therapie ($T1_{WM} 1046\pm 100\text{ms}$ und $T1_{GM} 1658\pm 93\text{ms}$) vorbehandelt waren, wiesen keine signifikanten Unterschiede im direkten Vergleich mit therapienaiven Patienten ($T1_{WM} 1079\pm 95\text{ms}$ und $T1_{GM} 1649\pm 93$) auf. Diese Ergebnisse betrafen sowohl die Werte der grauen ($T1_{GM}$) und weißen Substanz ($T1_{WM}$) als auch die Werte im Kontrastmittel anreichernden Tumorareal ($T1_T$) und in der Ödemzone ($T1_E$).

5.1. Gruppenanalyse

Mittelwert±Std. Abweichung (n=X)	Alter [Jahre]	$T1_{WM}$ [ms]	$T1_{GM}$ [ms]	$T1_E$ [ms]	$T1_T$ [ms]
Metastasen (n=11)	53±12 (11)	1076±113 (11)	1629±86 (10)	1635±209 (11)	1450±441 (10)
Umschrieben wachsende Tumore (TC) (n=14)	53±12 (14)	1076±82 (14)	1629±86 (13)	1635±209 (14)	1450±441 (12)
Invasive Tumore (TI) (n=22)	54±15 (22)	1122±90 (21)	1667±84 (19)	1947±423 (22)	1957±407 (15)
Gesamt (n=36)	51±15 (36)	1104±100 (35)	1652±80 (32)	1825±339 (36)	1810±533 (27)

Tabelle 3 Quantitative T1 Relaxationszeiten für diffus infiltrativ und umschrieben wachsende Tumore

Die Tumorguppen TC, TI und Metastasen unterschieden sich nicht signifikant nach dem Geschlecht, der vorangegangenen Therapie oder dem Patientenalter. Die T1 Werte in der weißen Substanz waren in allen drei Gruppen vergleichbar. Dabei war $T1_{WM}$ bei TC (Mittelwert $1076\pm 82\text{ms}$) nicht signifikant jedoch etwas niedriger als bei TI (Mittelwert 1122 ± 90

ms). In der grauen Substanz fielen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorgruppen auf. Die Relaxationszeiten im Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteil $T1_T$ und in der Ödemzone $T1_E$ waren bei den invasiv wachsenden Tumoren ($T1_T = 1957 \pm 407$ ms und $T1_E = 1947 \pm 423$ ms) am höchsten und signifikant höher als beim Rest ($p < 0,05$).

5.2. Subgruppenanalyse

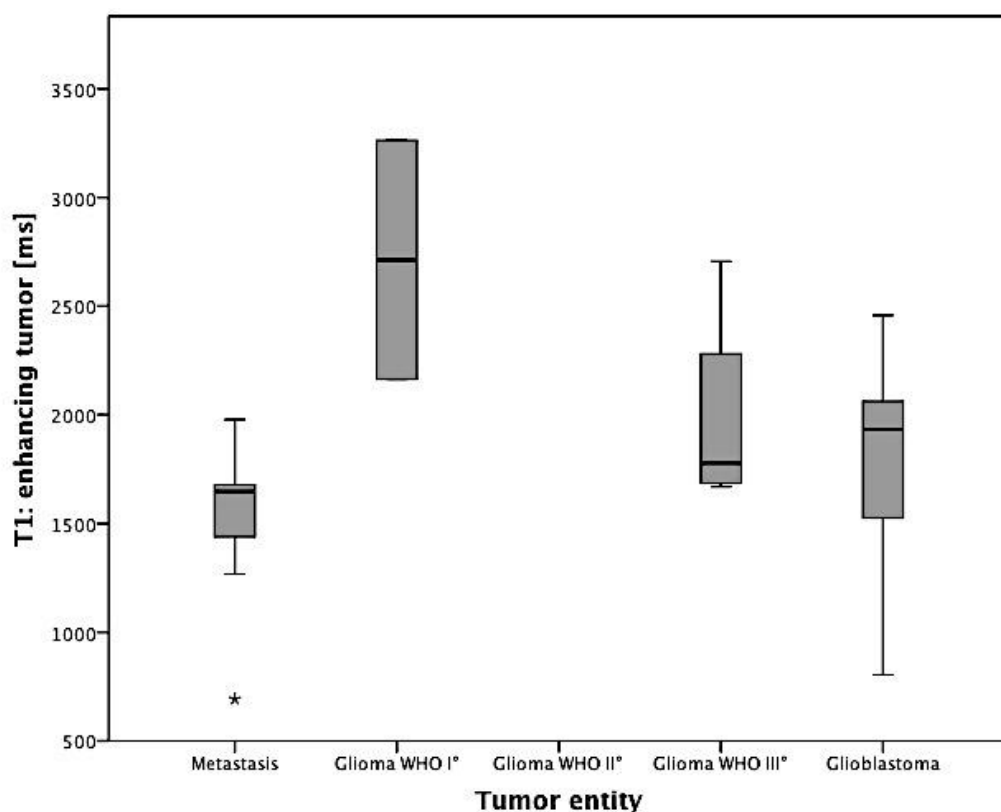


Abb. 12 Boxplotdiagramm der T1 Relaxationszeiten im KM-anreichernden Tumorareal ($T1_T$) aufgelistet nach Tumorentitäten

In Tabelle 3 wurden die T1 Relaxationszeiten nach Tumorentitäten aufgelistet. Die Kontrastmittel aufnehmenden Tumoren wiesen im Durchschnitt einen $T1_T$ Wert von 1810 ± 533 ms auf. Bei 9 Patienten war entweder keine (1x WHO°I und 1x WHO°II Gliom), wenig (1x Metastase, 1x WHO°IV Rezidivtumor) oder sehr diskrete fokale (5x WHO°III Gliome) KM-Aufnahme, sodass keine zuverlässige Auswertung erfolgen konnte.

Wir haben im gesamten Patientenkollektiv keine signifikanten Alterationen der T_{1T} Werte abhängig von Chemotherapie (1883 ± 310 ms), Bestrahlung (2065 ± 556 ms) oder kombinierter Therapie (1920 ± 333 ms) verglichen mit zuvor unbehandelten Patienten (1696 ± 560 ms) feststellen können. Die WHO^{°I} Gliome (ein pilozytisches Astrozytom und ein Gangliogliom WHO^{°I}) wiesen insgesamt die längsten T_{1T} -Werte im Kontrastmittel aufnehmenden Anteil ($T_{1T} = 2713 \pm 777$ ms, Max. 3262 ms) auf. Die Relaxationszeit hierbei war deutlich länger verglichen mit Werten der normalen weißen Substanz ($relT_{1T} = 2.4 \pm 0.4$). Die niedrigsten T_{1T} Relaxationszeiten im Kontrastmittel aufnehmenden Tumorbereich fanden sich bei den Hirnmetastasen ($T_{1T} = 1450 \pm 441$ ms, Min. 692 ms), was in der Diagrammdarstellung (Abb.12) verdeutlicht wird. Der T_{1T} Relation von $relT_{1T} 1.4 \pm 0.5$ bei Hirnmetastasen deutet auf eine Überschneidung mit der normalen weißen Substanz hin. Die T_{1T} Werte bei WHO^{°III} und ^{°IV} Gliomen wiesen dagegen Intermediärwerte auf. In Abb. 12 lässt sich zudem eine Tendenz mit höhergradiger Histologie bei den Gliomen zu niedrigeren T_{1T} Relaxationszeiten erkennen. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gliomgruppen nachgewiesen werden. Eine signifikant längere T_{1T} Relaxationszeit ($p < 0.05$) fand sich lediglich in der gepoolten T1 Gruppe (1957 ± 407 ms) verglichen mit der Metastasengruppe.

Die durchschnittlichen T_{1E} Werte bei allen 36 Patienten waren höher als die normalen Marklagerwerte (1825 ± 339 ms, KI 1324-2950 ms). Diese waren bei allen Tumorentitäten auch generell höher als die T_{1T} Werte. Die höchsten T_{1E} Werte sowohl im KM Anteil als auch in der Ödemzone wurden bei einem Patienten mit pilozytischem Astrozytom gemessen ($T_{1T} = 3261$ ms, $T_{1E} = 1911$ ms). Es wurde allerdings nur ein Patient mit WHO^{°II} Gliom (einem Oligoastrozytom) in der Studie eingeschlossen. In der postoperativen MRT-Aufnahme war beim gleichen Patienten keine Kontrastmittelaufnahme nachweisbar, sodass nur die an der Resektionshöhle angrenzenden hyperintensiven FLAIR-Veränderungen mit einem T_{1E} Wert 2437 ms gemessen werden konnten.

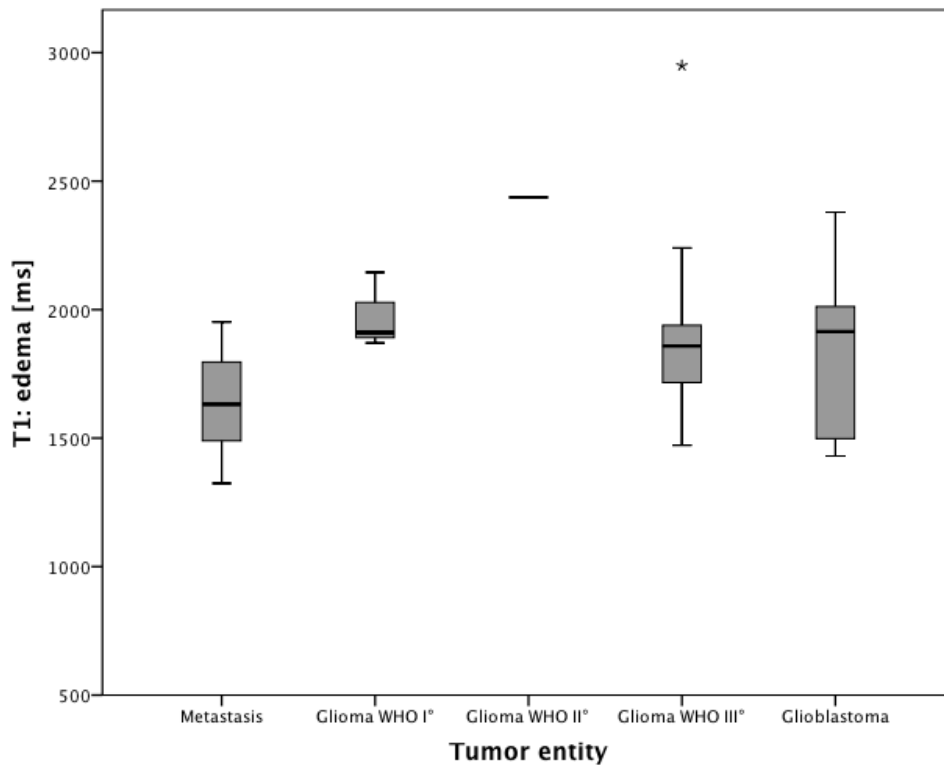


Abb. 13 Boxplotdiagramm der T1 Relaxationszeiten in der Ödemzone (T_{1E}) aufgelistet nach Tumorentitäten

Der gemessene T_{1E} Wert ist zwar im Gruppenvergleich mit den anderen Gliomen deutlich höher, allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl nicht repräsentativ für die WHO°II Gliomgruppe. Auffällig dagegen bei den WHO°IV Gliome waren verhältnismäßig niedrigere Werte in der Ödemzone ($T_{1E} = 1881 \pm 309$ ms). Die kürzesten T_{1E} Relaxationszeiten wurden bei den Patienten mit Hirnmetastasen ($T_{1E} = 1635 \pm 209$ ms, Min. 1324 ms) gemessen.

VI. DISKUSSION

Die Diagnostik von intrakraniellen Tumoren wurde in den letzten Jahrzehnten durch die MRT-Bildgebung revolutioniert. Obwohl die Sensitivität der Bildgebung sehr hoch ist, bleibt die Charakterisierung von malignen hirneigenen Tumoren ausschließlich anhand von MRT Diagnostik weiterhin nicht möglich. Die spezifischen Gewebsparameter, welche den histopathologischen Befund definieren (Gewebskonsistenz, Gefäßvaskularisation, Adhärenz und Wachstumsmuster) können nicht in der MRT Bildgebung übertragen werden (Buthiau *et al.*, 2003). Aus diesem Grund bleibt eine Tumorbiopsie bzw Tumorresektion zur Diagnosesicherung eminent wichtig. Die genaue MR-gestützte Darstellung der Infiltrationszone von malignen Gliomen kann allerdings eine potenziell wichtige Rolle für die operative Komplettresektion und das rezidivfreie Überleben spielen.

6.1. Die T1 Werte in der weißen und grauen Hirnsubstanz

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bildmorphologisch Gliome und Hirnmetastasen anhand der quantitativen Messung von FLASH-EPI T1 Relaxationszeiten an einem 3T MRT-Gerät bei Patienten im klinischen Setting näher untersucht. Diese Technik ermöglichte ein hohes Signal-Rausch Verhältnis (SNR) sowie große Volumenabdeckung zu einer akzeptablen Untersuchungsdauer. In der T1 Datensequenz wurden der randständig Kontrastmittel aufnehmende Bereich mit zentraler Nekrosezone und das Umgebungsödem als jeweilige Volumes of Interest (VOIs) bei allen Patienten selektiert und zusammen mit einer Kartierung der weißen und grauen Substanz im Gehirn erfasst. Die Mittelwerte aller untersuchten Tumoren im Kontrastmittel aufnehmenden Bereich ($T1_T$ 1810 ± 533 ms) und der Ödemzone ($T1_E$ 1825 ± 339 ms) waren signifikant höher als in der gesunden weißen Substanz ($T1_{WM}$ 1104 ± 100 ms). Die Werte der gesunden grauen Substanz ($T1_{GM}$ 1652 ± 80 ms) waren

ebenfalls höher als die Werte der gesunden weißen Substanz, jedoch nicht signifikant. Generall konnten wir feststellen, dass die T1 Werte der gesund erscheinenden WM und GM 16 % höher lagen als in vorangegangenen Studien (Preibisch *et al.*, 2009). Allerdings wurden die T1 Werte in der genannten wissenschaftlichen Arbeit durch manuell selektierte umschriebene anatomische Lokalisationen mit minimalem partiellen Volumeneffekt erhoben wogegen in unserer Studie umfassendere automatisch segmentierte Volumina erfasst wurden. Die Referenzwerte in der genannten Studie wurden anhand von Messungen an gesunden jungen Probanden erstellt wogegen in unserer Studie Patienten mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren eingeschlossen wurden, von denen die Hälfte bereits eine vorangegangene Tumorthherapie bekommen hatte. Obwohl eine altersbedingte Verlängerung der T1 Relaxationszeiten für die WM (Saito *et al.*, 2009) und GM (Fan *et al.*, 2003) beschrieben ist, konnten wir keine Alterskorrelation in unserer Patientenkohorte beobachten. In mehreren Vorarbeiten wird postuliert, dass durch eine ausgedehnte Tumorzellinfiltration im Hirnparenchym zusätzliche Relaxationszentren im Gewebe entstehen können ähnlich wie bei demyelinisierenden Erkrankungen und es damit zu einer Relaxationszeitverzögerung und signifikant höheren T1 Relaxationszeiten kommt. Dies würde auch die messbare Abweichung vom Normwert in der gesamten WM und GM in unserer Arbeit erklären. Es bleibt jedoch unklar wieso ähnlich hohe Werte auch bei Patienten mit Hirnmetastasen oder WHO°I Gliomen gemessen wurden, da diese Tumore per Definition umschrieben verdrängend wachsen und es nicht davon auszugehen ist, dass die umgebende weiße und graue Hirnsubstanz davon infiltriert ist. Trotz genauer semiautomatischer Segmentierung und Subtraktion des Kontrastmittel anreichernden Tumoranteils und des hyperintensiven Umgebungsödems von der Kartierung der weißen und grauen Substanz, kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass ein gewisser Blut-Hirn-Schranken gestörter Tumoranteil in der VOI Analyse miterfasst wurde. Eine mögliche Störgröße könnten hierbei die partiell in der Kartierung miterfassten äußeren Liquorräume sein.

Desweiteren beobachteten wir keine systematische Veränderung der T1 Werte bei Patienten mit Status nach CTX oder RTX verglichen mit nicht vorbehandelnden Patienten. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von Steen et al. überein, die quantitative T1 Map Schnittbilder bei Patienten mit Hirntumoren wiederholt nach adjuvanter Bestrahlung erhoben haben. Die RTX Therapie hatte keinen Einfluss auf die T1 Werte in der GM und T1 Veränderungen in der WM wurden nur für hohe Dosen (>20 Gy) gefunden. Zudem wurde kein signifikanter Einfluss durch CTX oder Steroidtherapie festgestellt (Steen *et al.*, 2001). Da Strahlen induzierte Veränderungen nach Applikation von 20 Gy in FLAIR Aufnahmen auftreten können, ist ein Einfluss der RTX auf T1_E Werte lt Literatur deutlich wahrscheinlicher als auf T1_{WM} Werte (Stokes *et al.*, 2015). Diese Studie war jedoch durch die kleine Anzahl an Patienten in den jeweiligen Subgruppen limitiert, sodass keine aussagekräftige Statistik basierend auf pre- und postoperative Therapie möglich war. Dennoch waren Strahlentherapie und Patientenalter gleichmäßig in allen Gruppen verteilt, sodass der potenzielle Einfluss dieser Parameter vermutlich vernachlässigbar war.

Die FLASH-EPI Hybridmethode hat sich in der neuroonkologischen Bildgebung als praktikabel erwiesen. Eine Studie offenbarte, dass quantitative T1-Bildgebung im postoperativen klinischen Setting bei Rezidivglioblastomen unter Bevacizumab Therapie (Lescher *et al.*, 2015) in mehreren Fällen sensitiver war als die konventionelle T1 mit KM Bildgebung und damit früher ein Tumorprogress unter der genannten Therapie detektiert werden konnte. Wir verwendeten die T1 Mapping Methode um in der Bildgebung zwischen höhergradigen Gliomen und Hirnmetastasen zu differenzieren. In der konventionellen Bildgebung war dieser Versuch erschwert aufgrund des vergleichbaren Erscheinungsbilds beider Entitäten. Bei höhergradigen Gliome können im Umgebungsödem Anteile der Tumorfunktionszone enthalten sein. Aus diesem Grund wurde in unserer Studie sowohl die Blut-Hirn Schranken gestörte KM-Aufnahme der Tumore als auch das umgebende pathologisch veränderte Gewebe untersucht. Wir konnten verlängerte T1_E Werte im Vergleich zur normal erscheinenden WM bei allen Studienpatienten feststellen ($relT1_E =$

1,7±0,3), was mit früheren Erkenntnissen korreliert (Bastin M.E., 2002). Ferner wiesen wir signifikant längere T1 Relaxationszeiten bei infiltrativ wachsenden Gliomen im Vergleich zu Hirnmetastasen in beiden VOIs nach, was ebenfalls mit früheren Arbeiten korreliert, welche höhere T1 Werte bei mehreren intrakraniellen Tumorpathologien zeigten verglichen mit den Normwerten der WM. Die große Mehrheit dieser Tumorentitäten war nicht glialer Herkunft (Englund *et al.*, 1986), (Just *et al.*, 1988). In unserer Kohorte konnte zudem eine Überschneidung zwischen T1_T und T1_{GM} insbesondere bei den Hirnmetastasen beobachtet werden. Die T1 Messung allein erlaubt keine Tumorgraduierung bei den hirneigenen Tumoren. Allerdings konnten einige Unterschiede beobachtet werden: WHO°II Gliome haben die längsten T1 Werte (Kurki *et al.*, 1996). Zudem scheint die T1 Relaxationszeit bei Gliomen vom Malignitätsgrad abhängig zu sein. Manche Studien deckten in diesem Zusammenhang auf, dass niedriggradige Gliome längere T1 Relaxationszeiten als höhergradige Gliome aufwiesen (Englund *et al.*, 1986). Dementsprechend wurden in unserer Studie bei den LGG die längsten T1 Relaxationszeiten gemessen (Abb. 13). Wir stellten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gliomgruppen fest, was aber möglicherweise auch an der limitierten Anzahl an Patienten mit LGG liegen kann. Manche Autoren erklärten die T1 Abweichung mit der Beobachtung, dass eine Verkürzung der T1 Relaxationszeit vom Verhältnis der Gewebsnekrose bei Gliomen abhängt. Umgekehrt bei einer ex vivo Relaxometrie Studie von Bastin *et al* wurden Myelingeht und zelluläre Nuclei als definierende Faktoren für die T1 Profile von Astrozytomen, Meningeomen und Lymphomen bezeichnet (Bastin M.E., 2002).

Die T1 Relaxationszeit ist ein spezifischer intrinsischer Gewebeparameter. Die Einflussgrößen, welche sich auf die T1 Relaxationszeit auswirken, sind jedoch nicht komplett erforscht. Hollis *et al.* postulierten, dass der interstitielle Wassergehalt eine Schlüsselrolle spielt (Hollis *et al.*, 1975). Die gleiche These wurde von Jurcoane *et al.* ebenfalls vertreten (Jurcoane *et al.*, 2013). Sie fanden bei Patienten mit Multipler Sklerose und Läsionen mit Blut-Hirn Schrankenstörung höhere T1 Werte verglichen mit Patienten mit Läsionen mit intakter Blut-Hirn Schranke. In einer ex vivo Studie an

Tumorbiopsien korrelierte der Wassergehalt ebenfalls mit der T1 Relaxationszeit. Diese Theorie wurde auch durch die Tatsache unterstützt, dass bei umschrieben wachsenden Tumoren die T2 Hyperintensität als Ödem gewertet wurde ähnlich wie bei den Hirnmetastasen in unserer Studie und auch bei extraaxialen Tumoren in früheren Studien höhere T1 Relaxationszeiten in der Ödemzone gemessen wurden. Andererseits wiesen wir signifikant höhere T1_E Werte bei infiltrativ wachsenden Tumoren als bei den Hirnmetastasen nach, was suggestiv für einen entscheidenden Einfluss des Tumorwachstums auf zellulärer, subzellulärer und makromolekularer Ebene ist. Unsere Ergebnisse unterstützen die Ansicht, dass eine T1_E Erhöhung in der T1 Gruppe zumindest teilweise durch eine Tumorzellinfiltration bedingt ist, da auch die höchsten T1_E Werte bei den Patienten gemessen wurden, bei denen eine erhebliche Tumorlast in der T1_E zu erwarten war. In der Gruppe der WHO°II Gliome, in der T1_E definitiv den Tumor selbst beinhaltet und bei den WHO°III Gliomen, bei denen nicht immer eine fokale KM Aufnahme existieren, kann angenommen werden, dass ein wesentlicher Tumoranteil im VOI der Ödemzone beinhaltet ist.

Zusammenfassend basiert das T1 Mapping auf 3D FLASH-EPI Hybriddaten berechnet mit verschiedenen Flipwinkeln. Die Ergebnisse mit dieser Methode konnten stabil und mit einer hohen räumlichen Auflösung über das komplette Gehirn reproduziert werden. Die kurze Dauer der Bildgebung mit diesem Algorithmus erlaubte die Aufnahme in den standardisierten klinischen Bildgebungsprotokoll für Hirntumorpatienten. Wir konnten in dieser Studie längere T1 Relaxationszeiten im KM aufnehmenden Tumoranteil bei infiltrativ wachsenden Gliomen im Vergleich zu Hirnmetastasen nachweisen. Daher ist das quantitative T1 Mapping ein potenziell interessantes und nützliches Werkzeug in der preoperativen und nicht invasiven Charakterisierung dieser Tumorentitäten. Weitere Recherchen sollten die Unterschiede zwischen T1 Werten der Pathologien ohne KM Aufnahme untersuchen und könnten unter Umständen eine gliomatöse Infiltration aufdecken.

In der Gruppenanalyse stellten wir fest, dass die longitudinale T1 Relaxationszeit im Kontrastmittel anreichernden Tumoranteil und in der

Ödemzone bei den diffus infiltrierenden Tumoren (WHO°II-IV Gliome) am höchsten war ($T1_T = 1957 \pm 407$ ms und $T1_E = 1947 \pm 423$ ms). Insbesondere waren die Werte im Durchschnitt signifikant höher als bei den umschrieben wachsenden Tumoren (Metastasen und WHO°I Gliome; $T1_T = 1635 \pm 209$ ms und $T1_E = 1450 \pm 441$ ms). Die WHO°I Gliome als einzige gutartige Gliomentität zeigten gleichzeitig die höchsten T1 Werte im Kontrastmittel anreichernden Bereich ($T1_T = 2713 \pm 777$ ms), während die Metastasen im Vergleich zu allen Gliomen deutlich niedrigere Werte aufwiesen ($T1_T = 1450 \pm 441$ ms). Ähnlich verhielten sich auch die Werte in der Ödemzone - die höchsten bei den WHO°III ($T1_E = 2144 \pm 726$ ms) Gliomen und die niedrigsten bei den Metastasen ($T1_E = 1635 \pm 209$ ms, Min. 1324 ms). Hierbei war der Unterschied zwischen Kontrastmittel aufnehmendem Tumorareal und der Ödemzone am größten bei den WHO°I Gliomen und bei den Hirnmetastasen. Aufgrund der niedrigen Patientenfallzahl (ein Patient mit Oligoastrozytom WHO°II) ließ sich desweiteren keine relevante Aussage bezüglich des Signalverhaltens von WHO°II Gliomen treffen. Die höhergradigen Gliome (21 Patienten, WHO°III und °IV Gliome) waren in unserer Kohorte primär anaplastische Astrozytomen und Glioblastome, welche keine signifikanten Unterschiede in der VOI Analyse untereinander zeigten. Die Abweichung der T1-Relaxationszeiten in der periläsionalen Zone bei Gliomen kann ein indirekter Hinweis auf die diffuse Infiltration sein. Allerdings sind höhere Patientenfallzahlen notwendig um diese Beobachtung zu validieren.

Obwohl es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gliomsubgruppen in den Kontrastmittel anreichernden VOIs gab, waren die Relaxationszeiten im Kontrastmittel aufnehmenden Bereich und in der Ödemzone in der Gruppe der WHO°I Gliome tendenziell höher. Aus unserer Sicht kann zumindest die Signalerhöhung in der FLAIR Sequenz durch die zystischen Tumoranteile bei pilozytischen Astrozytomen erklärt werden. Intrazelluläre Flüssigkeit in dieser Form oder in Form eines zytotoxischen Ödems kann nachweisbar längere Relaxationszeiten erzeugen (Bastin M.E., 2002). Interessant ist auch die Tatsache, dass zwei der WHO°I Gliome, ein pilozytisches Astrozytom und ein Gangliogliom WHO°I deutlich ausgeprägte Kontrastmittelanreicherung in

der MPRage Sequenz aufwiesen. In der Literatur wurden bereits ähnliche Manifestationen von pilozytischen Astrozytomen, mit einem KM-anreichernden Hof und zentral zystischen Anteilen (Nakano *et al.*, 2015), (Gaudino *et al.*, 2012) und von Gangliogliomen mit zystischen, zystisch prädominantem oder fokal KM aufnehmendem Tumoranteil beschrieben (Luo *et al.*, 1997).

6.2. Tumordifferenzierung anhand von T1 Relaxationszeit

Wir haben einen signifikanten Unterschied sowohl im Kontrastmittel anreichernden Tumoranteil als auch in der perifokalen Ödemzone zwischen Hirnmetastasen und höhergradigen Gliomen festgestellt. Dies ist vereinbar mit der Annahme, dass höhergradige Gliome eine ausgeprägte Blut-Hirn-Schrankenstörung und eine diffuse Gewebsinfiltration mit systemischer Reaktion in Form einer Ödemzone induzieren. Mehrere Studien belegen, dass die T₁ Werte in Tumoren signifikant höher als in der gesunden weißen Substanz ausfallen (Englund *et al.*, 1986; Just *et al.*, 1988; Kurki *et al.*, 1995). Der Unterschied zur grauen Substanz ist allerdings weniger erklärbar und es existieren gewisse Überlappungen in der Literatur (Englund *et al.*, 1986; Just *et al.*, 1988; Kurki *et al.*, 1995). Laut bisherige Studienlage ist eine Differenzierung von einzelnen intrakraniellen Tumorentitäten ausschließlich anhand der gemessenen T1 Relaxationszeiten nicht möglich (Tofts, 2003). Die histologischen Befunde weisen ebenfalls gewisse Übereinstimmungen auf. Trotzdem gibt es auch Unterschiede: Meningiome und Hypophysentumore weisen laut Literatur beispielsweise die niedrigsten T1-Werte auf, welche jedoch höher sind als in der normalen weißen Substanz (Kurki *et al.*, 1995; Naruse *et al.*, 1986). Laut einigen Studien besteht auch ein Zusammenhang zwischen T1-Werten und dem Malignitätsgrad von Gliomen. Niedriggradige Gliome besitzen längere T1-Relaxationszeiten als höhergradige Gliome (Englund *et al.*, 1986), was wir in dieser Studie ebenfalls beobachten konnten. Eine Erklärung hierfür kann die Zunahme des Nekroseanteils im Tumorzentrum im Zuge der Malignisierung von niedriggradigen Gliomen und der damit zunehmende liquide Anteil mit zusätzlichen Relaxationszentren sein.

Allerdings wurden diese früheren Arbeiten bei niedrigen Feldstärken (≤ 0.28 T) und an in vitro Proben (Englund *et al.*, 1986) bzw. am Tiermodell (Naruse *et al.*, 1986) durchgeführt. In vivo Untersuchungen am Menschen waren aufgrund der langen Messzeiten im Bereich von ≥ 7 Minuten pro Schicht ausschließlich auf einzelne Schichten beschränkt (Just *et al.*, 1988; Kurki *et al.*, 1995). Die präoperative Bildgebung zur Beurteilung der anatomischen Lage und Ausdehnung von malignen Neoplasien erfolgt mit KM-Gabe und kann durch die Darstellung einer KM-Aufnahme i.S. einer Blut-Hirn-Schrankenstörung bereits eine Indiz auf die Tumorart geben. Zur weiteren Abklärung der physiologischen Tumorcharakteristika werden immer mehr funktionelle Sequenzen mit PWI- und DWI-Aufnahmen herangezogen, die eine genaue Darstellung von infiltrierten Bereichen ermöglichen, was v.a. bei von Tumor befallenen eloquenten Arealen wichtig ist. Anhand von MR-Spektroskopie kombiniert mit PWI-Kartierung bei Gliomen kann der Versuch einer Tumorgraduierung unternommen werden. Im Rahmen der Resektionskontrolle und der weiteren Verlaufsbeobachtung ermöglicht die Kombination dieser MRT Untersuchungen die Differenzierung von Tumorprogress/-rezidiv oder Strahlennekrose (Olsen *et al.*, 2005). In vorangegangenen Studien wurden Unterschiede zwischen Hirnmetastasen und Glioblastomen sowohl anhand der ADC (*Apparent diffusion coefficient*) – Mittelwerte (Lee *et al.*, 2011) als auch der CBV (*Cerebral Blood Volume*) – Werte peritumoral und den KM-anreichernden Bereichen (Blasel *et al.*, 2010), (Young *et al.*, 2009) demonstriert. Die Ergebnisse aus Studien zur Analyse von Lipiden und Makromolekülen in der MR-Spektroskopie belegen ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen Hirnmetastasen und höhergradigen Gliomen (Opstad *et al.*, 2004). Eine Tumordifferenzierung zwischen LGG und HGG mit hoher Sensitivität (84,2 %) und Spezifität (100%) auf der Grundlage von quantitativer multiparametrischer MRT-Bildgebung ist bereits möglich (Caulo *et al.*, 2014). Eine weitere Studie bezüglich der Differenzierung von Glioblastomen und solitären Metastasen mittels quantitativer und qualitativer Analyse der MR-Bildgebung unterstützt ebenfalls diese Hypothese (Chen *et al.*, 2012). Die Analyse basiert auf der Auswertung der peritumoralen T2-Signalverlängerung, die bei Hirnmetastasen durch vasogenes Ödem entsteht (resultierend aus

Kapillarlecks und einer damit verbundenen Blut-Hirn-Schrankenstörung (Strugar *et al.*, 1994)). Bei Glioblastomen wird die Verlängerung der T2-Relaxationszeit durch diffuse Infiltration der Nervenfasern im Marklager verstärkt (Chen *et al.*, 2008). Unsere Ergebnisse zeigen ebenfalls auf, dass höhergradige Gliome und Hirnmetastasen sich bildmorphologisch anhand von T1 Parameterkarten voneinander unterscheiden, was mit der aktuellen Studienlage korreliert. In dieser Studie war die Differenzierung zwischen Metastasen und WHO°IV Gliomen anhand der T1 Maps mit Flipwinkel Messmethode möglich. Eine weitere Charakterisierung der Gliome war jedoch nicht sicher möglich.

Fraglich bleibt die Rolle der quantitativen T1-Bildgebung im postoperativen klinischen Setting beispielsweise bei Follow Up Untersuchungen. Eine Studie zum quantitativen T1- und T2-Mapping bei rezidivierenden Glioblastomen unter Bevacizumab Therapie (Lescher *et al.*, 2015) zeigte, dass quantitative MRT-Bildgebung in mehreren Fällen sensitiver ist als die konventionelle MRT Diagnostik und damit früher ein Tumorprogress unter der genannten Therapie detektiert werden kann. Durch die Subtraktion der T1-Kartierung mit KM-Anreicherung von den Parameterkarten vor KM-Gabe ist laut Autoren eine diskrete Blut-Hirn-Schrankenstörung im Zuge der Rezidiventstehung zu beobachten, die in der konventionellen MR-Bildgebung nicht zu erkennen ist. Zudem wird auch ein Fall erwähnt, bei dem keine T1-Relaxationszeitverzögerung im Tumorrezidiv feststellbar ist, jedoch eine Erhöhung des T2-Relaxationszeitwerts vor der eigentlichen Darstellung des Rezidivs in der konventionellen Bildgebung. Diese Beobachtung wirft die Frage auf welchen Stellenwert eine Kombination aus quantitativer T1- und T2-Bildgebung in der Primärdiagnostik und in der Verlaufsbeobachtung zur Tumordifferenzierung und Tumorrezidivausschluss spielen kann. Weiterer interessanter Aspekt ist ob und welche Rolle verschiedene Therapiemodalitäten wie Chemotherapie und Bestrahlung auf die Darstellung von Gliomen in der quantitativen T1 und T2 Bildgebung spielen.

6.3. Limitationen

Das Patientenkollektiv in unserer Studie war begrenzt (36 Patienten). Ein Drittel der Patienten hatten Hirnmetastasen, die restlichen zwei Drittel hatten Gliome. Es wurde lediglich ein Patient mit einem WHO°II Gliom in dieser Studie eingeschlossen. Niedriggradige Gliome erzeugen laut Studienlage höhere T1 Relaxationszeiten, was wir ebenfalls bei den WHO°I Gliomen feststellten. Es gilt diese Beobachtung in größeren Fallserien im Rahmen von anderen Studien zu überprüfen. Ein Bias durch die niedrige Anzahl an LGG ist somit nicht ausgeschlossen. Eine sichere Differenzierung von Gliomen basierend auf der quantitativen Analyse der T1 Relaxationszeit bzw. eine genaue Angabe bezüglich der Tumordinfiltration des umliegenden Gewebes blieb nach unseren Erkenntnissen mit dieser Methode nicht praktikabel. Wir konnten auch keine signifikanten Alterationen aufgrund von vorangegangenen neo-/adjuvanten Behandlungen ermitteln. Interessant wäre jedoch die Kombination aus quantitativer MRT-Bildgebung und FET-PET Diagnostik sowie die Korrelation mit molekulargenetischen Markern. Eine additive funktionelle Bildgebung könnte eine präzisere Angabe zur Tumorart, Graduierung und Tumorbiologie ermöglichen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die quantitative T1 Bildgebung auf der Grundlage von Flipwinkel-Messung (Preibisch *et al.*, 2009) ist eine akurate Methode zur Differenzierung zwischen der grauen (1652 ± 80 ms) und weißen (1104 ± 100 ms) Hirnsubstanz sowie dem KM-anreicherndem Tumoranteil (1810 ± 533 ms) und der umgebenden Ödemzone (1825 ± 339 ms). Wir stellten einen signifikanten Unterschied zwischen den zirkumskript wachsenden ($T1_T = 1957 \pm 407$ ms and $T1_E = 1947 \pm 423$ ms) and den diffus infiltrierenden Tumoren ($T1_T = 1635 \pm 209$ ms and $T1_E = 1450 \pm 441$ ms) ($p < 0,05$) fest. Diese Beobachtung stützt unsere Arbeitshypothese, dass höhergradige Gliome durch eine diffuse Gewebsinfiltration entlang von myelinisierten Nervenfasern charakterisiert sind, während Metastasen und WHO°I Gliome ein kompaktes, umschrieben verdrängendes Wachstum aufweisen. Wir konnten mit der quantitative longitudinalen T1 Relaxationszeitmessung keine zuverlässige Unterscheidung zwischen niedrig- und höhergradigen Gliomen erzielen. Diesbezüglich sind weitere Studien mit höheren Patientenfallzahlen notwendig. Eine systematische klinische Anwendung der Methode in Kombination mit funktioneller Bildgebung wie PWI, DWI oder MR-Spektroskopie sowie FET-PET Bildgebung in der Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle kann ferner von Interesse sein.

VIII. ABSTRACT

Eingereicht 11/2014 auf der DGNC Tagung, Posterpräsentation 06/2015

Introduction:

The concrete challenge in the surgical resection of malignant primary brain tumors is their biological characteristics. Compared to metastatical tumors gliomas infiltrate diffusely brain parenchyma extending over the macroscopical borders. We sought to differentiate and categorize the tumor entity and structural compounds as edema and necrotic tissue in patients with gliomas and cerebral metastases through measuring the quantitative t1 relaxation times.

Objectives:

45 Patients with primary brain tumors underwent MR imaging for quantification of the t1 relaxation time of enhancing tumor tissue (t_{1T}), of surrounding pathology (t_{1E} – e.g. edema, non enhancing tumor or infiltration zone) and of normal appearing grey (t_{1GM}) and white matter (t_{1WM}). According to neuropathology, patients were subdivided into the subgroups metastasis (Met), glioma I°-III° (G1-G3), glioblastoma (G4) comparatively circumscribed tumors (TC) , diffusely infiltrating tumors (TI) as well as metastases (Met). The group TC contains Met and G1, TI contains G2-4.

Material and methods:

The variable flip angle approach, used for t1 mapping in this study, is based on the fact that the steady-state signal of a spoiled fast low angle shot (FLASH) sequence depends on the flip angle (α) and the repetition time (TR). MRI examinations were performed on a 3T whole body scanner (MAGNETOM® Verio; Siemens Healthcare). t1 mapping was realized by means of a 3D FLASH-EPI Hybrid sequence where two echoes were acquired after each excitation under opposite readout gradient polarity. Flip angles of $\alpha_1/\alpha_2 = 4.1^\circ/23.6^\circ$, an RF increment of $\Delta\Phi = 50^\circ$ and

nonselective excitation pulses were used. TE/TR 6.7 / 15.2 ms, matrix size 256 x 224 x160 mm, isotropic resolution of 1mm³, total scan duration was 9 min 15 sec. B1 mapping performed based on an interleaved acquisition of two spoiled FLASH images with identical flip angle ($\alpha = 60^\circ$, $\Delta\Phi = 36.2^\circ$) but different TRs (TR1/TR2 = 30 ms/ 100 ms), taking additional 4 min 15 sec. Finally FLAIR and 3D MPRage sequences completed the study protocol.

Standard deviation and mean of the T1 relaxation time for each tumor group and each Volume of interest (VOI) was calculated and expressed in absolute and ratio values relative to normal appearing white matter. Using the nonparametric kruskal-wallis-test all tumor groups were tested for significant differences. Additionally we applied the nonparametric mann-whitney-test to check for significant differences between high grade gliomas and Met as well as between TC and TI.

Results:

t_{1E} (edema) and t_{1T} (contrast enhanced tumor) were significantly longer in infiltrative tumors (TI) than in metastases (Met) ($p < 0,05$). G1 glioma revealed the longest t_{1T} (mean 2713 ± 777 ms, max. 3262 ms). The lowest values were found in Met (mean 1450 ± 441 , min. 692 ms). Again the shortest edema values t_{1E} occurred in Met (mean 1635 ± 209 ms, mi. 1324 ms). t_{1WM} (white matter) and t_{1GM} (grey matter) displayed quite stable values among the groups without significant differences.

Conclusions:

The t1 mapping is an accurate method for differentiating between normal white (1104 ± 100 ms) and grey (1652 ± 80 ms) matter and tumor tissue with contrast enhancement (1810 ± 533 ms) or tumor edema (1825 ± 339 ms). There is a significant difference between the circumscribed tumors ($T_{1T} = 1957 \pm 407$ ms and $T_{1E} = 1947 \pm 423$ ms) and the diffusely infiltrating tumors ($T_{1T} = 1635 \pm 209$ ms and $T_{1E} = 1450 \pm 441$ ms) ($p < 0,05$). However it is not possible to grade gliomas and it is necessary to investigate the differences in the infiltrated tissue between high grade and low grade gliomas on more patients.

IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- ABB. 1 RECHTS FRONTALES GLIOBLASTOM IN DER T1-WICHTUNG, MPRAGE-SEQUENZ MIT KONTRASTMITTEL ANREICHERUNG (*LINKS*) UND AUSGEDEHNTEM HYPERINTENSEM ÖDEM IN DER T2-WICHTUNG, FLAIR-SEQUENZ (*RECHTS*) . 10
- ABB. 2 RECHTS INSULÄRE METASTASE EINES NICHT-KLEINZELLIGEN BRONCHIALKARZINOMS (*NSCLC*) IN DER T1-WICHTUNG, MPRAGE-SEQUENZ MIT KONTRASTMITTEL ANREICHERUNG (*LINKS*) UND MIT HYPERINTENSEM UMGEBUNGSÖDEM IN DER T2-WICHTUNG, FLAIR-SEQUENZ (*RECHTS*)..... 12
- ABB. 3 KAPLAN-MEIER KURVE DES GESAMTÜBERLEBENS BEI PATIENTEN MIT (**ROT**) UNMETHYLIERTEM MGMT-PROMOTOREN UND RADIOTHERAPIE; (**DUNKELBLAU**) UNMETHYLIERTEM PROMOTOR UND BESTRAHLUNG UND TEMOZOLOMID; (**HELLBLAU**) METHYLIERTEM PROMOTOR UND BESTRAHLUNG; (**ORANGE**) METHYLIERTEM PROMOTOR, BESTRAHLUNG UND TEMOZOLOMID; DIE HÖCHSTE ÜBERLEBENSRATE IST BEI PATIENTEN MIT METHYLIERTER MGMT-PROMOTORREGION UND BESTRAHLUNG MIT SIMULTANER TEMOZOLOMIDGABE 16
- ABB. 4 PRÄZSSION DES KERNSPINS UM DIE Z-ACHSE IN EINEM MAGNETFELD MIT DER FELDSTÄRKE B_0 21
- ABB. 5 DER BEI DER KIPPUNG DER NETTOMAGNETISIERUNG M_0 IN DIE XY-EBENE ENTSTEHENDE FLIPWINKEL α HÄNGT VON DER MAGNETFELDSTÄRKE B_1 UND DER DAUER DES RF-IMPULSES AB. 22
- ABB. 6 DIE LÄNGSMAGNETISIERUNG M_0 WIRD AUS DER Z-ACHSE AUSGELENKT UND ROTIERT AUF EINER SPIRALFÖRMIGEN BAHN IN DIE XY-EBENE, WO SIE UM DAS MAGNETFELD B_1 PRÄZEDIERT..... 23
- ABB. 7 DIE SPIN-GITTER-RELAXATIONSZEIT T_1 BESCHREIBT DIE EXPONENTIELLE

ERHOLUNG VON M_z IN DEN GLEICHGEWICHTSZUSTAND M_0	25
ABB. 8 INVERSION RECOVERY MIT LANGEN INVERSIONSZEITEN (TIME OF INVERSION= T_I , DELAY), SIGNALAKQUISITION (=ACQ) NACH EINEM 90° IMPULS BEI VERSCHIEDENEN T_1 WERTEN; AUS DER FORMELDARSTELLUNG FÜR DIE SIGNALERZEUGUNG $S(t)$ ERGIBT SICH DIE T_1 RELAXATIONSZEIT.	26
ABB. 9 PRINZIP DER MESSUNG VON T_1 RELAXATIONSZEITEN DURCH SIGNALSÄTTIGUNG: JE NACH FLIPWINKEL UND REPETITIONSZEIT T_R VARIERT DAS GLEICHGEWICHTSSIGNAL.	28
ABB. 10 SELEKTIERUNG VON VOIS IN T_1 MAP, MPR MIT KM UND FLAIR SEQUENZEN MITHILFE DES THRESHOLD TOOLS IN VINCI (<i>ROT MARKIERT</i> - KM-ANREICHERUNG, <i>GRÜN MARKIERT</i> - HYPERINTENSE ÖDEMZONE); LOKALIZER ZEIGT EIN RECHTS TEMPOROPOLAR GELEGENES GLIOM.....	33
ABB. 11 SELEKTIERUNG VON VOIS DER WEIßEN (WM, <i>GELB</i>) UND GRAUEN (GM, <i>BLAU</i>) SUBSTANZ ANHAND VON ZUVOR SEGMENTIERTEN KARTEN IN VINCI; LOKALIZER ZEIGT AUF EIN TEMPOROPOLAR GELEGENES GLIOM (ALLE PATHOLOGIEEN WURDEN MÖGLICHST VOLLSTÄNDIG AUS DER MASKE SUBTRAHIERT)	34
ABB. 12 BOXPLOTDIAGRAMM DER T_1 RELAXATIONSZEITEN IM KM-ANREICHERNDEN TUMORAREAL (T_{1T}) AUFGELISTET NACH TUMORENTITÄTEN	39
ABB. 13 BOXPLOTDIAGRAMM DER T_1 RELAXATIONSZEITEN IN DER ÖDEMZONE (T_{1E}) AUFGELISTET NACH TUMORENTITÄTEN	41

X. TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1 ÜBERBLICK ÜBER DIE GLIOM KLASSIFIKATION.....	14
TABELLE 2 QUANTITATIVE T1 RELAXATIONSZEITEN FÜR ALLE VOIS IN ALLEN TUMORGRUPPEN	37
TABELLE 3 QUANTITATIVE T1 RELAXATIONSZEITEN FÜR DIFFUS INFILTRATIV UND UMSCHRIEBEN WACHSENDE TUMORE	38

XI. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Claus Zimmer danke ich ganz herzlich für die Unterstützung der Arbeit in der Abteilung für Neuroradiologie der Technischen Universität München.

Ganz besonders danke ich Frau Dr. Christine Preibisch für die Erstellung des Dissertationsthemas, die Schulung in den Grundlagen der MR-Technik und die großartige Unterstützung und Betreuung.

Ein großes Dankeschön an Frau PD Dr. med. Annette Förschler (Schlosspark-Klinik Charlottenburg) für die freundliche Anleitung, für die zahlreichen Verbesserungsvorschläge und die kontinuierliche Betreuung aus der Ferne.

Prof. Dr. Florian Ringel aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie in Mainz und Ltd. OA PD Dr. Jens Gempt aus der Klinik für Neurochirurgie am Klinikum rechts der Isar danke ich sehr für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und die professionelle Unterstützung.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich herzlichst für die bedingungslose Unterstützung und für Ihr Verständnis während der Erstellung dieser Arbeit.

XII. LITERATURVERZEICHNIS

Ahmed, R., Oborski, M. J., Hwang, M., Lieberman, F. S., Mountz, J. M. (2014). Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res*, 6, pp. 149-170. doi:10.2147/CMAR.S54726

Alexiou, G. A., Tsiouris, S., Kyritsis, A. P., Argyropoulou, M. I., Voulgaris, S., Fotopoulos, A. D. (2010). Assessment of glioma proliferation using imaging modalities. *J Clin Neurosci*, 17(10), pp. 1233-1238. doi:10.1016/j.jocn.2010.03.021

Bain, A. D., Kumar Anand, C., Nie, Z. (2011). Exact solution of the CPMG pulse sequence with phase variation down the echo train: application to R(2) measurements. *J Magn Reson*, 209(2), pp. 183-194. doi:10.1016/j.jmr.2011.01.009

Barnholtz-Sloan, J. S., Yu, C., Sloan, A. E., Vengoechea, J., Wang, M., Dignam, J. J., Vogelbaum, M. A., Sperduto, P. W., Mehta, M. P., Machtay, M., Kattan, M. W. (2012). A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro Oncol*, 14(7), pp. 910-918. doi:10.1093/neuonc/nos087

Bastin M.E., S. S., Whittle I.R., Wardlaw J.M. (2002). Measurements of water diffusion and T1 values in peritumoural oedematous brain. *Brain Imaging*, 13(10), pp. 1335-1340.

Berlit, P., Grams, A. (2010). *Bildgebende Diagnostik in Neurologie und Neurochirurgie*. Georg Thieme Verlag. Retrieved from <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-26622>

Blasel, S., Jurcoane, A., Franz, K., Morawe, G., Pellikan, S., Hattingen, E.

(2010). Elevated peritumoural rCBV values as a mean to differentiate metastases from high-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 152(11), pp. 1893-1899. doi:10.1007/s00701-010-0774-7

Buckner, J. C., Brown, P. D., O'Neill, B. P., Meyer, F. B., Wetmore, C. J., Uhm, J. H. (2007). Central nervous system tumors. *Mayo Clin Proc*, 82(10), pp. 1271-1286. doi:10.4065/82.10.1271

Buthiau, D., Rixe, O., Spano, J. P., Nizri, D., Delgado, M., Gutierrez, M., Bloch, J., Bloch, P., Rocher, M. A., Khayat, D. (2003). New imaging techniques in oncology. *EJC Supplements*, 1(No. 2), pp. 28-42. doi:10.1016/S1359-6349(03)00012-0

Caulo, M., Panara, V., Tortora, D., Mattei, P. A., Briganti, C., Pravata, E., Salice, S., Cotroneo, A. R., Tartaro, A. (2014). Data-driven grading of brain gliomas: a multiparametric MR imaging study. *Radiology*, 272(2), pp. 494-503. doi:10.1148/radiol.14132040

Chen, X. Z., Jiang, T., Li, S. W., Ai, L., Dai, J. P. (2008). Dynamic radiological change of gliomas located in the paralimbic system and its clinical significance. *Chin Med J (Engl)*, 121(8), pp. 713-715. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18701024>

Chen, X. Z., Yin, X. M., Ai, L., Chen, Q., Li, S. W., Dai, J. P. (2012). Differentiation between brain glioblastoma multiforme and solitary metastasis: qualitative and quantitative analysis based on routine MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(10), pp. 1907-1912. doi:10.3174/ajnr.A3106

Delattre, J. Y., Krol, G., Thaler, H. T., Posner, J. B. (1988). Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*, 45(7), pp. 741-744. doi:10.1001/archneur.1988.00520310047016

Deoni, S. C., Rutt, B. K., Peters, T. M. (2003). Rapid combined T1 and T2

mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. *Magn Reson Med*, 49(3), pp. 515-526. doi:10.1002/mrm.10407

Englund, E., Brun, A., Larsson, E. M., Gyorffy-Wagner, Z., Persson, B. (1986). Tumours of the central nervous system. Proton magnetic resonance relaxation times T1 and T2 and histopathologic correlates. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 27(6), pp. 653-659. doi:10.1177/028418518602700606

Fan, G., Wu, Z., Pan, S., Guo, Q. (2003). Quantitative study of MR T1 and T2 relaxation times and 1HMRS in gray matter of normal adult brain. *Chin Med J (Engl)*, 116(3), pp. 400-404. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781046>

Förschler, A. (2009). *Untersuchung zum Einfluss von Hirntumoren auf die BOLD-basierte funktionelle Magnetresonanztomographie mittels einer neuen quantitativen Auswertungsmethode*. Retrieved from <https://mediatum.ub.tum.de/doc/829219/829219.pdf>

Gaudino, S., Quaglio, F., Schiarelli, C., Martucci, M., Tartaglione, T., Gualano, M. R., Di Lella, G. M., Colosimo, C. (2012). Spontaneous modifications of contrast enhancement in childhood non-cerebellar pilocytic astrocytomas. *Neuroradiology*, 54(9), pp. 989-995. doi:10.1007/s00234-012-1010-3

Gelman, N., Gorell, J. M., Barker, P. B., Savage, R. M., Spickler, E. M., Windham, J. P., Knight, R. A. (1999). MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content. *Radiology*, 210(3), pp. 759-767. doi:10.1148/radiology.210.3.r99fe41759

Haase, A., Frahm, J., Matthaei, D., Hanicke, W., Merboldt, K. D. (2011). FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. 1986. *J Magn Reson*, 213(2), pp. 533-541. doi:10.1016/j.jmr.2011.09.021

Hart, M. G., Grant, R., Walker, M., Dickinson, H. (2005). Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*(1). doi:10.1002/14651858.CD003292.pub2

Hollis, D. P., Saryan, L. A., Eggleston, J. C., Morris, H. P. (1975). Nuclear magnetic resonance studies of cancer. VI. Relationship among spin-lattice relaxation times, growth rate, and water content of Morris hepatomas. *J Natl Cancer Inst*, 54(6), pp. 1469-1472. doi:10.1093/jnci/54.6.1469

Jakola, A. S., Unsgard, G., Myrnel, K. S., Kloster, R., Torp, S. H., Lindal, S., Solheim, O. (2012). Low grade gliomas in eloquent locations - implications for surgical strategy, survival and long term quality of life. *PLoS ONE*, 7(12), p. e51450. doi:10.1371/journal.pone.0051450

Jurcoane, A., Wagner, M., Schmidt, C., Mayer, C., Gracien, R. M., Hirschmann, M., Deichmann, R., Volz, S., Ziemann, U., Hattingen, E. (2013). Within-lesion differences in quantitative MRI parameters predict contrast enhancement in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*, 38(6), pp. 1454-1461. doi:10.1002/jmri.24107

Just, M., Thelen, M. (1988). Tissue characterization with T1, T2, and proton density values: results in 160 patients with brain tumors. *Radiology*, 169(3), pp. 779-785. doi:10.1148/radiology.169.3.3187000

Kreth, F. W., Berlis, A., Spiropoulou, V., Faist, M., Scheremet, R., Rossner, R., Volk, B., Ostertag, C. B. (1999). The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer*, 86(10), pp. 2117-2123. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570440>

Kumar, R., Delshad, S., Macey, P. M., Woo, M. A., Harper, R. M. (2011). Development of T2-relaxation values in regional brain sites during adolescence. *Magn Reson Imaging*, 29(2), pp. 185-193.

doi:10.1016/j.mri.2010.08.006

Kurki, T., Komu, M. (1995). Spin-lattice relaxation and magnetization transfer in intracranial tumors in vivo: effects of Gd-DTPA on relaxation parameters. *Magn Reson Imaging*, 13(3), pp. 379-385. doi:10.1016/0730-725x(94)00126-n

Kurki, T., Lundbom, N., Komu, M., Kormano, M. (1996). Tissue characterization of intracranial tumors by magnetization transfer and spin-lattice relaxation parameters in vivo. *J Magn Reson Imaging*, 6(4), pp. 573-579. doi:10.1002/jmri.1880060403

Lacroix, M., Abi-Said, D., Fourney, D. R., Gokaslan, Z. L., Shi, W., DeMonte, F., Lang, F. F., McCutcheon, I. E., Hassenbusch, S. J., Holland, E., Hess, K., Michael, C., Miller, D., Sawaya, R. (2001). A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*, 95(2), pp. 190-198. doi:10.3171/jns.2001.95.2.0190

Lee, E. J., terBrugge, K., Mikulis, D., Choi, D. S., Bae, J. M., Lee, S. K., Moon, S. Y. (2011). Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 196(1), pp. 71-76. doi:10.2214/AJR.10.4752

Lescher, S., Jurcoane, A., Veit, A., Bahr, O., Deichmann, R., Hattingen, E. (2015). Quantitative T1 and T2 mapping in recurrent glioblastomas under bevacizumab: earlier detection of tumor progression compared to conventional MRI. *Neuroradiology*, 57(1), pp. 11-20. doi:10.1007/s00234-014-1445-9

Luo, C. B., Teng, M. M., Chen, S. S., Lirng, J. F., Guo, W. Y., Lan, G. Y., Chang, T. (1997). Intracranial ganglioglioma: CT and MRI findings. *Kaohsiung J Med Sci*, 13(8), pp. 467-474. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9311197>

Lyons, M. K.,Vora, S. A. (2007). Brain tumors: current issues in diagnosis and management. *Semin Neurol*, 27(4), pp. 312-324. doi:10.1055/s-2007-985333

Majumdar, S.,Gore, J. C. (1987). Effects of selective pulses on the measurement of T2 and apparent diffusion in multiecho MRI. *Magn Reson Med*, 4(2), pp. 120-128. doi:10.1002/mrm.1910040204

Majumdar, S., Orphanoudakis, S. C., Gmitro, A., O'Donnell, M.,Gore, J. C. (1986). Errors in the measurements of T2 using multiple-echo MRI techniques. II. Effects of static field inhomogeneity. *Magn Reson Med*, 3(4), pp. 562-574. doi:10.1002/mrm.1910030410

Mansfield, P. (1984). Real-time echo-planar imaging by NMR. *Br Med Bull*, 40(2), pp. 187-190. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a071970

McRobbie, D. W., Moore, E. A., Graves, M. J.,Prince, M. R. (2006). *MRI From Picture to Proton* (Second ed.): Cambridge University Press. doi:<https://doi.org/10.1017/CBO9780511545405>

Mehta, M. P., Paleologos, N. A., Mikkelsen, T., Robinson, P. D., Ammirati, M., Andrews, D. W., Asher, A. L., Burri, S. H., Cobbs, C. S., Gaspar, L. E., Kondziolka, D., Linskey, M. E., Loeffler, J. S., McDermott, M., Olson, J. J., Patchell, R. A., Ryken, T. C.,Kalkanis, S. N. (2010). The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 96(1), pp. 71-83. doi:10.1007/s11060-009-0062-7

Nakano, Y., Yamamoto, J., Takahashi, M., Soejima, Y., Akiba, D., Kitagawa, T., Ueta, K., Miyaoka, R., Umemura, T.,Nishizawa, S. (2015). Pilocytic astrocytoma presenting with atypical features on magnetic resonance imaging. *J Neuroradiol*, 42(5), pp. 278-282.

doi:10.1016/j.neurad.2014.09.001

Naruse, S., Horikawa, Y., Tanaka, C., Hirakawa, K., Nishikawa, H., Yoshizaki, K. (1986). Significance of proton relaxation time measurement in brain edema, cerebral infarction and brain tumors. *Magn Reson Imaging*, 4(4), pp. 293-304. doi:10.1016/0730-725x(86)91039-8

Olsen, K. I., Schroeder, P., Corby, R., Vucic, I., Bardo, D. M. (2005). Advanced magnetic resonance imaging techniques to evaluate CNS glioma. *Expert Rev Neurother*, 5(6 Suppl), pp. S3-11. doi:10.1586/14737175.5.6.S3

Opstad, K. S., Murphy, M. M., Wilkins, P. R., Bell, B. A., Griffiths, J. R., Howe, F. A. (2004). Differentiation of metastases from high-grade gliomas using short echo time 1H spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*, 20(2), pp. 187-192. doi:10.1002/jmri.20093

Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J., Markesbery, W. R., Macdonald, J. S., Young, B. (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 322(8), pp. 494-500. doi:10.1056/NEJM199002223220802

Pell, G. S., Briellmann, R. S., Waites, A. B., Abbott, D. F., Lewis, D. P., Jackson, G. D. (2006). Optimized clinical T2 relaxometry with a standard CPMG sequence. *J Magn Reson Imaging*, 23(2), pp. 248-252. doi:10.1002/jmri.20490

Preibisch, C., Deichmann, R. (2009). T1 mapping using spoiled FLASH-EPI hybrid sequences and varying flip angles. *Magn Reson Med*, 62(1), pp. 240-246. doi:10.1002/mrm.21969

Rades, D., Kieckebusch, S., Haatanen, T., Lohynska, R., Dunst, J., Schild, S. E. (2008). Surgical resection followed by whole brain radiotherapy

versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(5), pp. 1319-1324. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.009

Saito, N., Sakai, O., Ozonoff, A., Jara, H. (2009). Relaxo-volumetric multispectral quantitative magnetic resonance imaging of the brain over the human lifespan: global and regional aging patterns. *Magn Reson Imaging*, 27(7), pp. 895-906. doi:10.1016/j.mri.2009.05.006

Simpson, J. R., Horton, J., Scott, C., Curran, W. J., Rubin, P., Fischbach, J., Isaacson, S., Rotman, M., Asbell, S. O., Nelson, J. S., Weinstein, A. S., Nelson, D. F. (1993). Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26(2), pp. 239-244. doi:10.1016/0360-3016(93)90203-8

Siu, T. L., Jeffree, R. L., Fuller, J. W. (2011). Current strategies in the surgical management of cerebral metastases: an evidence-based review. *J Clin Neurosci*, 18(11), pp. 1429-1434. doi:10.1016/j.jocn.2011.04.002

Steen, R. G., Koury, B. S. M., Granja, C. I., Xiong, X., Wu, S., Glass, J. O., Mulhern, R. K., Kun, L. E., Merchant, T. E. (2001). Effect of ionizing radiation on the human brain: white matter and gray matter T1 in pediatric brain tumor patients treated with conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49(1), pp. 79-91. doi:10.1016/s0360-3016(00)01351-1

Stewart, L. A. (2002). Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*, 359(9311), pp. 1011-1018. doi:10.1016/s0140-6736(02)08091-1

Stokes, T. B., Niranjana, A., Kano, H., Choi, P. A., Kondziolka, D., Dade Lunsford, L., Monaco, E. A., 3rd. (2015). White matter changes in breast

cancer brain metastases patients who undergo radiosurgery alone compared to whole brain radiation therapy plus radiosurgery. *J Neurooncol*, 121(3), pp. 583-590. doi:10.1007/s11060-014-1670-4

Strugar, J., Rothbart, D., Harrington, W., Criscuolo, G. R. (1994). Vascular permeability factor in brain metastases: correlation with vasogenic brain edema and tumor angiogenesis. *J Neurosurg*, 81(4), pp. 560-566. doi:10.3171/jns.1994.81.4.0560

Stummer, W., Reulen, H. J., Meinel, T., Pichlmeier, U., Schumacher, W., Tonn, J. C., Rohde, V., Opperl, F., Turowski, B., Woiciechowsky, C., Franz, K., Pietsch, T., Group, A. L.-G. S. (2008). Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62(3), pp. 564-576; discussion 564-576. doi:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17

Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Brain, T., Radiotherapy, G., National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10), pp. 987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330

Tofts, P. (2003). *Quantitative MRI of the Brain - Measuring changes caused by disease*: Wiley. doi:10.1002/0470869526

Tonn, J. C., Westphal, M., Rutka, J. T. (2010). *Oncology of CNS Tumors*.

Weber, M. A., Giesel, F. L., Stieltjes, B. (2008). MRI for identification of progression in brain tumors: from morphology to function. *Expert Rev Neurother*, 8(10), pp. 1507-1525. doi:10.1586/14737175.8.10.1507

Weller, M. (2014). *AWMF S2k Leitlinie 030/060 - Hirnmetastasen und Meningiosis neoplastica* Hirnmetastasen und Meningiosis neoplastica, (Hirntumoren). AWMF Online. Retrieved from AWMF Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-060I_S2k_Hirnmetastasen_Meningeosis_neoplastica_2015-06-abgelaufen.pdf

Weller, M. (2014). *AWMF S2k-Leitlinie 030/099: Gliome*. Gliome. AWMF online. Retrieved from AWMF online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-099I_S2k_Gliome_2015-06-abgelaufen.pdf

Yarnykh, V. L. (2007). Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: a method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field. *Magn Reson Med*, 57(1), pp. 192-200. doi:10.1002/mrm.21120

Young, G. S., Setayesh, K. (2009). Spin-echo echo-planar perfusion MR imaging in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: distinguishing solitary metastases from primary glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(3), pp. 575-577. doi:10.3174/ajnr.A1239