

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK

Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

MAGNETRESONANZTOMOGRAPHISCH GESTÜTZTE

SUBTYPISIERUNG VON GLIOBLASTOMEN

UND KORRELATION MIT DEM MGMT-STATUS

UND DEM GESAMTÜBERLEBEN

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

*Benjamin Froitzheim*

2021



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK

Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

MAGNETRESONANZTOMOGRAPHISCH GESTÜTZTE

SUBTYPISIERUNG VON GLIOBLASTOMEN

UND KORRELATION MIT DEM MGMT-STATUS

UND DEM GESAMTÜBERLEBEN

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

*Benjamin Froitzheim*

2021

Dekan:	Prof. Dr. med. Dirk Hellwig
1. Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Christina Wendl
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Martin Proescholdt
Tag der mündlichen Prüfung:	04. August 2021

## Abkürzungsverzeichnis

$\Delta$	Delta, steht für eine Differenz
°C	Grad Celsius, Temperatureinheit
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AG	Aktiengesellschaft
AIAN	American Indian/Alaskan Native
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
API	Asian Pacific Islanders
BEVR	Bounding ellipsoid volume ratio
CT	Computertomographie
DCO-Fälle	Death Certificate Only: Nur über die Todesbescheinigung registrierte Erkrankungsfälle
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DWI	Diffusion-weighted imaging (diffusionsgewichtete MRT Sequenz)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Endothelial-Growth-Factor-Rezeptor
EoR	Extend of Resection (Resektionsausmaß)
EphA3	Ephrinrezeptor A3
FET	O-(2[18-F]-Fluorethyl)-L-Tyrosin
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GBM	Glioblastoma multiforme
Gd-DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin ist ein gadoliniumbasiertes MRT-Kontrastmittel, das sich aus Gadolinium-Ionen und Diethylentriaminpentaessigsäure aufbaut / Gadolinium+Diethylentriaminpentaessigsäure = Gadopentetat-Dimeglumin
HF	Hochfrequenz
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICD-10	International Classification of Diseases 10th revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IgG1k	Immunglobulin G 1 kappa
K	Kelvin, Temperatureinheit
kHz	Kilohertz, 1 kHz = 1.000 Hz = 1.000 Vorgänge pro Sekunde
KI	Karnofsky-Index (=KPS)
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Status (=KI)
MGMT	O <sup>6</sup> -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MHz	Megahertz, 1 MHz = 1.000.000 Hz = 1.000.000 Vorgänge pro Sekunde
MIB-1	Molecular Immunology Borstel
MRS	Magnetresonanzspektroskopie

MRT	Magnetresonanztomograph(ie)
MTIC	3-Methyl-(traizen-1-yl)-imidazol-4-carboxamid
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PACS	Picture Archiving and Communication System (Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem)
Patienten	Im Interesse der Lesbarkeit haben wir auf geschlechterbezogene Formulierungen verzichtet. Selbstverständlich sind immer Frauen und Männer gemeint, auch wenn explizit nur eines der Geschlechter angesprochen wird
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PWI	Perfusion-weighted imaging (perfusionsgewichtete MRT Sequenz)
rCBV	Relatives cerebrales Blutvolumen
rCBV <sub>max</sub>	Maximales relatives cerebrales Blutvolumen
RIS	Radiologieinformationssystem
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung: Börsendotierter Softwarekonzern SAP Deutschland SE & Co. KG
SF	Sodium salt of fluorescein = Natriumsalz des Fluoresceins
T	Tesla, Einheit der Stärke eines Magnetfeldes
T2 TSE	T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo Sequenz
TTF	Time to treatment failure
TTFields	Tumor Treating Fields (Tumortheraiefelder)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor A
VEGFR-1	Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptor 1
Vol. prä-OP	Präoperatives Tumolvolumen
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Das Glioblastom.....	1
1.1.1	Grundlagen .....	1
1.1.2	Epidemiologie .....	2
1.1.3	Symptome.....	4
1.1.4	Therapie und Prognose .....	5
1.1.4.1	Prognose .....	5
1.1.4.2	Grundlagen der Therapie von Glioblastomen .....	5
1.1.4.3	Radiochemotherapie.....	6
1.1.4.4	Operative Therapie .....	7
1.1.4.5	Antiödematöse Therapie.....	9
1.1.4.6	Suche nach neuen Therapieoptionen .....	9
1.1.5	Das Glioblastom in der Bildgebung.....	11
1.2	Prognostische Faktoren .....	13
1.2.1	Der Karnofsky-Index .....	13
1.2.2	MGMT.....	15
1.3	MRT .....	18
1.3.1	Bedeutung .....	18
1.3.2	Technik .....	19
1.3.2.1	Grundlagen .....	19
1.3.2.2	Die Rolle des Wasserstoffprotons.....	20
1.3.2.3	Ausrichtung der Protonen .....	20
1.3.2.4	HF Impuls und Resonanz .....	21
1.3.3	Limitationen .....	24
1.4	Fragestellung und Zielsetzung .....	25

2	Methoden und Materialien.....	27
2.1	Datenakquise .....	27
2.2	Erstellen der Datenbank.....	30
2.3	Geräte .....	31
2.4	Auswertung .....	32
2.5	Statistische Auswertung.....	37
3	Ergebnisse .....	38
3.1	Patienten.....	38
3.2	Bekannte prognostische Faktoren .....	40
3.3	MGMT und Gesamtüberleben.....	41
3.4	Tumormakrovaskularisierung und Gesamtüberleben.....	42
3.5	Muster der Kontrastmittelanreicherung und Auswirkung auf das Gesamtüberleben .....	43
3.6	Kontrastmittelanreicherung und Auswirkung auf andere Faktoren.....	47
4	Diskussion.....	49
4.1	Hintergrund der Arbeit.....	49
4.2	Kontrastmittelverhalten von Tumoren im MRT .....	52
4.2.1	KM-Anreicherung: Bedeutung und Entstehung.....	52
4.2.2	Ursache für die Entstehung der unterschiedlichen Anreicherungsmuster	53
4.3	Kontrastmittel-Muster und Korrelation mit der Molekularpathologie.....	54
4.3.1	Bedeutung der MGMT-Promotermethylierung .....	54
4.3.2	IDH.....	58
4.4	Kontrastmittelmuster und Korrelation mit dem Überleben.....	60
4.5	Ausblick.....	64
4.6	Limitationen der Studie .....	70
5	Zusammenfassung.....	71
6	Anhang.....	72



6.1	Literaturverzeichnis .....	72
6.2	Abbildungsverzeichnis .....	84
6.3	Tabellenverzeichnis .....	86

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Glioblastom

### 1.1.1 Grundlagen

Der Ursprung eines aus Gliazellen entstandenen Tumors wurde 1863 von Dr. R. Virchow mit Hilfe von mikroskopischen und makroskopischen Methoden zum ersten Mal festgestellt und entsprechend als Gliom bezeichnet. Der 1926 von den US-amerikanischen Neurochirurgen P. Bailey und H. Cushing geprägte Begriff des *Glioblastoma multiforme* beschreibt einen in seinem Erscheinungsbild variablen primären Hirntumor. Bei primären Hirntumoren handelt es sich um Neoplasien, die aus Zellen des Gehirns, bzw. im Falle des Meningeoms der Meningen, entstehen. Sie sind damit von sekundären Hirntumoren, den Metastasen, abzugrenzen. Sekundäre Glioblastome wiederum entstehen durch die Progression initial benignen oder weniger malignen primärer Hirntumoren, also Astrozytomen eines niedrigeren WHO Grades. Das Glioblastom stellt einen schnell wachsenden hirneigenen und ausschließlich malignen Tumor des höchsten WHO Grades, WHO Grad IV, dar. (1–8)

Über die genaue Entstehung von Hirntumoren ist bisher wenig bekannt. Vermutlich entstehen sie durch abnorme Genexpression. Dieser können zum Beispiel durch ionisierende Strahlung ausgelöste Genmutationen, erbliche bzw. familiäre Genveränderungen oder Tumorsyndrome zu Grunde liegen. Beteiligt an der Entstehung von Glioblastomen sind Mutationen von Tumorsuppressorgenen, vor allem p53 und p16. Auch können Deletionen auf Chromosomen, überwiegend 10 und 19q, eine Rolle spielen. Außerdem wird immer wieder eine Überexpression des Endothelial-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR), an den der epitheliale Wachstumsfaktor bindet und damit eine verstärkte Zellproliferation der Tumorzellen gegenüber dem umliegenden Gewebe verursacht, beobachtet. Die Ursache für die Genveränderung bleibt bei den meisten Hirntumoren jedoch unbekannt. (7–12)

### 1.1.2 Epidemiologie

Hirntumore sind, wie in Abbildung 1 zu sehen, eine verhältnismäßig seltene Erkrankung, die jedoch mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet ist. Sie treten bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Bei ungefähr 30% aller Hirntumore handelt es sich um Gliome, wovon wiederum über 50% auf Glioblastome entfallen. Ihr Anteil an den primären Hirntumoren wird in Abbildung 2 verdeutlicht. Sie treten mit einer Inzidenz von, je nach Erhebung, 3,2-4,6/100.000/Jahr auf. Wie in Abbildung 3 zu sehen, stellen sie mit einem Anteil von fast 70% den am häufigsten auftretenden malignen primären Hirntumor dar. Nur Meningeome, die mit über 35% aller Hirntumore die größte Gruppe bilden, treten mit einer Inzidenz von 7,22/100.000/Jahr häufiger auf, sind jedoch zu ca. 98% gutartig. (13–17)

So wie Tumorerkrankungen des ZNS generell, sind auch Glioblastome Tumore des älteren Menschen (vgl. Abbildung 4). Bei unter 20-jährigen Patienten\* treten sie extrem selten auf und stellen nur 3% aller Hirn- und ZNS-Tumore dar, danach steigt die Inzidenz jedoch deutlich an und erreicht ihr Maximum, wenn auch in der Literatur die Angaben hierzu variieren, bei einem Patientenalter zwischen 55 und 85 Jahren. (8,13,15,16,18–20)

Die Angaben zur Geschlechterverteilung der erkrankten Patienten liegen meist zwischen 1,3:1 und 1,65:1 (m:w). Es kann also gesagt werden, dass Männer etwas häufiger von dieser Erkrankung betroffen sind als Frauen. (13,15,21)

In einem Vergleich der Inzidenzen von Hirntumoren in verschiedenen ethnischen Gruppen in den USA war die Inzidenz von Glioblastomen in der kaukasischen Bevölkerung im Vergleich zur afroamerikanischen doppelt so hoch. Auch im direkten Vergleich zu den Bevölkerungsgruppen der Asian Pacific Islanders (API) und American Indian/Alaskan Native (AIAN) war die Inzidenz bei den Kaukasiern um das 2,3-fache bzw. 3,2-fache erhöht. In der hispanischen Bevölkerung war die Inzidenz im Vergleich etwas mehr als 25% geringer. (hispanic vs non-hispanic). (13,14)

\*Im Interesse der Lesbarkeit haben wir auf geschlechterbezogene Formulierungen verzichtet. Selbstverständlich sind immer Frauen und Männer gemeint, auch wenn explizit nur eines der Geschlechter angesprochen wird.

## Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Gehirns (ICD-10: C71, europastandardisierte Rate)

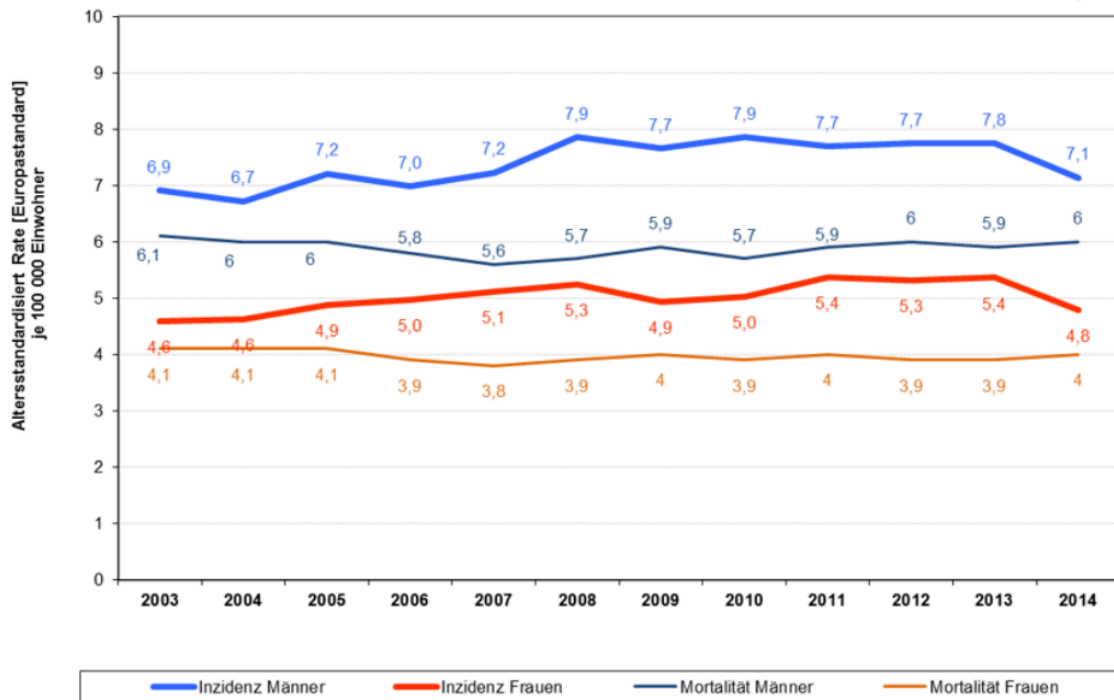


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Gehirns 2003 - 2014, Sonderauswertung basierend auf Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (6)

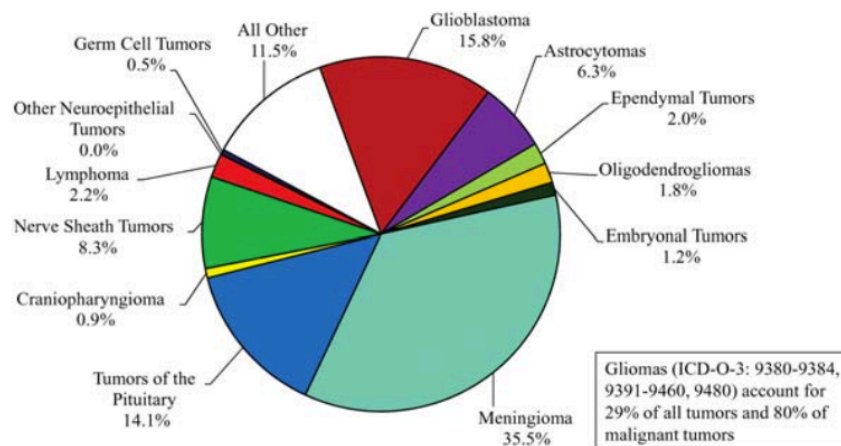
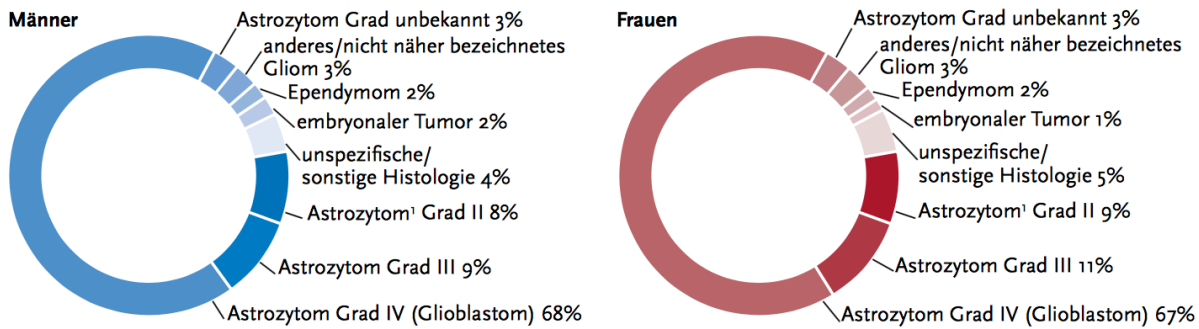
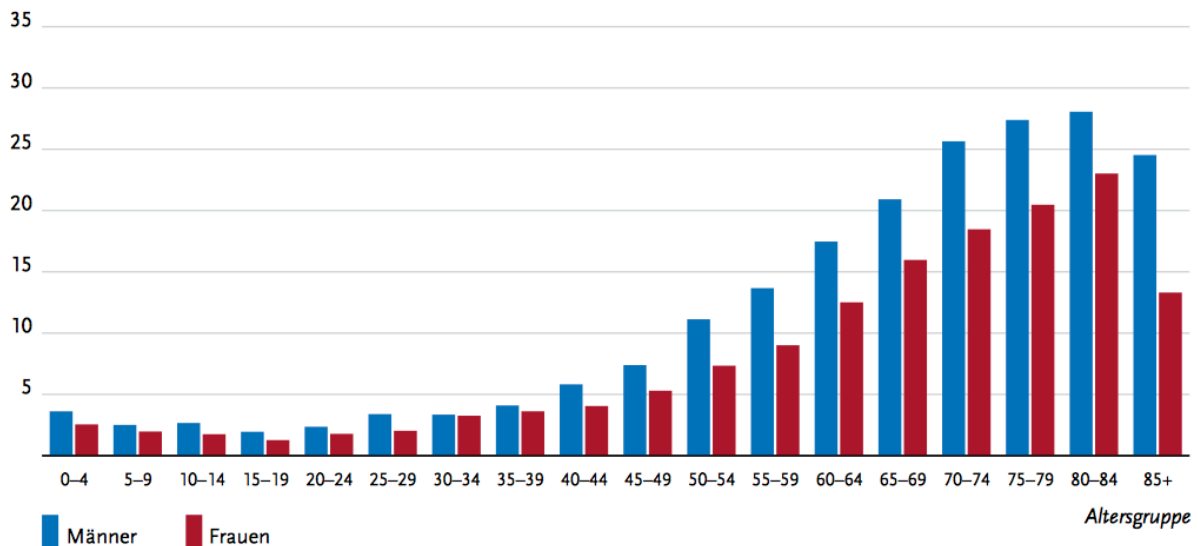


Abbildung 2: Verteilung der Histologien primärer ZNS-Tumoren (13)



**Abbildung 3: Verteilung der Histologien für bösartige Hirntumore (ICD-10 C71) in Deutschland nach WHO-Klassifikation (2016), ohne DCO-Fälle, 2013 – 2014, nach Geschlecht (16)**



**Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C70-72, Deutschland 2013-2014, je 100.000 Einwohner (16)**

### 1.1.3 Symptome

Die Symptome eines Glioblastoms treten aufgrund seines raschen Wachstums innerhalb weniger Wochen oder Monate auf. Sie sind meist über längere Zeiträume stetig progredient, können aber bei Blutungen in den Tumor auch plötzlich auftreten. Zu den häufigen Frühsymptomen eines Hirntumors können Kopfschmerzen, die bei ca. einem Drittel der Patienten, vorwiegend jüngeren (50%) auftreten, allgemeine Hirndruckzeichen, wie z.B. Übelkeit und/oder Erbrechen, Schwindel und/oder Gangstörungen, Müdigkeit bis hin zu Vigilanzstörungen, Sehstörungen und

Pupillenveränderungen, gehören. Außerdem kann es zu Gedächtnisstörungen und Verwirrtheit, neurologischen Herdsymptomen und epileptischen Anfällen kommen. Insbesondere bei erstmaligen epileptischen Anfällen im Erwachsenenalter muss auch ein Tumor als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Wesensveränderungen bzw. psychische Veränderungen, wie zum Beispiel reduzierte Affektkontrolle, Antriebsminderung, Verlust der Spontanität, Interessensverlust, Vernachlässigung früherer Aufgaben und/oder Enthemmung, können ebenfalls auftreten. (14,18,20,22)

## **1.1.4 Therapie und Prognose**

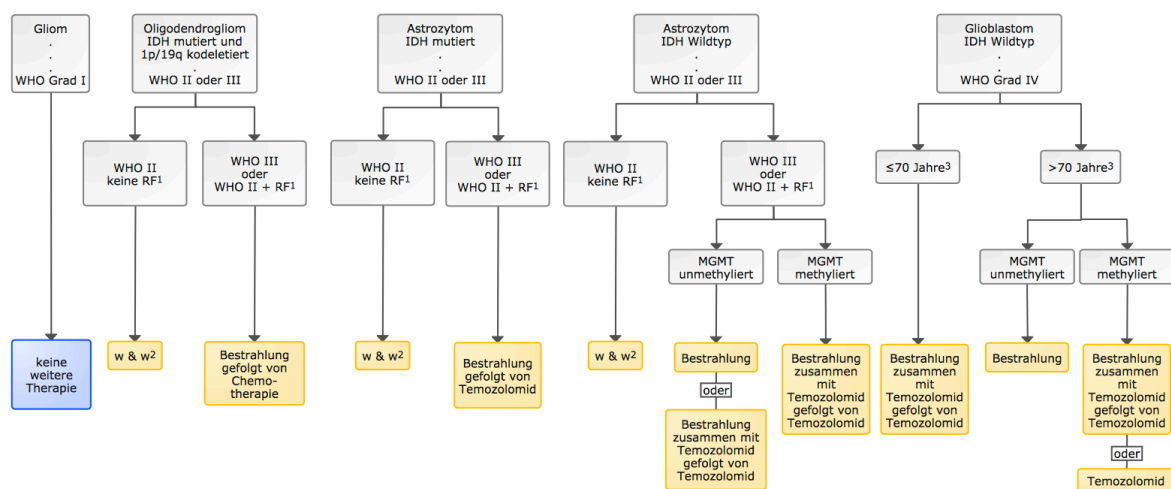
### **1.1.4.1 Prognose**

Das Glioblastom geht als maligner Tumor mit einer äußerst schlechten Prognose einher. Das 1-Jahres-Überleben liegt bei ca. 28-36%, das bedeutet etwas 2/3 der Patienten versterben innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnosestellung. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 3,4-4,7%. Das mediane Überleben der Patienten hängt von Ihrem Alter ab. Je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung sind, desto länger ist ihre mediane Überlebenszeit. Bei einer Erhebung von Brodbelt et al in England betrug die mediane Überlebenszeit der 20-44-jährigen Patienten 16,2 Monate im Gegensatz zu nur 7,9 Monaten bei der Gruppe der 45-69-jährigen und 3,2 Monaten bei den über 70-jährigen Patienten. Hierbei spielte das Geschlecht der Patienten keine signifikante Rolle. (13,15,18,20,23,24)

### **1.1.4.2 Grundlagen der Therapie von Glioblastomen**

In der Therapie von Glioblastomen ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit der behandelnden Ärzte wichtig, da es sich meist um eine Kombination aus mehreren Therapien handelt und daher Vertreter diverser Fachrichtungen in den Versuch, das Leben des Patienten zu verlängern, involviert sind. Unbehandelt versterben die Patienten zumeist innerhalb eines Zeitraumes von einigen Wochen bis wenigen Monaten. Den heutigen Standard bildet eine Kombination aus operativer Resektion, Strahlen- und Chemotherapie. In bestimmten Fällen muss von diesem Plan jedoch abgewichen werden. Dies ist unter anderem der Fall, wenn der Tumor sich in einem eloquenten Areal befindet, also für den Patienten mit schweren postoperativen Folgeschäden zu rechnen wäre und er daher als inoperabel gilt. Wenn diese Situation

auftritt wird lediglich eine Biopsie zur genauen Diagnosebestimmung, inkl. Erhebung therapieentscheidender Marker wie der MGMT-Promotermethylierung, vorgenommen, welcher eine alleinige Radiotherapie, eine Chemotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie folgt. Zahlreiche Studien haben sich mit den therapeutischen Optionen (vgl. Abbildung 5) und deren Nutzen für die Glioblastompatienten befasst. Zwar kann mit den aktuell zur Verfügung stehenden Mitteln und Methoden keine Heilung erzielt werden, jedoch sind lebensverlängernde Effekte wissenschaftlich belegt. (8,25–29)



Legende: <sup>1</sup>RF – Risikofaktoren; <sup>2</sup>w & w<sup>2</sup> – watch & wait (aktive Überwachung)

<sup>3</sup> die kalendarische Altersangabe basiert auf Einschlusskriterien klinischer Studien. Sie dient der Orientierung, entscheidend sind biologisches Alter und Komorbidität.

**Abbildung 5: Algorithmus postoperativer Therapien bei Gliomen WHO-Grad II bis IV (6)**

### 1.1.4.3 Radiochemotherapie

Die noch heute als Maßstab geltende 2005 von Stupp et al veröffentlichte, über 500 Patienten umfassende EORTC-NCIC Studie zeigte, dass eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie mit Temozolomid, einem alkylierenden Zytostatikum, einer alleinigen Strahlentherapie deutlich überlegen ist. Nicht nur erhöhte sich die mediane Überlebenszeit der Patienten signifikant von 12,1 auf 14,6 Monate, auch das mediane progressionsfreie Überleben lag mit 6,9 Monaten gegenüber 5,0 Monaten höher als in der Gruppe der Patienten, die nur eine Monotherapie erhielten. Ein weiterer deutlicher Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie zeichnete sich in der 2-Jahres-Überlebens-Rate ab. Während diese in der Strahlentherapiegruppe bei nur 10,4% lag, wurde in der Radiochemotherapiegruppe ein Wert von 26,5% erreicht. Die

Gruppe von Patienten wurde nach der Veröffentlichung der initialen Ergebnisse weiterhin beobachtet. Auch auf bis zu 5 Jahre bezogen hielten die Vorteile der kombinierten Radiochemotherapie an. Sank die Überlebensrate in der Strahlentherapiegruppe schon nach 3 Jahren auf unter 5% (4,4% 3-Jahres-Überleben), so waren in der anderen Gruppe dank der kombinierten Therapie zum selben Zeitpunkt noch 16,0% der Patienten am Leben. In der zuletzt genannten Gruppe lag am Ende des Beobachtungszeitraumes das 5-Jahres-Überleben noch bei 9,8%, also fast 5-mal so hoch wie der in der Strahlentherapiegruppe erzielte Wert von 1,9%. (26,27)

Eine Kombination dieser Radiochemotherapie mit dem VEGF-A-Inhibitor Bevacizumab kann zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben führen. Da bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens festgestellt werden konnte, muss eine Abwägung zwischen Nutzen und eventueller nebenwirkungsbedingter Lebensqualitätsminderung stattfinden. (30–32)

Wenn es bei den Patienten zu einem Tumorprogress oder einem Rezidiv kommt, sollte die Wiederholung der Therapie mit Temozolomid in Erwägung gezogen werden. (33–35) Eine weiterhin umstrittene Option stellt der Einsatz von Bevacizumab als Ergänzung einer Therapie mit Lomustin, einem alkylierenden Zytostatikum der Gruppe der Nitrosoharnstoffe, dar. (31,36) Da ein therapeutischer Effekt von Bevacizumab nicht ausgeschlossen werden kann, ist gegebenenfalls eine Präselektion der Patienten nach bisher noch nicht untersuchten Kriterien in Erwägung zu ziehen. Unabhängig davon ist es entscheidend, dass immer eine individuelle, von diversen Faktoren abhängige, interdisziplinäre Entscheidung unter Berücksichtigung der Wünsche und Umstände des Patienten getroffen wird.

#### **1.1.4.4 Operative Therapie**

Ziel der operativen Therapie ist die möglichst komplette chirurgische Resektion des Tumors. Bei der Planung des Resektionsausmaßes muss jedoch auf die Sicherheit geachtet werden, um neurologische Folgeschäden zu vermeiden. Das Ziel der Operation ist es, die im MRT kontrastmittelanreichernden Anteile des Tumors zu entfernen, um so eine hohe lokale Tumorkontrolle zu erreichen. Eine auf zellulärer Ebene komplette Resektion ist durch das infiltrierende Wachstum des Glioblastoms



bis auf wenige Ausnahmen leider bisher nicht möglich. Aber durch intraoperative Bildgebung (MRT) oder fluoreszenzgestützte intraoperative Verfahren kann die Chance auf eine makroskopische Komplettresektion und damit ein längeres progressionsfreies Überleben deutlich erhöht werden. (8,15,20,27) Der intravenös verabreichte Farbstoff, meist das Natriumsalz des Fluoresceins (SF) oder 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), gelangt über die durch den Tumor gestörte Blut-Hirn-Schranke in das Glioblastomgewebe. Intraoperativ kann der fluoreszierende Farbstoff sichtbar gemacht werden, sodass eine optische Unterscheidung von Tumorgewebe und umliegendem, zu schonendem Gehirnparenchym ermöglicht wird. Mit dieser nebenwirkungsarmen Methode kann eine hohe Rate von Komplettresektionen erzielt werden. (37) Die Komplettresektion brachte bei Stupp et al je nach Gruppe ein um 2,5 bzw. 5,3 Monate gegenüber der Teilresektion und 6,4 bzw. 9,4 Monate gegenüber der rein konventionellen Therapie gesteigertes medianes Überleben. (27)

2012 veröffentlichten Hardesty und Sanai einen Review, in dem sie unter anderem 32 Studien, die sich mit dem Zusammenhang des Resektionsstatus und der Prognose von Patienten mit hochgradigen Gliomen beschäftigten, genauer betrachteten und analysierten. Obwohl diese Studien von variierender Qualität und Ausführlichkeit waren, ließ sich im Gesamtergebnis feststellen, dass ein eindeutiger statistischer Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Überlebensdauer besteht. (28) In diesen Review floss zum Beispiel eine Studie von Lacroix et al aus dem Jahre 2001 mit ein, in der 416 Glioblastompatienten untersucht wurden. Einer der fünf gefundenen unabhängigen Prognoseparameter war der Resektionsstatus. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil von 4,2 Monaten (13 vs. 8,8) im medianen Überleben bei Patienten, bei denen der kontrastmittelanreichernde Tumor zu mindestens 98% reseziert wurde. (29)

Wenn bei einem Patienten ein Rezidiv seines Glioblastoms auftritt, was in der Regel nach ca. 6-12 Monaten der Fall ist, kann in vielen Fällen eine erneute operative Resektion in Erwägung gezogen werden. Auch wenn die Durchführung der Operation bei Rezidivpatienten umstrittener ist als bei Patienten, die ihre Erstdiagnose erhalten, gibt es auch hier diverse Untersuchungen, die eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens nach Rezidiv-Operation um mehrere Monate zeigen. Ein Beispiel hierfür ist die von Wann et al durchgeführte Studie, in der durch Rezidivresektion das mediane Gesamtüberleben von 14 auf 22 Monate nach

Diagnosestellung gesteigert werden konnte. Das mediane Gesamtüberleben nach Auftreten des Rezidivs stieg durch erneute operative Maßnahmen im Vergleich zu einem rein konservativen Therapieansatz von 4,7 auf 9,6 Monate. Auch bei Rezidiven wird die vollständige Resektion des Tumors angestrebt, da sie weiterhin mit einem besseren Überleben vergesellschaftet ist. Bei der Abwägung, ob ein entsprechender neurochirurgischer Eingriff durchgeführt werden sollte oder nicht, ist jedoch mehr Achtsamkeit geboten, unter anderem, da sich die Patienten oft in einem klinisch schlechteren Zustand befinden als vor ihrer ersten Operation. (34,38–41)

Das bestmögliche Outcome wird durch eine Kombination aus bestmöglicher chirurgischer Tumorsektion mit anschließender Radiochemotherapie erzielt. (27)

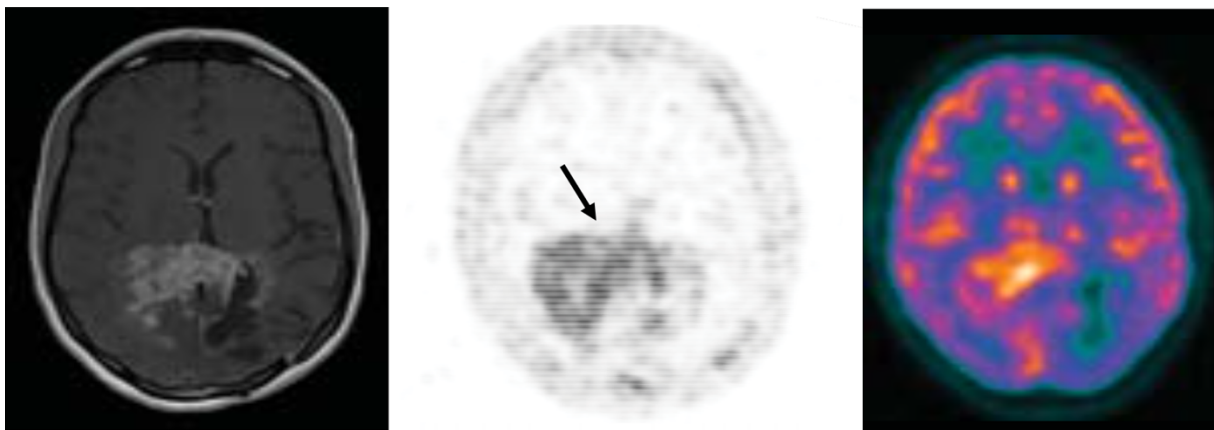
#### **1.1.4.5 Antiödematöse Therapie**

Präoperativ ist eine medikamentöse Behandlung des peritumoralen Ödems zur Reduzierung des intrakraniellen Drucks anzustreben. Dies dient sowohl zur Prophylaxe gegen eine Einklemmung als auch zur Verbesserung der durch den erhöhten Hirndruck bestehenden Symptomatik. Eine Besserung sollte nach ca. 24 Stunden, das Wirkmaximum nach ca. 2-4 Tagen eintreten. Die antiödematöse Behandlung beugt gleichzeitig dem postoperativ häufig auftretenden, durch die operative Manipulation verursachten Hirnödem und seinen Symptomen vor. In der Regel wird hierfür Dexamethason oder ein vergleichbares Kortikosteroid i.v. verabreicht. Postoperativ kann die Therapie innerhalb einiger Wochen ausgeschlichen werden. (5,20,33)

#### **1.1.4.6 Suche nach neuen Therapieoptionen**

Das vor über zehn Jahren etablierte, operative Tumorsektion und Radiochemotherapie vereinende Stupp Schema zur Therapie von Glioblastomen gilt auch heute noch als Standard. (26,27) Dies zeigt, dass es trotz weitergehender Forschung in den letzten Jahren, keinen die Glioblastomtherapie revolutionierenden Durchbruch gab. Verschiedene spezifische Antikörpertherapien sind Gegenstand aktueller Forschung. Es werden zum Beispiel Antikörper wie Ifabotuzumab (KB004), ein IgG1k Antikörper, der sich gegen EphA3 (Ephrinrezeptor A3) richtet, bei welchem es sich um ein auf den Tumor beschränktes Antigen handelt, das von ca. 40% der Glioblastome und im Gefäßnetzwerk des Tumors exprimiert wird, mit Hilfe

nuklearmedizinischer Bildgebungen näher untersucht. (42–44) In diesem Beispiel wird im Rahmen einer Phase I Studie von der Forschungsgruppe von A/Prof. Hui Gan und Prof. Andrew Scott im Olivia Newton-John Cancer Research Institute in Melbourne, Victoria, Australien Ifabotuzumab mit dem radioaktiven Zirconium-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ) verbunden um mit Hilfe von PET Aufnahmen die Toxizität des Antikörpers näher evaluieren und die zur Behandlung nötige Dosis bestimmen zu können. Zudem sollen so nähere Erkenntnisse bezüglich der Pharmakokinetik und Biodistribution gewonnen werden (Abbildung 6). Die Patientenzahl der Phase I dieser Studie ist stark limitiert. Eine Heilung konnte bislang nicht erreicht, jedoch eine prolongierte Phase der Krankheitsstabilität beobachtet werden. (45)



**Abbildung 6: Axiale Bildgebungen eines Glioblastoms mittels MRT T1 post-KM (links),  $^{89}\text{Zr}$ -Ifabotuzumab PET (Mitte) und  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (rechts) zur Darstellung des  $^{89}\text{Zr}$ -Ifabotuzumab-Tumoruptakes (Pfeil) (45)**

Einen anderen Ansatz verfolgt die Forschung im Bereich sogenannter Tumortherapiefelder (TTFields). Das Konzept dieser Therapie basiert auf dem Effekt schnell wechselnder, elektrischer Felder auf sich häufig teilende Zellen. Im Falle von Glioblastomen gilt eine Frequenz von 200kHz für den Richtungswechsel der elektrischen Felder als optimal. Die Tumortherapiefelder werden über Elektroden, die sich z.B. in einer Haube befinden, die der Patient direkt auf der Kopfhaut tragen kann, erzeugt. Um die notwendige Spannung zu reduzieren, ist es wichtig Elektroden mit geringer Impedanz zu verwenden. Die auf diese Weise generierten elektrischen Felder haben zwei die Zellteilung des Tumors hemmende Effekte. Sie stören den Prozess der Mitose, indem sie die Formation der Mikrotubuli und somit die Spindelbildung einschränken, und sie führen zur Destruktion von in der Zellteilung befindlichen Zellen. Die so herbeigeführten steigenden Apoptosezahlen können das Wachstum des

malignen Gewebes bremsen und sogar zu einer Verkleinerung des Tumors führen. (46,47) Stupp et al führten eine multizentrische randomisierte Studie zum Einsatz der Tumortheraiefelder bei Patienten mit Glioblastomen durch. Die Patienten hatten nach einer Resektion oder Biopsie eine Radiochemotherapie erhalten. 229 Patienten erhielten eine Erhaltungstherapie mit Temozolomid, welche bei 460 der Studienteilnehmer um TTFields Therapie, welche für mindestens 18 Stunden pro Tag durchgeführt wurde, ergänzt wurde. Die Gruppe der Patienten mit der Kombination aus TTFields und Temozolomid wies ein deutlich längeres medianes progressionsfreies Überleben als die Gruppe, die nur Temozolomid erhielt, auf (6,7 Monate vs. 4,0 Monate; HR 0,63). Auch das mediane Gesamtüberleben war mit 20,9 vs. 16,0 Monaten signifikant länger in der Gruppe, die mit Temozolomid und TTFields behandelt wurde (HR 0,63). Bis auf milde Hautirritationen im Bereich der TTFields-Elektroden, kam es zu keiner statistisch signifikanten Zunahme von Nebenwirkungen in der Gruppe mit Tumortheraiefeldern und Temozolomid im Vergleich zu jener mit alleiniger Temozolomidtherapie. Dieses die klassische Therapie ergänzende Verfahren führt ohne eine signifikante Zunahme an Nebenwirkungen zu einer deutlichen Verlängerung sowohl des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens von Glioblastompatienten. (48)

### **1.1.5 Das Glioblastom in der Bildgebung**

Bildgebende Verfahren spielen bei der Diagnostik von Hirntumoren eine wichtige Rolle. Es können sowohl die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), als auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die oft mit einer CT zur PET-CT kombiniert wird, angewendet werden. Während die CT auf Röntgenstrahlung basiert, kommen bei der MRT starke Magnetfelder in Kombination mit Hochfrequenz-Impulsen zum Einsatz.

Die PET hingegen kann mit Hilfe von vor der Untersuchung verabreichten, leicht radioaktiven, auf Glukose oder Aminosäuren basierenden Tracern bestimmte Stoffwechselprozesse im Körper darstellen. Der Umstand, dass Tumorzellen einen im Vergleich zu gesunden Körperzellen deutlich erhöhten Stoffwechsel haben und somit größere Mengen der Tracersubstanzen anreichern, erlaubt die Abgrenzung des Glioblastoms gegenüber dem umliegenden Gewebe.

Die MRT gilt als bildgebendes Verfahren der Wahl, wenn es um Prozesse, die das ZNS betreffen, geht. Zwar ist sie aufwändiger als eine CT, jedoch kommt sie ohne ionisierende Strahlung aus und liefert detailreiche Bilder. (18,21,49,50)

Die Kontrastmittelgabe ist bei der MRT-Untersuchung zur Diagnosestellung bei Verdacht auf ein Glioblastom von großer Bedeutung. Als Kontrastmittel kommen paramagnetische Substanzen, vor allem Gadolinium, in der MRT zum Einsatz. Gadolinium ist eine seltene Erde und in seiner reinen Form toxisch, weshalb es nur in der Verbindung mit einem Chelatmolekül als Kontrastmittel (Gd-DTPA) verwendet werden darf. In dieser Form gilt es als sehr verträglich. Die Gabe von Kontrastmittel dient der besseren Darstellung von Strukturen wie z.B. Gefäßen. Im Fall des Glioblastoms ist die Blut-Hirn-Schranke gestört, weshalb sich das Kontrastmittel auch in den vitalen Tumoranteilen anreichert. Anteile des Tumors, die kein Kontrastmittel anreichern, gelten als niedriggradiger. (21,49,51)

Kennzeichnend für das Glioblastom in der MRT ist sein inhomogenes Erscheinungsbild. Ein typisches Bild stellt die meist kräftige, eine Nekrose umschließende Kontrastmittelanreicherung dar, die von einem peritumoralen Ödem umgeben ist. Die Form des Tumors selbst und die des Kontrastmittelenhancements, das durch eine erkrankungsbedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke entsteht, können variieren. Zudem können eventuell aufgetretene Einblutungen in das Glioblastom sowie Gefäße innerhalb des Tumors dargestellt werden. (21,33)

Wenn der Verdacht auf ein Rezidiv des Glioblastoms besteht, sollte dies mit Hilfe einer sensitiven Bildgebung geklärt werden. Eine der hierbei möglicherweise auftretenden Schwierigkeiten besteht in der Unterscheidung zwischen einem Rezidiv und therapiebedingten Veränderungen. Da diese Differenzierung allein basierend auf der MRT Bildgebung schwer fällt, kann stattdessen oder zusätzlich eine PET-CT mit aminosäurebasierten Tracern, wie z.B. O-(2[18-F]-Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET), als genauere bildgebende Maßnahme hinzugezogen werden. Durch eine FET-PET-CT lassen sich Rezidive von therapiebedingten Veränderungen unterscheiden. (52–55)

## 1.2 Prognostische Faktoren

### 1.2.1 Der Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index (KI) oder auch Karnofsky Performance Status (KPS) wird, seitdem er 1949 von David A. Karnofsky und Joseph H. Burchenal erstmals vorgestellt wurde, zur Beurteilung des funktionellen Status bzw. symptombezogenen Einschränkung von Patienten verwendet. Sowohl ein Vergleich zwischen verschiedenen Patienten, als auch die individuelle Patientenentwicklung mit der Zeit sind möglich. (56,57) Immer häufiger wird der Karnofsky-Index als Prognosemarker bei Krebspatienten eingesetzt. Auch von dem in den 1980er Jahren aus dem KI abgeleiteten ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) konnte er nicht abgelöst werden. (57,58) Tatsächlich handelt es sich bei beiden Scores um wichtige Werkzeuge des klinischen Alltags. Eine Gegenüberstellung beider Scores findet sich in Abbildung 7. Neben der prognostischen Aussagekraft des Karnofsky-Indexes wird er zur Objektivierung der Lebensqualität der Patienten und bei Verlaufskontrollen, z.B. während einer Chemotherapie, verwendet. Insgesamt umfasst er 11 Stufen, die prozentual angegeben werden und sich jeweils um 10 unterscheiden. Hierbei reicht die Skala von 0% = tot bis 100% = Normalzustand/ keine Beschwerden/ keine Anzeichen einer Erkrankung (Abbildung 7). Sobald der KI auf Werte von 70 oder kleiner sinkt, ist der Patient schon stark in seinem Alltag eingeschränkt und kann weder normalen Aktivitäten noch seiner Arbeit nachgehen. Bei einem KI von 40 oder niedriger steht es sehr schlecht um den Patienten, er benötigt stationäre oder damit vergleichbare Betreuung und verbringt, nach den neuen Kriterien, mindestens 50% des Tages im Bett. (56,59)

Karnofsky-Index		WHO/ECOG Performance Status	
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung	0
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome		
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich	1
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen		
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	2
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig		
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	3
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig		
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden	4
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort		
0	Tot	Tot	5

**Abbildung 7: Abstufungen Karnofsky-Index und WHO-ECOG Performance Status (60)**

Eine klare Korrelation zwischen dem Karnofsky-Index und dem Überleben von Patienten wurde in den letzten Jahrzehnten nicht nur im klinischen Alltag, sondern auch in diversen Studien festgestellt. In all diesen Untersuchungen stellte sich der KI als einer der signifikanten, je nach Krebserkrankung sogar als der einzige signifikante Prognoseparameter heraus. (57,61–63) Dies scheint zwar unter dem Gesichtspunkt, dass der Karnofsky-Index den symptombezogenen Zustand der Patienten bewertet, offensichtlich, mindert jedoch nicht seine Relevanz.

## 1.2.2 MGMT

In der Tumorthherapie hat sich die postoperative Radiochemotherapie etabliert. Bei der Fragestellung, warum bei einigen Patienten gewisse Chemotherapeutika besser anschlagen als bei anderen, hat man herausgefunden, dass Patienten, die ein bestimmtes DNA-Reparaturprotein stärker exprimieren, schlechter ansprechen als die anderen. (23,24,27,64,65) Hierbei handelt es sich um die O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT). Diese beginnt ihre Arbeit sobald ein Guanin in der DNA an der O<sup>6</sup>-Position, z.B. durch ein alkylierendes Chemotherapeutikum, methyliert wurde. Ein solches Chemotherapeutikum ist zum Beispiel Temozolomid.

Gliome gehören, wie auch das kolorektale Karzinom, zu den Tumoren, bei denen eine Hypermethylierung des MGMT-Promoters am häufigsten vorliegt. Bei 38% der Gliome bzw. 41% der Glioblastome lag diese in Untersuchungen von Esteller et al vor. (66)

Das Chemotherapeutikum Temozolomid, Handelsname Temodal, wird bei physiologischen Bedingungen über mehrere Zwischenschritte zu Methylhydrazin, das vermutlich aktiv alkylierende Eigenschaften besitzt, umgewandelt. Die O<sup>6</sup>- und N<sup>7</sup>-Positionen des Guanins gelten als Angriffspunkte für den im ersten Schritt durch spontane Hydrolyse entstandenen aktiven Metaboliten 3-Methyl-(traizen-1-yl)-imidazol-4-carboxamid (MTIC). Hier findet eine Alkylierung der DNA statt, durch welche Temozolomid seine zytotoxischen Eigenschaften entfaltet. (67)

Dieser Mechanismus hat einen Gegenspieler, die O<sup>6</sup>-DNA-Methyltransferase oder kurz MGMT. Hierbei handelt es sich um ein Protein, dessen Aufgabe in der Reparatur von DNA besteht. Die MGMT löst die an das O<sup>6</sup>-Methylguanin gebundene Alkylgruppe und überträgt sie auf einen proteininternen Cysteinrest. Diese Reaktion läuft ohne die Beteiligung weiterer Proteine ab. Die MGMT fungiert also sowohl als Transferase als auch als Akzeptor für die Methylgruppe. Hierdurch wird zwar das Guanin in der DNA wiederhergestellt, das MGMT-Protein jedoch regeneriert sich nicht und ist damit verbraucht. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass die Anzahl der alkylierten DNA-Stellen, also der O<sup>6</sup>-Methylguanine, die repartiert werden können, in direktem Zusammenhang mit der Anzahl der verfügbaren MGMT-Moleküle steht. (66,68)



Durch eine Methylierung des Promoters, welcher für die Produktion der MGMT mitverantwortlich ist, wird die Transkription des Gens und damit Expression von MGMT herabgesetzt. Es gilt: Je stärker die Methylierung, desto geringer die Expression. (69) Damit steht in Zellen mit höherer Methylierung weniger MGMT zur DNA-Reparatur zur Verfügung.

Der Grad der MGMT-Promotermethylierung ist ein wichtiger prognostischer Faktor, da er Aufschluss über die voraussichtliche Effektivität alkylierender Chemotherapeutika, wie z.B. Temozolomid oder Carmustin, gibt.

Laut einer Studie von Esteller et al sprechen Patienten mit anaplastischem Astrozytom III oder Glioblastom IV mit methyliertem MGMT-Promoter wesentlich besser (63% vs. 4%) auf Carmustin an und haben ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben (21 Monate vs. 8 Monate). Es wurden 18 Patienten mit anaplastischem Astrozytom und 29 mit einem Glioblastom untersucht. (64)

Eindrucksvolle Ergebnisse wurden bei dem Vergleich der verschiedenen Therapien erzielt. Patienten mit methyliertem MGMT-Promoter, die einer alleinigen Strahlentherapie unterzogen wurden, hatten eine 2-Jahres-Überlebensrate von 22,7%. Bei den Patienten, die eine kombinierten Radiochemotherapie erhielten, lag die Rate hingegen bei 46%. In der Subgruppe der Patienten, bei denen keine MGMT-Promotermethylierung festgestellt wurde, wurde nur ein kaum signifikanter Unterschied im medianen Überleben gefunden, unabhängig davon ob sie Strahlentherapie (11,8 Monate) oder kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid (12,7 Monate) erhielten. Beim 2-Jahres-Überleben sah es jedoch anders aus, da kein Patient dieser Subgruppe, der nur Strahlentherapie erhielt, 2 Jahre lang überlebte. Von denen, die die kombinierte Radiochemotherapie erhielten waren es immerhin 13,8%. Insgesamt lag das mediane Überleben bei Patienten ohne methylierten MGMT-Promoter bei 12,2 Monaten, bei denen mit Methylierung bei 18,2 Monaten. Damit hatten die Patienten mit einer MGMT-Promotermethylierung ein 55% verringertes Sterberisiko unabhängig von der Therapie. Patienten mit einer MGMT-Promotermethylierung hatten in der Gruppe, die nur die Strahlentherapie erhielt, ein längeres medianes Überleben (15,3 vs. 11,8 Monate) und eine höhere 2-Jahres-Überlebensrate (22,7% vs. <2%). In der Gruppe, die die kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid erhielt, waren die Unterschiede zwischen

Patienten mit und ohne Methylierung weitaus deutlicher. Hier lag das mediane Überleben bei 21,7 vs. 12,7 Monaten und das 2-Jahres-Überleben bei 46,0 vs. 13,8%. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die MGMT-Promotermethylierung, auch wenn sie nicht alleinverantwortlich für die Prognose ist, durchaus eine Rolle zu spielen scheint und Patienten, bei denen diese vorliegt, eine erhöhte Chance auf ein besseres Ansprechen der Chemotherapie und damit ein längeres Überleben haben. (23)

## 1.3 MRT

### 1.3.1 Bedeutung

Bei der Kernspin- bzw. Magnetresonanztomographie, kurz MRT, handelt es sich um ein 1973 entwickeltes digitales Schnittbildverfahren, das ein starkes Magnetfeld in Verbindung mit Hochfrequenzimpulsen nutzt, um das Innere des Körpers überlagerungsfrei darzustellen.

Die MRT wurde im Jahre 1973 von P. C. Lauterbur als eine Abwandlung der schon zuvor in Chemie und Physik eingesetzten Magnetresonanzspektroskopie (MRS), die ca. 1946 die Wissenschaftler Bloch und Purcell unabhängig voneinander entdeckten, erfunden. Nachdem Sir Peter Mansfield 1976 erste Aufnahmen am lebenden Menschen durchgeführt hatte, erfolgte die Etablierung als Verfahren zur diagnostischen Bildgebung. (18,49)

Mit der MRT hatte man somit zur bereits existierenden Computertomographie (CT) ein Schnittbildverfahren entwickelt, welches eine Alternative bzw. Ergänzung darstellt, die auf Röntgenstrahlen verzichtet. Auch wenn bei diesem Verfahren die Bilder nicht in derselben Geschwindigkeit erstellt werden können, hat es sich in der Darstellung von vielen Bereichen etabliert.

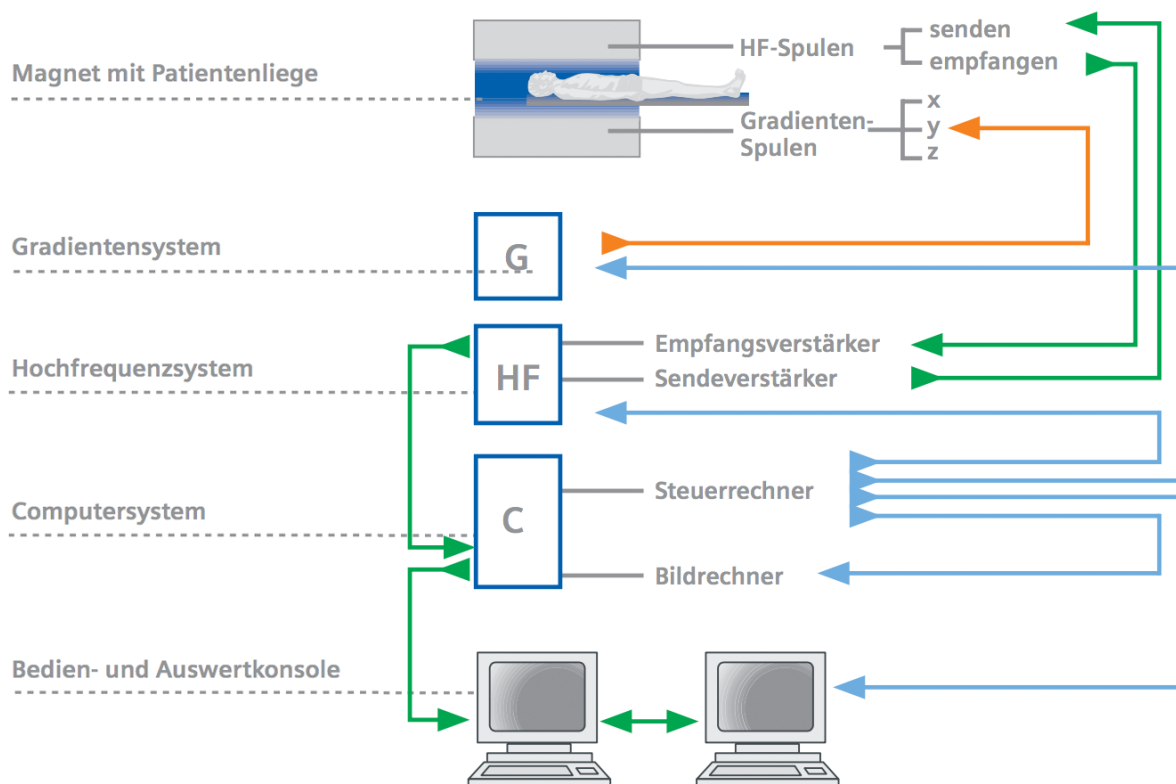
Allen voraus gilt die MRT als Verfahren der Wahl bei der ZNS-Bildgebung, da sie zum einen den größten Weichteilkontrast unter allen bildgebenden Verfahren aufweist, wodurch auch graue und weiße Substanz gut unterschieden werden können, z.B. bei der Beurteilung des Gehirns und des Myelons, und zum anderen, weil sie auch früheste Diffusionsstörungen, z.B. bei Schlaganfällen, darstellen kann. (21)

Inzwischen kann bei vielen Aufnahmen, zum Teil auch von sich bewegenden Organen, heute auf die ionisierende Strahlung der CT verzichtet und stattdessen auf die Hilfe der MRT zurückgegriffen werden. (49)

## 1.3.2 Technik

### 1.3.2.1 Grundlagen

Generell hat sich die Technik in den letzten Jahrzehnten deutlich weiterentwickelt, so auch in der Medizin. Galten bei der Einführung der ersten Magnetresonanztomographen vor gut 30 Jahren noch Werte von 0,35 Tesla als neuer Standard, so findet man heutzutage in den meisten radiologischen Abteilungen Hochfeldgeräte mit 1,5 bis 3 Tesla, in der Forschung kommen teilweise auch deutlich stärkere Geräte mit 7 bis 16,4 Tesla, die jedoch nicht alle für Untersuchungen von Menschen vorgesehen sind, zum Einsatz. (70,71) Vereinfacht gesagt führt ein stärkeres Magnetfeld zu einer höheren Auflösung und schnelleren Bilderstellung. (49) Die wichtigsten Bestandteile eines MRT sind in Abbildung 8 dargestellt.



**Abbildung 8: Aufbau eines MRT mit seinen wichtigsten Komponenten (72), Courtesy of Siemens Healthcare GmbH**

Ein wichtiger Bestandteil eines MRT sind die supraleitenden Magneten mit einer Stärke von meist 1,5 bis 3 Tesla, deren Magnetfelder eine besonders hohe Homogenität aufweisen. Sie werden mit flüssigem Helium auf Temperaturen von 4K bzw.  $-269^{\circ}\text{C}$  heruntergekühlt. Die Magnetfeldstärke und der Stromfluss bleiben immer

konstant, was viele Vorteile hat, jedoch auch Gefahren birgt, weshalb beim Betreten des Raumes, in dem das MRT steht, immer Vorsicht geboten ist. (21,49,72)

Ein weiterer wichtiger Bestandteil sind die Gradientenspulen. Diese bauen einen Gradienten innerhalb des Hauptmagnetfeldes auf. Dieser Schichtselektionsgradient sorgt dafür, dass an einer bestimmten Stelle eine genaue Magnetfeldstärke vorliegt und somit durch den Hochfrequenzimpuls nur an dieser Stelle Protonen angeregt werden. Ohne diesen Gradienten wäre eine Darstellung verschiedener Schichten durch dieses Schnittbildverfahren nicht möglich. Die gesammelten Daten werden mit Hilfe der Fourier Transformation von einem Computer in ein Bild umgewandelt. (18,49)

### **1.3.2.2 Die Rolle des Wasserstoffprotons**

Atome mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen besitzen ein Dipolmoment und sind prinzipiell für die magnetresonanztomographische Bildgebung geeignet. Das Wasserstoffproton, besitzt einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin. Seine positive Ladung dreht sich also mit einer stoffspezifischen Geschwindigkeit um sich selbst, erzeugt dadurch einen Strom, der wiederum ein Magnetfeld induziert. Das Magnetfeld verleiht dem Wasserstoffproton, das außerordentlich häufig (ca.  $10^{27}$ ), vor allem in gebundener Form, im menschlichen Körper vorkommt, sein magnetisches Dipolmoment. Diese ca.  $10^{27}$  winzigen Stabmagneten liegen im menschlichen Körper jedoch unter Normalbedingungen ungeordnet vor. Das Wasserstoffproton hat die höchste Sensitivität in der MRT und ist das für die MRT Bildgebung bedeutendste Teilchen. (18,21,49)

### **1.3.2.3 Ausrichtung der Protonen**

Das starke Magnetfeld des supraleitenden Magneten, das sogenannte Hauptmagnetfeld, richtet die Spin-Achsen der Protonen parallel oder antiparallel zu seiner Achse aus, sortiert sie sozusagen. Die parallele Ausrichtung entspricht einem energieärmeren Zustand als die antiparallele und wird mit einem Verhältnis von 1.000.007:1.000.000 marginal öfter von den Protonen eingenommen. (21,49)

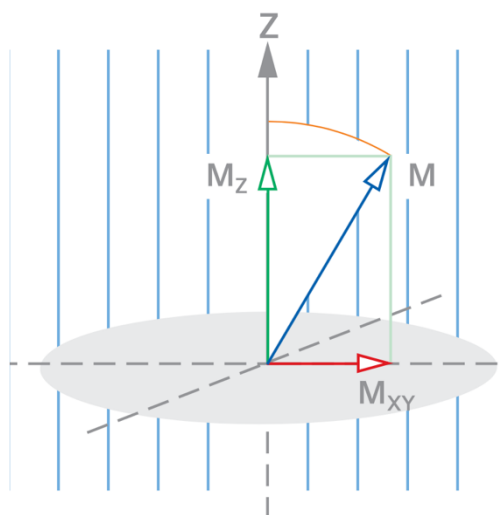
Die Protonen drehen sich im Magnetfeld nicht nur um ihre Spin-Achse, sondern rotieren auch um die Achse des Hauptmagnetfeldes. Diese Bewegung wird als Präzessionsbewegung, ihre Frequenz entsprechend als Präzessionsfrequenz oder auch Larmor-Frequenz bezeichnet.

Es besteht ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Präzessionsfrequenz und der Magnetfeldstärke des Hauptmagnetfeldes. Generell lässt sich sagen, dass die Präzessionsfrequenz von Protonen 42,5 MHz/T beträgt. (2–4,7)

#### 1.3.2.4 HF Impuls und Resonanz

Die Kenntnis über die Präzessionsfrequenz ist essentiell. Durch die Einstrahlung des Hochfrequenz-Impulses mit genau der im verwendeten Hauptmagnetfeld herrschenden Präzessionsfrequenz kommt es zur Anregung einiger Protonen und zur Synchronisierung der Bewegung der Protonen im Hauptmagnetfeld, sodass sie um dessen Achse kreisen. (21,49)

In der Magnetresonanztomographie kann nicht das Magnetfeld jedes einzelnen Protons gemessen werden. Daher wird der Vektor der Gesamtmagnetisierung, die aus



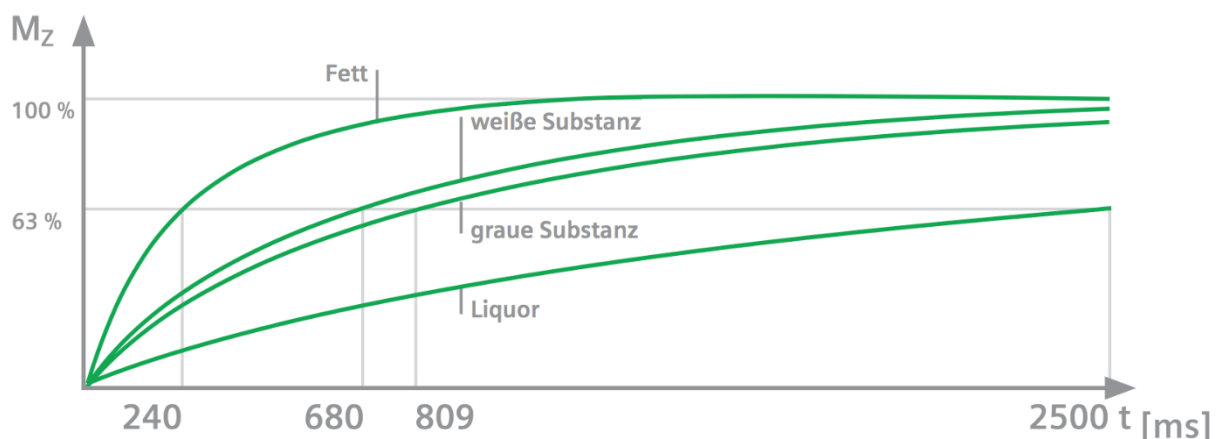
der Ausrichtung der unzähligen kleinen als Stabmagnete fungierenden Protonen resultiert, gemessen. Aufgrund der Anregung der Protonen durch den Hochfrequenz-Impuls wird der Vektor der Längsmagnetisierung, der sich entlang der z-Achse befindet, in der xy-Ebene ausgelenkt. Daraus resultiert eine Quermagnetisierung. Die z-Achse würde bildlich dem im Gerät liegenden Patienten entsprechen. (21,49)

**Abbildung 9: Auslenkung des Vektors der Magnetisierung (M) durch Steigerung der Quermagnetisierung ( $M_{xy}$ ) (72), Courtesy of Siemens Healthcare GmbH**

Nachdem der Hochfrequenz-Impuls eingestrahlt wurde, also am Ende des Impulses, kehren die angeregten Protonen wieder in ihren energieärmeren parallelen Ausgangszustand zurück. Bei diesem Prozess wird Energie in Form eines Hochfrequenzsignals frei. Dieses ist deutlich schwächer als der eingestrahlte Impuls, besitzt jedoch dieselbe Frequenz und wird von den Empfängern im MRT aufgenommen. Es handelt sich hierbei um die essentielle Information, aus der das spätere Bild errechnet wird. Dieser Prozess führt zu einer Änderung des Vektors der Gesamtmagnetisierung, da die Quermagnetisierung ab- und die Längsmagnetisierung wieder zunimmt. Die Abnahme der Quermagnetisierung wird als T2-Relaxation oder

auch Spin-Spin-Relaxation bezeichnet, die erneute Zunahme der Längsmagnetisierung als T1-Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation. Für diese Relaxationen gibt es gewebespezifische Zeitkonstanten. (18,21,49,70)

Die T1-Relaxations-Zeit ist die Zeit, die es braucht um den Gesamtmagnetisierungsvektor wieder entlang des Hauptmagnetfeldes aufzubauen, also die Längsmagnetisierung in ihrer ursprünglichen Form wiederherzustellen. Um dies zu erreichen müssen 63% der Protonen wieder in ihre Ausgangspositionen zurückgekehrt sein. Wie schnell dieser Prozess abläuft hängt davon ab wie schnell die Protonen ihre vom Hochfrequenz-Impuls aufgenommene Energie an die umliegende Gewebsstruktur, also das Gitter, in das sie eingebunden sind, wieder abgeben können; daher auch die Bezeichnung als Spin-Gitter-Relaxation. Beispiele für die Dauer der Spin-Gitter-Relaxation verschiedener Gewebe sind in Abbildung 10 dargestellt. (18,21,49,70,72)



**Abbildung 10: T1 Relaxationszeit verschiedener Gewebe (72), Courtesy of Siemens Healthcare GmbH**

Die T2-Relaxation, also die Abnahme des transversal zum Hauptmagnetfeld stehenden Vektors der Quermagnetisierung, findet deutlich schneller statt als die T1-Relaxation. Die T2-Relaxationszeit ist nicht, wie die T1-Relaxations-Zeit, davon abhängig wie schnell die angeregten Protonen ihre Energie wieder abgeben können, sondern wie lange die Protonen auf ihrer Kreisbahn um die Hauptmagnetfeldachse synchronisiert bleiben bevor sie dephasieren. Wenn sich die Protonen in ihrer Umgebung frei bewegen können, wie es zum Beispiel in Wasser der Fall ist, stören sie sich weniger gegenseitig, bleiben also länger synchron. Da es sich also um eine Interferenz der Protonen untereinander handelt, ist hier von der Spin-Spin-Relaxation

die Rede. Beispiele für die unterschiedlichen Zeiten, die die Spin-Spin-Relaxation in verschiedenen Geweben benötigt, sind in Abbildung 11 dargestellt. (18,21,49,70,72)



**Abbildung 11: T2 Relaxationszeiten verschiedener Gewebe (72), Courtesy of Siemens Healthcare GmbH**

Mit dem Wissen über die gewebeabhängigen Relaxationszeiten wird es möglich beispielsweise weiße und graue Hirnsubstanz oder auch Fett und Wasser voneinander zu unterscheiden. Aufgrund der hieraus entstehenden unterschiedlichen Signalintensitäten lassen sich im Magnetresonanztomogramm die verschiedenen Gewebsstrukturen unterscheiden.

Weitere Faktoren spielen eine wichtige Rolle:

- Die Geschwindigkeit, mit der die Protonen sich im Körper bewegen. Diese ist beispielsweise in Arterien sehr hoch, wodurch sich hier keine Signale ableiten lassen.
- Die effektive Protonendichte: eine höhere Protonendichte sorgt für eine stärkere Magnetisierung und damit für ein stärkeres Signal.
- Der Wassergehalt des Gewebes

Grundsätzlich gibt es T1 oder T2 gewichtete Bilder. Je nach Gewichtung wird der Bildkontrast vor allem durch die T1- oder die T2-Relaxation bestimmt. Bei T1 gewichteten Bildern gilt: Eine kurze T1-Relaxations-Zeit hat beispielsweise Fett, welches somit im fertigen Bild hell erscheint, eine lange hingegen Muskeln oder graue Hirnsubstanz, deren Erscheinung im Bild daher eher als dunkel oder hypointens zu beschreiben ist. Bei T2 gewichteten Bildern gilt: z.B. Muskeln und Gewebe haben eine kurze T2-Relaxationszeit, erscheinen daher hypointens, während Wasser und



ähnliche Flüssigkeiten eine lange T2-Relaxationszeit haben, daher hell bzw. hyperintens dargestellt werden. Wasser hat sowohl die höchste T1- als auch T2-Relaxations-Zeit. (18,21,49)

### **1.3.3 Limitationen**

Die Grenzen der MRT liegen vor allem in der Akutdiagnostik, wie z.B. akute Hirnblutungen, da hier der apparative und zeitliche Aufwand im Gegensatz zur CT sehr groß ist. Schlecht darstellen lassen sich Knochen, Verkalkungen und Lungengewebe. Gewisse metallische Implantate, insbesondere wenn sie als nicht oder nur eingeschränkt MR-tauglich eingestuft sind, können eine relative oder absolute Kontraindikation für die MR-Untersuchung darstellen. Zu diesen Implantaten gehören zum Beispiel Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Elektroden oder Sonden, manche Herzklappen und Gefäßclips, alte Gelenkprothesen oder Osteosynthesen, sowie Cochleaimplantate. Andere magnetische Gegenstände im Körper, wie zum Beispiel Granatsplitter, können ebenso wie gewisse Tätowierungen oder nicht entfernbare, magnetischer Körperschmuck, zu Problemen bei der Untersuchung führen. (19,21,49)

Im Bereich der Glioblastombildgebung gerät die MRT an ihre Grenzen, wenn es darum geht anhand der Bildmorphologie Aussagen über die Prognose von Patienten zu treffen. Weitere Schwierigkeiten können auftreten, wenn es um die Differenzierung zwischen Tumor und peritumorösem Ödem oder die Bestimmung des Resektionsausmaßes geht, da postoperative Kontrastmittelanreicherungen durch verbliebenes Tumorgewebe oder auch operationsbedingte temporäre Veränderungen entstehen können.

## 1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Die Kontrastmittelanreicherung stellt das Hauptkriterium der Magnetresonanztomographie bei der Abgrenzung von hochaktiven Tumoranteilen bei Glioblastomen gegenüber physiologischen Regionen dar. Diese Anreicherung kann verschiedene Formen annehmen, von einem klar begrenzten, schmalen Rahmen, der sich um den Tumor herum befindet, über eine meist breite, palisadenförmig anmutende Form, bei der die Grenzen teils anfangen zu verschwimmen, bis hin zu einer den gesamten Tumor ausfüllenden Anreicherung.

Nach unserem Kenntnisstand gibt es in der bisherigen Literatur nur vereinzelte Untersuchungen, die sich mit den verschiedenen Anreicherungsformen, warum sie entstehen oder welche Rückschlüsse sich aus ihnen ziehen lassen, wie z.B. den Zusammenhang mit molekularpathologischen Markern, beschäftigt haben. Ziel dieser Untersuchung sollte die Erhebung eines Imaging Biomarkers zur nicht-invasiven und schnellen Abschätzung der Prognose von Glioblastompatienten sein. Hierzu erfolgte die detaillierte visuelle Analyse des Kontrastmittelanreicherungsverhaltens der Tumoren im MRT im Hinblick auf die Kontrastmittelmorphologie von neu diagnostizierten Glioblastomen. Ferner sollte das mögliche Bestehen von Korrelationen zwischen den auf Basis der visuellen Auswertung definierten Anreicherungstypen und bestimmten molekularpathologischen (MGMT-Promotermethylierung) und klinischen Parametern (Patientenalter, Resektionsstatus, präoperativer Karnofsky-Index, präoperatives Tumolvolumen, Makrovaskularisierungsgrad des Tumors) geprüft werden.

Ziel sollte es sein, ein einfaches und im klinischen Alltag problemlos anwendbares MRT-basiertes Werkzeug zu etablieren, das der präoperativen Prognoseabschätzung dient. Bisher gibt es keinen in der klinischen Routine einsetzbaren bildmorphologischen Parameter, der Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben unabhängig von klinischen Faktoren wie Alter, Resektionsstatus und Karnofsky-Index zulässt. Mit Hilfe eines solchen Parameters könnte eine präoperative Therapiestratifizierung durchgeführt werden. Eine zuverlässige, auf MRT-Bildern basierende Prognoseabschätzung könnte wegweisend für die durchzuführende operative Therapie sein. So könnten Patienten mit prognostisch schlechtem Outcome eine schonendere und Patienten mit prognostisch gutem Outcome eine radikalere

Resektion des Tumors erhalten, da das einzugehende peri- und postoperative Risiko an das zu erwartende Gesamtüberleben des individuellen Patienten angepasst werden könnte.

## 2 Methoden und Materialien

Die örtliche Ethikkommission hat nach Prüfung des Antrags mit textlicher Projektbeschreibung sowie kursorischer Sach- und Rechtsprüfung und Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses keine berufsethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des vorliegenden Forschungsvorhabens geäußert (Zeichen der Ethikkommission: 17-692-104).

### 2.1 Datenakquise

Um die Daten, auf der diese Arbeit beruht, zu erheben, wurden verschiedene Computer mit Windows 7 Professional im Institut für Röntgendiagnostik im Universitätsklinikum Regensburg genutzt. Zur Erstellung der Datenbank wurde Microsoft Excel 2010 verwendet. Um die zu Anfang in Frage kommenden Patienten mit höhergradigen, hirneigenen Hirntumoren zu finden, wurde die Freitextsuche des Nexus / Radiologie .med RIS Client 9.3.3016 (Service Pack 3a, Hersteller: Nexus AG, Donaueschingen, Deutschland) mit den Suchbegriffen „Gliom“, „Glioblastom“ und „Glioblastoma“ im Zeitraum 02-2005 bis 02-2014 durchgeführt.

Hieraus ergab sich eine chronologische Liste von Patienten, die zur präoperativen MRT-Untersuchungen im Institut der Röntgendiagnostik waren und bei denen die dazugehörigen Berichte eines dieser Wörter beinhalteten. Bei der Aufstellung der Kriterien für eine weitere Eingrenzung der Patienten wurde sich an der Tabelle 1 zu entnehmenden Gradeinteilung der WHO von Hirntumoren orientiert. Tumoren des WHO-Grades I, II und III wurden ausgeschlossen. Die gesammelten Fälle wurden unter Kontrolle der einzelnen Berichte darauf, ob auch die gewünschten Kriterien (Glioblastom WHO Grad IV) in der Diagnose erfüllt waren, mit einer fortlaufenden Patientennummer zur späteren Pseudonymisierung versehen und samt Geburtsdatum in die Datenbank aufgenommen. Duplikate konnten, falls notwendig, durch eine Suche in der Datenbank vor dem Übertragen vermieden werden. Zu jedem Fall wurde die digitale Krankenakte des Patienten im Krankenhausinformationssystem aufgerufen, wenn Zweifel bestanden, die Diagnose und der Verlauf im Arztbrief kontrolliert und das Datum der Resektion und/oder der stereotaktischen Biopsie übernommen. Zudem wurden Angaben bezüglich MGMT-Promotermethylierung (in %), Tumorklassifikation

bzw. endgültiger Diagnose und Rezidiv vs. Erstdiagnose mit Hilfe der Berichte der neuropathologischen Untersuchungen der Datenbank hinzugefügt.

WHO Grad	Charakteristika	Häufige Vertreter
I	<b>Benigne</b> Tumore - kurative Therapie ist durch operative Resektion der Raumforderung möglich	Pilozytisches Astrozytom Neurinom Meningeom Hypophysenadenom
II	<b>Benigne</b> Tumore – dennoch infiltratives Wachstum und Gefahr der Destruierung von umliegendem Gewebe. Neigung zu Rezidiven. Bei entsprechender Therapie keine Einschränkung der Lebenszeit	Diffuses Astrozytom (IDH-mutiert) Oligodendrogliom (IDH-mutiert und 1p/19q kodeletiert) Ependymom
III	<b>Maligne</b> Tumore – Verminderung der Lebenszeit ist sehr wahrscheinlich	Anaplastisches Astrozytom (IDH-mutiert) Anaplastisches Oligodendrogliom (IDH-mutiert und 1p/19q kodeletiert) Anaplastisches Ependymom
IV	<b>hochmaligne</b> Tumore – signifikante Verkürzung der Lebenszeit. Häufig keine effektive Therapie möglich (aufgrund der Lage)	Glioblastom Embryonale Tumoren (z.B. alle Subtypen d. Medulloblastoms) (Germinom Primäres malignes Lymphom)

**Tabelle 1: Klassifikation von Hirntumoren nach WHO-Graden (17,73,74)**

Des Weiteren wurde aus der syngo Imaging VB36D Software von Siemens das Datum der MRT Untersuchung in die Datenbank übernommen. Ebenfalls wurde ermittelt, ob eine T1-gewichtete, wenn möglich axiale Sequenz mit Kontrastmittel, T2 FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) sowie eine diffusionsgewichtete Sequenz Teil der präoperativen Aufnahmen waren.

Falls eine der genannten Sequenzen oder gar die ganze Untersuchung fehlte, wurde dies entsprechend in der Excel Datenbank vermerkt. Bei fehlenden Sequenzen oder Untersuchungen wurde geprüft, ob entsprechende Aufnahmen gegebenenfalls im PACS des Bezirksklinikums Regensburg vorlagen. Hierzu wurde ein Computer des Instituts für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg verwendet, der

über Zugriffsrechte auf die entsprechenden radiologischen Daten des Bezirksklinikums verfügt. Die Ergebnisse der Suche mit Inovision Professional Version 5.2.2 (NEXUS / Inovit GmbH, Ismaning, Deutschland) wurden in der Datenbank vermerkt.

MGMT-Promotermethylierungsstatus (methyliert vs. unmethyliert) sowie IDH Status (IDH1, IDH 2, Wildtyp vs. Mutation (z.B. R132H)) wurden, falls nicht in den digitalen Krankenakten im Krankenhausinformationssystem vorhanden, mit der Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Riemenscheider, Leiter der Neuropathologie des Universitätsklinikums Regensburg, und der Unterstützung von Natalia Velez Char, M.D., M.Sc., unter Zuhilfenahme von dc-Pathos (dc-systeme Informatik GmbH, Heiligenhaus, Deutschland) wenn möglich ergänzt.

Mit diesem Vorgehen ließen sich in der Datenbank 517 MRT Untersuchungen von insgesamt 388 verschiedenen Patienten sammeln.

## 2.2 Erstellen der Datenbank

Im nächsten Schritt wurden die Kriterien verfeinert und eine entsprechende Liste mit Patienten für die Auswertung angelegt. Initial sollte die Rolle des MGMT-Promotermethylierungsstatus sowie IDH 1 oder 2 Mutationen untersucht werden. Da der IDH-Status nicht bei einer ausreichenden Anzahl von Patienten vorlag, musste auf diese Auswertung verzichtet werden. Aus der Datenbank, die inzwischen durch die Sichtung der molekularpathologischen Befunde auch einige Patienten mit Tumoren des WHO Grad III umfasste, wurden nur diejenigen mit einem Glioblastom (WHO Grad IV) für die Auswertung übernommen. Ein erneutes Aufarbeiten der Patientenliste unter den radiologischen Kriterien, dass keine diffusionsgewichtete Sequenz Voraussetzung für eine Beurteilung und die Aussagekraft einer T2 TSE mit der einer FLAIR in dem Studiendesign vergleichbar ist, präziserte die Anzahl der für die Auswertung in Frage kommenden Patienten. Alle Rezidive wurden aussortiert, sodass nur noch Patienten, bei denen die Erstdiagnose in der Datenbank festgehalten war, übrigblieben.

Erste Testläufe der Auswertungskriterien bestätigten, dass eine T2 FLAIR bzw. T2 TSE nicht zwingend für die Erhebung der erarbeiteten Parameter notwendig war. Daher wurden alle in der Datenbank aufgrund von nicht vollständiger Bildgebung markierten Patienten nochmals gesichtet und alle, für die eine präoperative T1 mit Kontrastmittel im System vorhanden war, in die Liste der auszuwertenden Patienten übernommen.

Mit Hilfe des SAP Krankenhausinformationssystems und der Siemens syngo Imaging VB36D Software wurden nach der Auswertung folgende Parameter ergänzt: Resektion oder nur Biopsie, Datum des jeweiligen Eingriffs und Resektionsstatus (falls zutreffend).

Zusätzliche klinische Information wie das Gesamtüberleben (OS), der Karnofsky Index (in %) sowie das Tumolvolumen wurde aus Datenbanken des Tumorzentrums Regensburg übernommen.

## **2.3 Geräte**

Die im Institut für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführten Untersuchungen erfolgten entweder an einem MAGNETOM Skyra 3T, MAGNETOM Avanto 1,5T, MAGNETOM Vision Plus 1,5T, oder MAGNETOM Symphony 1,5T der Siemens Healthcare GmbH. Für die Untersuchungen im Bezirksklinikum Regensburg wurden ein Siemens MAGNETOM Symphony 1,5T oder MAGNETOM Aera 1,5T verwendet.

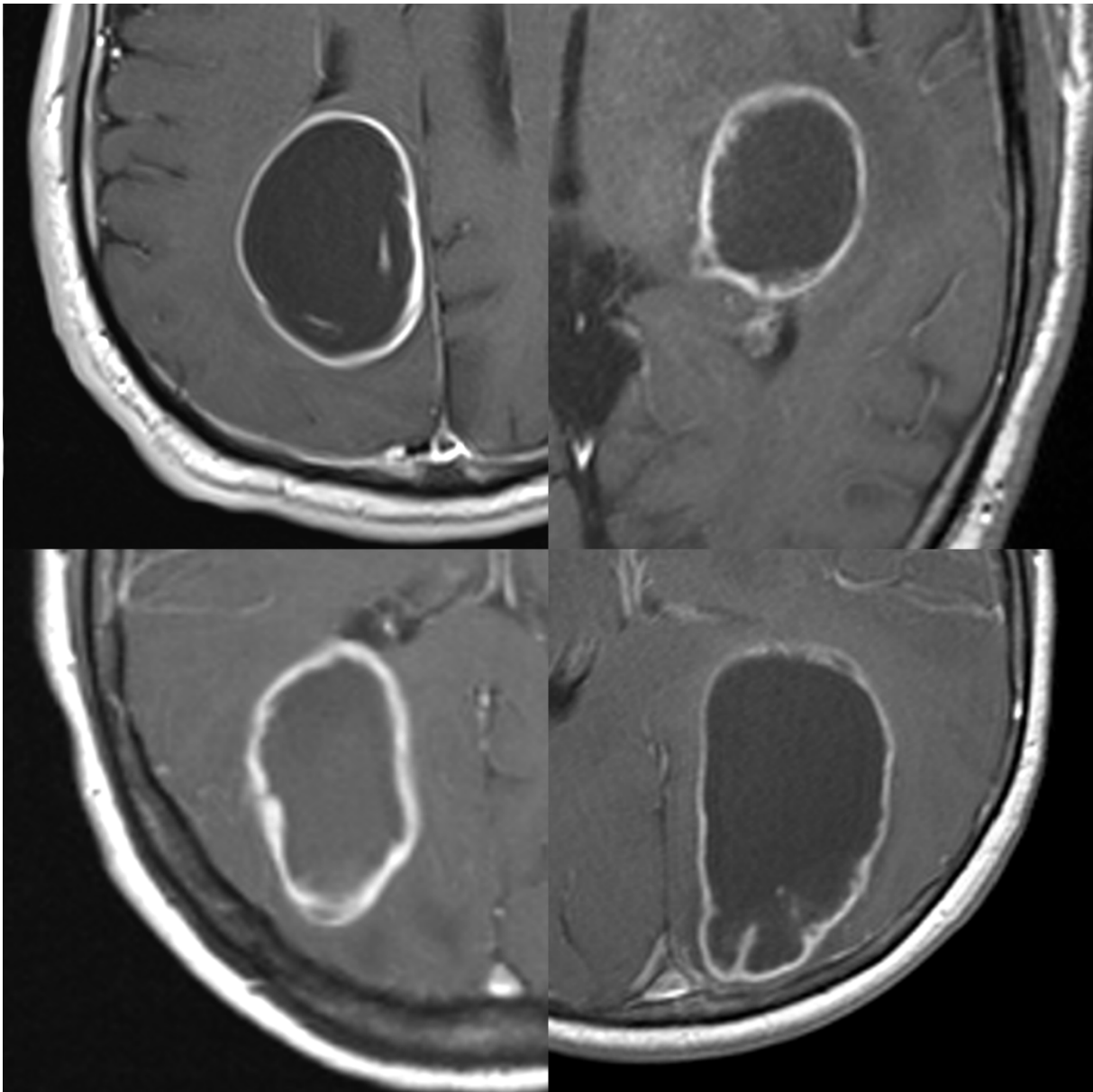


## 2.4 Auswertung

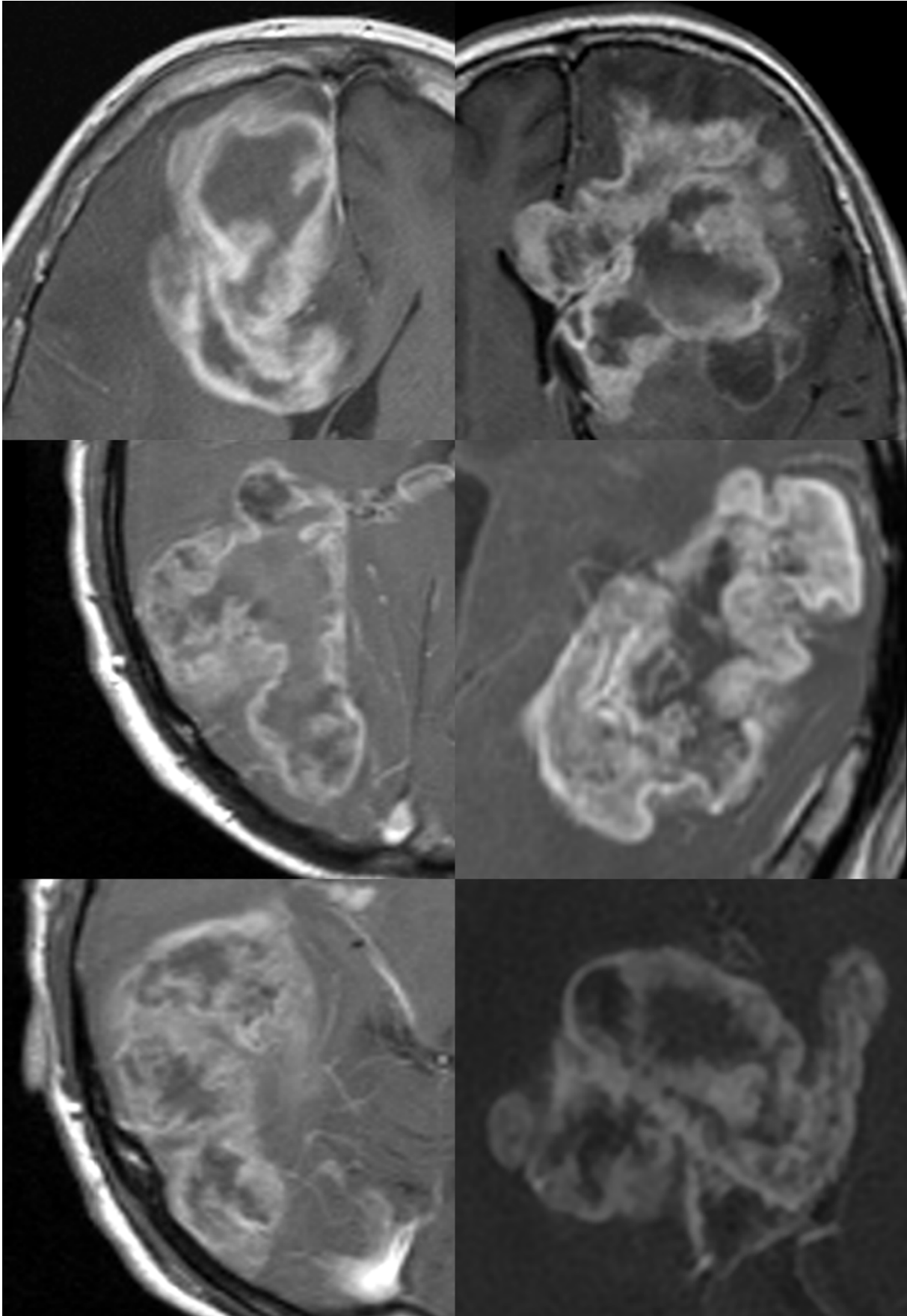
Die Auswertung der MRT Bilder der gesammelten Patienten erfolgte mit Hilfe der syngo Imaging VB36D Software von Siemens inklusive der darin enthaltenen Werkzeuge und in enger Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Christina Wendl, Fachärztin für Radiologie mit der Zusatzbezeichnung Neuroradiologin, Leiterin des neuroradiologischen Zentrums des Universitätsklinikums Regensburg. Es wurde hauptsächlich die axiale T1 gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel genutzt. Falls andere Sequenzen oder Ebenen zur Verfügung standen, durften diese jedoch auch zugunsten einer verbesserten Beurteilbarkeit verwendet werden. Falls es keine axialen T1 Bilder mit Kontrastmittel gab, wurden diese, falls möglich, aus 3D Datensätzen nachträglich in Siemens syngo.via VB10B berechnet. Die Auswertung erfolgte verblindet, es waren für die beteiligten Personen die klinischen Daten der Patienten nicht sichtbar, wodurch hier ein Bias ausgeschlossen werden konnte. Folgende bildmorphologische Parameter wurden für die Beurteilung der Tumoren angewendet:

- Anzahl der kontrastmittelanreichernden Herde insgesamt
- Anzahl der kontrastmittelanreichernden Herde mit Diameter > 1cm
- Lokalisation des Hauptanteils des Tumors
  - Hemisphäre (links oder rechts)
  - Gehirnlappen (frontal, parietal, temporal oder occipital)
- Beidseitig, also hemisphärenübergreifend (ja oder nein)
- Geometrische Form der Anreicherung des Tumors (rund/oval oder polylobuliert)
- Form des KM-Anreicherungsmusters des Tumors (rahmenförmig (Abbildung 12), palisadenförmiger (Abbildung 13), spot like, ausfüllend)
- Grad der Makro-Vaskularisation innerhalb der Nekrose (Sichtbare Gefäße im Nekroseareal; keine, vereinzelte, viele; siehe Abbildung 14)
- Größe der Anreicherung (maximaler axialer Diameter der größten Kontrastmittelanreicherung in mm, siehe Abbildung 15)
- Größe der Nekrose (maximaler axialer Diameter des größten Nekroseareals in mm, siehe Abbildung 16)
- Dicke des Anreicherungssaums in mm (Abbildung 17)
  - 3 Messwerte an verschiedenen Stellen des Tumors

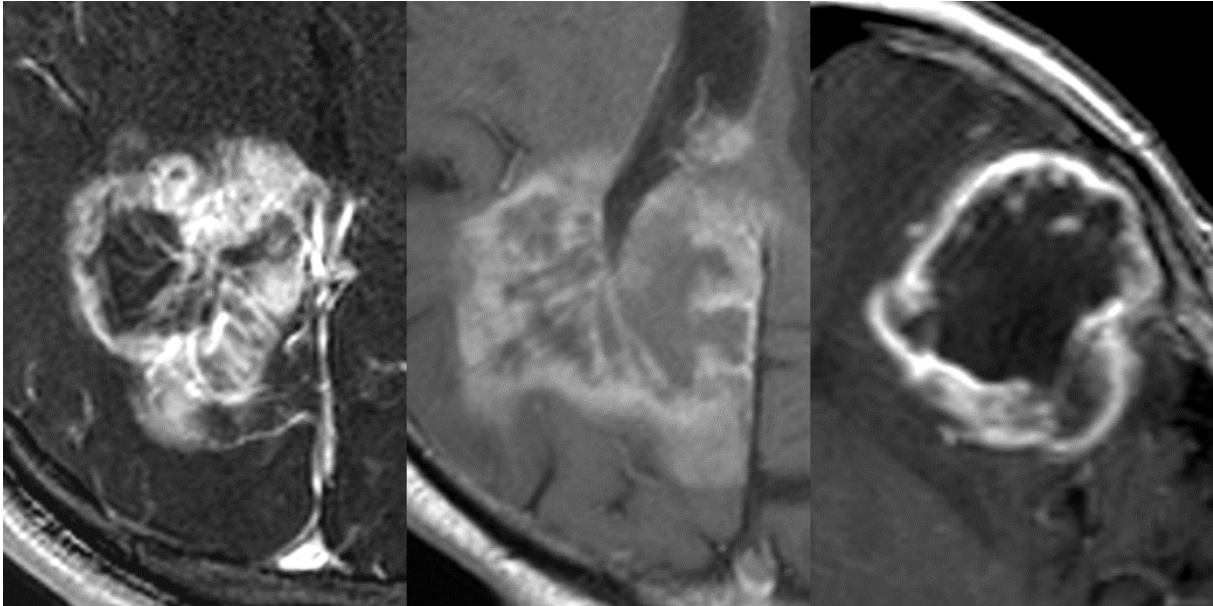
- Mittelwert aus diesen 3 Messwerten
- Abgrenzung der Anreicherung des Tumors (bewertet wurde die Begrenzung des kontrastmittelanreichernden Tumoranteils) zum angrenzenden Gewebe (scharf oder diffus)



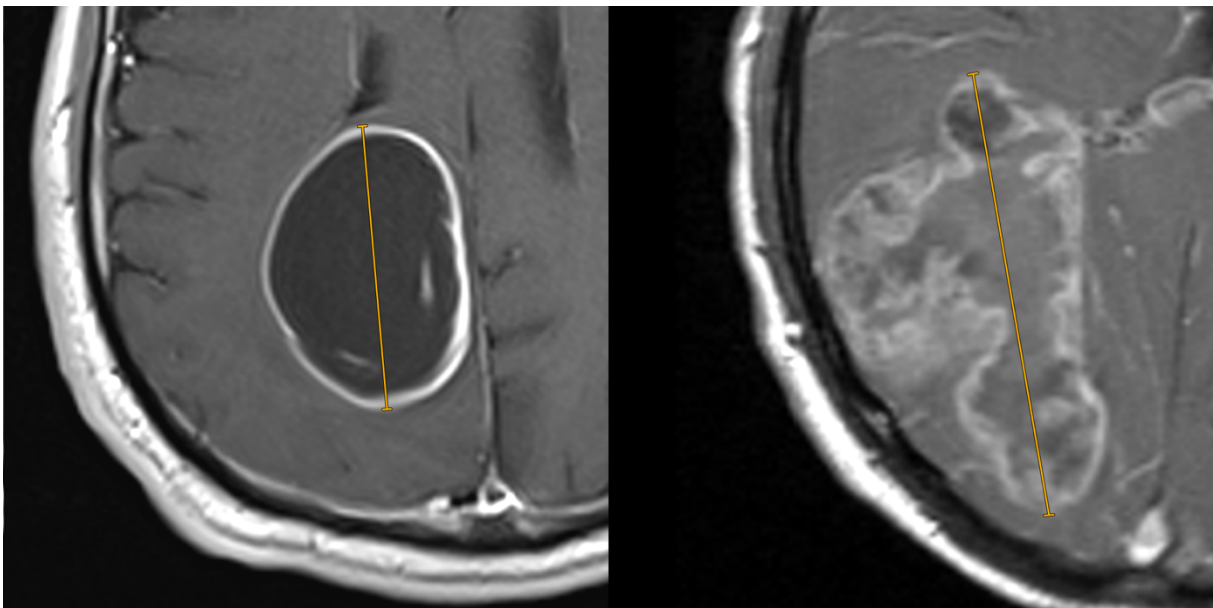
**Abbildung 12: Glioblastome mit rahmenförmiger Anreicherung dargestellt in Ausschnitten aus axialen post-KM T1 MRT Sequenzen**



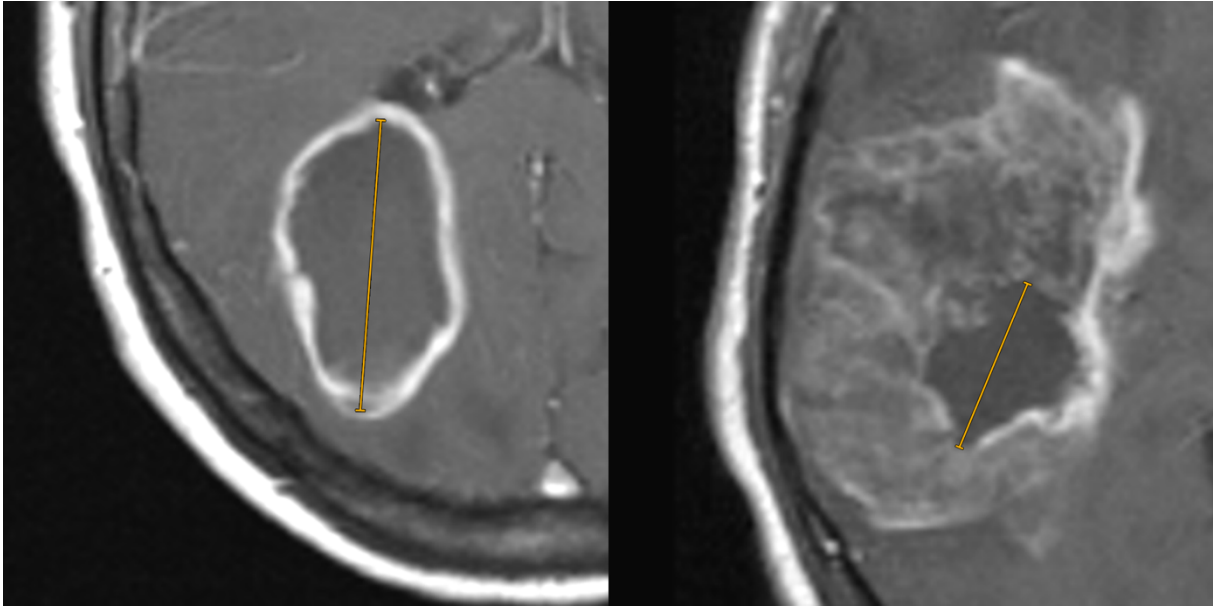
**Abbildung 13: Glioblastome mit palisadenförmiger Anreicherung dargestellt in Ausschnitten aus axialen post-KM T1 MRT Sequenzen**



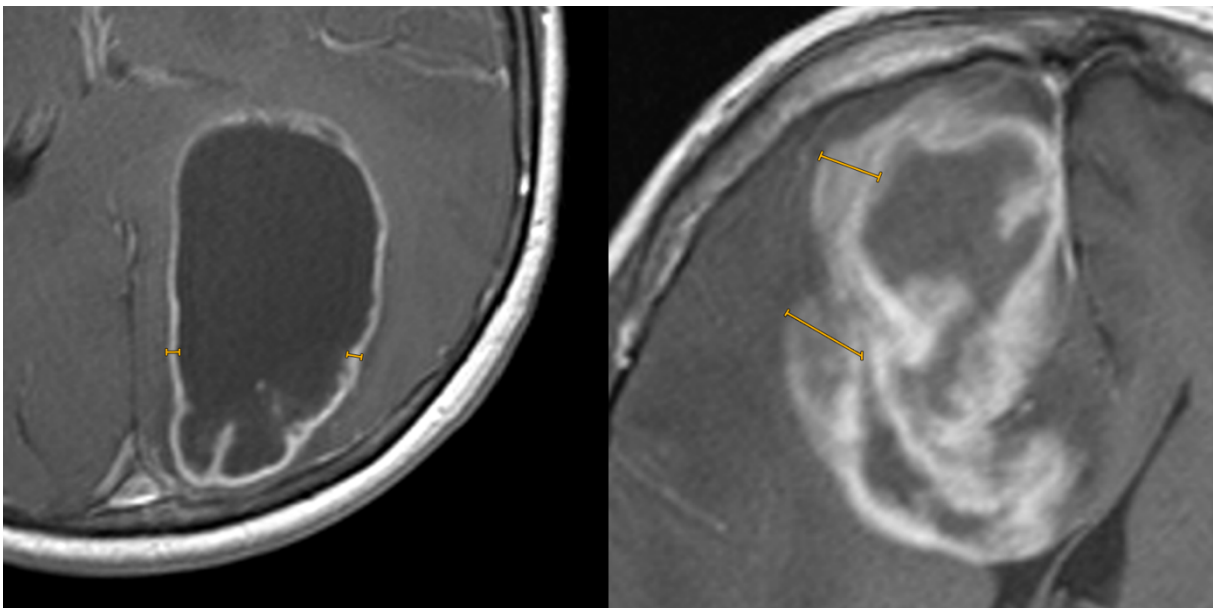
**Abbildung 14: Glioblastome mit ausgeprägter (links, Mitte) und geringfügiger (rechts) Makrovaskularisierung dargestellt in Ausschnitten aus axialen post-KM T1 MRT Sequenzen**



**Abbildung 15: Beispiele für die manuelle Messung des größten Durchmessers des Glioblastoms in T1 gewichteten post-KM Sequenzen durch den Anwender bei einem Tumor mit rahmenförmigem (links) und palisadenförmigem (rechts) Anreicherungsmuster**



**Abbildung 16:** Beispiele für die manuelle Messung des größten Nekroseareals des Glioblastoms in T1 gewichteten post-KM Sequenzen durch den Anwender bei einem Tumor rahmenförmigem (links) und palisadenförmigem (rechts) Anreicherungsmuster



**Abbildung 17:** Beispiele für die manuelle Messung der maximalen Dicke der Kontrastmittelanreicherung des Glioblastoms in T1 gewichteten post-KM Sequenzen durch den Anwender bei einem Tumor rahmenförmigem (links) und palisadenförmigem (rechts) Anreicherungsmuster. Dieser Parameter wurde an drei verschiedenen Stellen des Tumors erhoben. Anschließend wurde der Mittelwert berechnet.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung (Prof. Dr. Martin Proescholdt, Oberarzt und Leiter des Forschungslabors der Neurochirurgie am Universitätsklinikum Regensburg) wurde mit Stata (Version 14.2, Stata Corp, Texas, USA) durchgeführt. Es wurden Kreuztabellen mit anschließendem Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt um Unterschiede zwischen erwarteten und tatsächlichen Häufigkeiten zu ermitteln. Eine Reihe von Regressionsanalysen wurde zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen dem Gesamtüberleben bzw. dem Kontrastmittelanreicherungsmuster mit diversen anderen Faktoren durchgeführt. Mit Hilfe von Log-rank Analysen wurde das Gesamtüberleben in Bezug auf verschiedene Einflussfaktoren analysiert. Multivariate Analysemethoden, hier die Cox-Regression, wurden angewandt, um einzelne unabhängige prognostische Faktoren zu isolieren.

Als Studienparameter wurde ein Signifikanzniveau von 5% ( $p < 0,05$ ) festgelegt. Die errechnete benötigte Kollektivgröße betrug 126 Patienten. Dieses Ziel wurde in der vorliegenden Untersuchung übertroffen.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Patienten

Es wurden insgesamt 149 Patienten in die Auswertung aufgenommen. Hiervon waren 67 Frauen (44,97%) und 82 Männer (55,03%) (1:1,22). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Glioblastoms befanden sich die Patienten in einem Alter zwischen 26,7 und 87,8 Jahren. Das mediane Alter lag bei 61,8 Jahren.

Datensätze von zwei der 149 Patienten konnten aufgrund mangelnder Kontrastmittelanreicherung in den MRT Aufnahmen nicht ausgewertet werden und zehn Patienten überlebten den Beobachtungszeitraum. Das Gesamtüberleben (OS) aller Patienten betrug zwischen 0,9 und 168,2 Monaten. Wie in Abbildung 18 zu sehen, wiesen sieben Patienten teilweise deutlich höhere Überlebenswerte auf. Wenn man diese Ausreißer außer Betracht lässt, lag das Gesamtüberleben der Patienten des untersuchten Kollektivs zwischen 0,9 und 45,1 Monaten. Das gruppenübergreifende mediane Gesamtüberleben lag bei 16,2 Monaten.

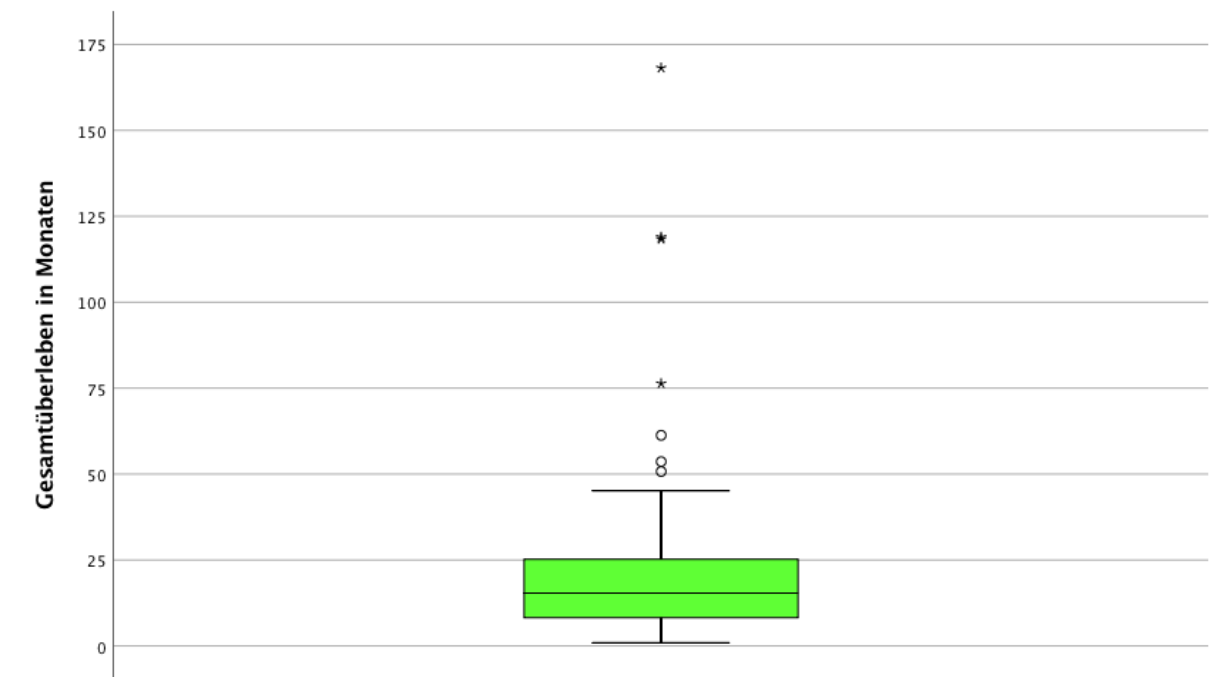
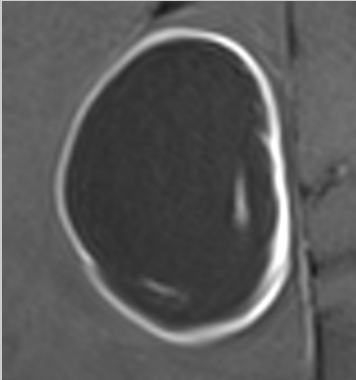
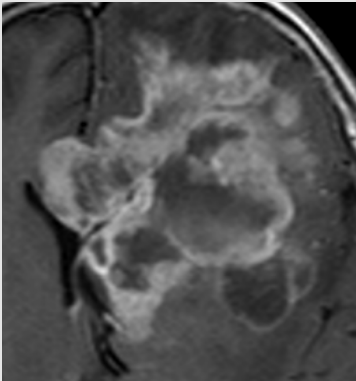
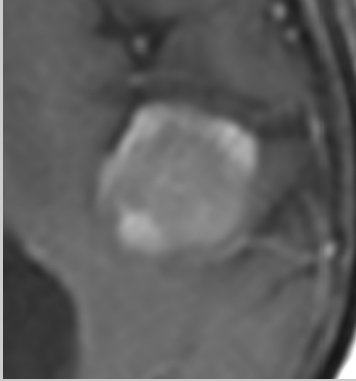


Abbildung 18: Boxplot zur Darstellung der Verteilung des Gesamtüberlebens (in Monaten) der untersuchten Patienten

46 Patienten wiesen eine rahmenförmige und 92 eine palisadenförmige Kontrastmittelanreicherung auf. Aufgrund des geringen Vorkommens des „ausfüllenden“ und des „spot like“ Kontrastmittelanreicherungsmusters wurden die insgesamt 9 Patienten dieser beiden Gruppen in der Kategorie „andere“ zusammengefasst (vgl. Tabelle 2)

Patientenzahl	KM-Anreicherungsmuster	Beispiel MRT
46	Rahmenförmig	
92	Palisadenförmig	
9	Andere	

**Tabelle 2: Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Kontrastmittelanreicherungsmuster (inkl. Beispielbildern) im untersuchten Patientenkollektiv**



### 3.2 Bekannte prognostische Faktoren

Zur Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs wurde eine Reihe von Regressionsanalysen durchgeführt. Mit Hilfe dieser wurde überprüft, ob die Patienten in der angelegten Datenbank bekannte Risikofaktoren für ein verringertes Gesamtüberleben aufwiesen und in dieser Hinsicht als repräsentativ anzusehen sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Erwartungsgemäß zeigt das Patientenalter einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben ( $p = 0,006$ ; 95%-Konfidenzintervall:  $-0,2250 - -0,0373$ ). Der präoperative Karnofsky-Index stellte sich, in Bezug auf das Gesamtüberleben, als signifikanter Einflussfaktor dar ( $p = 0,002$ ; 95%-Konfidenzintervall:  $0,0609 - 0,2565$ ). Ebenso verhielt es sich mit dem Resektionsausmaß (Extend of Resection, EoR) ( $p = 0,005$ ; 95%-Konfidenzintervall:  $0,0530 - 0,2906$ ). Auch zwischen dem präoperativen Volumen des Tumors und dem Gesamtüberleben ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,023$ ; 95%-Konfidenzintervall:  $-0,4179 - -0,0317$ ).

OS	P> t	95%-Konfidenzintervall		
Alter	0,006	-0,2250	-	-0,0373
KI prä-OP	0,002	0,0609	-	0,2565
EoR	0,005	0,0530	-	0,2906
Vol. prä-OP	0,023	-0,4179	-	-0,0317

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalysen zur Ermittlung der Signifikanz der jeweiligen Zusammenhänge zwischen dem Patientenalter, präoperativen Karnofsky-Index (KI prä-OP), Resektionsausmaß (EoR), bzw. präoperativen Tumolvolumen (Vol. prä-OP) und dem Gesamtüberleben (OS). Signifikanzniveau  $p < 0,05$**

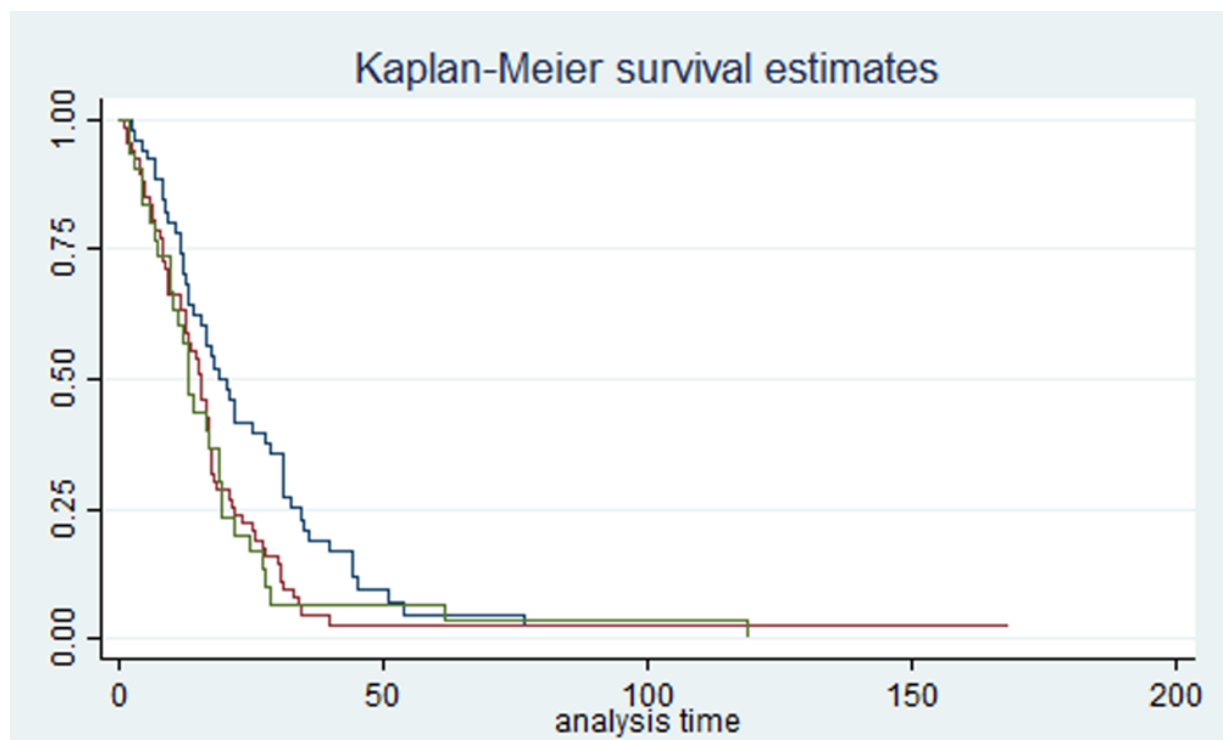
Basierend auf den Ergebnissen der Regressionsanalysen kann gesagt werden, dass es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um eine repräsentative Gruppe von Patienten handelt, bei denen bekannte Risikofaktoren einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben aufweisen.

### 3.3 MGMT und Gesamtüberleben

Der Status der Methylierung des MGMT-Promoters gilt als prognostischer Parameter bei Glioblastompatienten, wobei eine vermehrte Methylierung mit einem besseren Gesamtüberleben einhergeht. (23,64,65) Diese Beobachtung konnte auch für das vorliegende Patientenkollektiv bestätigt werden. Patienten mit methyliertem MGMT-Promoter erreichten ein um 4,8 Monate längeres medianes Überleben (15,4 vs. 20,2 Monate) als jene, bei denen keine Methylierung vorlag (Tabelle 4, Abbildung 19).

MGMT	Time at risk	Inzidenzrate	Überlebenszeit		
			25%	50%	75%
methyliert	1234,1	0,038	11,61	20,19	34,52
unmethyliert	1168,0	0,053	8,12	15,39	21,63
unbekannt	559,8	0,054	6,87	13,08	19,33

**Tabelle 4: Gesamtüberleben (OS) der Patienten in Abhängigkeit des MGMT-Promotermethylierungsstatus. Time at risk in Monaten**



**Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve mit dem Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit des MGMT-Promotermethylierungsstatus (blau = methyliert, rot = unmethyliert, grün = unbekannt)**

### 3.4 Tumormakrovaskularisierung und Gesamtüberleben

Das im Rahmen dieser Arbeit anhand des Kontrastmittelverhaltens im MRT erhobene Ausmaß der Makrovaskularisierung des Tumors zeigte in der Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang mit der Überlebensdauer der Patienten ( $p = 0,480$ ; 95%-Konfidenzintervall:  $-0,0073 - 0,0034$ ). Dies ist zudem in Tabelle 5 und in der Kaplan-Meier-Kurve ersichtlich (Abbildung 20).

Makrovask.	Time at risk	Inzidenzrate	Überlebenszeit		
			25%	50%	75%
keine	2221,5	0,043	8,7	16,1	27,4
einzelne	417,2	0,053	9,2	16,2	25,6
multiple	309,3	0,058	8,8	14,5	21,6

Tabelle 5: Gesamtüberleben (OS, in Monaten) der Patienten in den verschiedenen, nach Makrovaskularisierungsgrad des Tumors (Makrovask.) eingeteilten Gruppen. Time at risk (in Monaten)

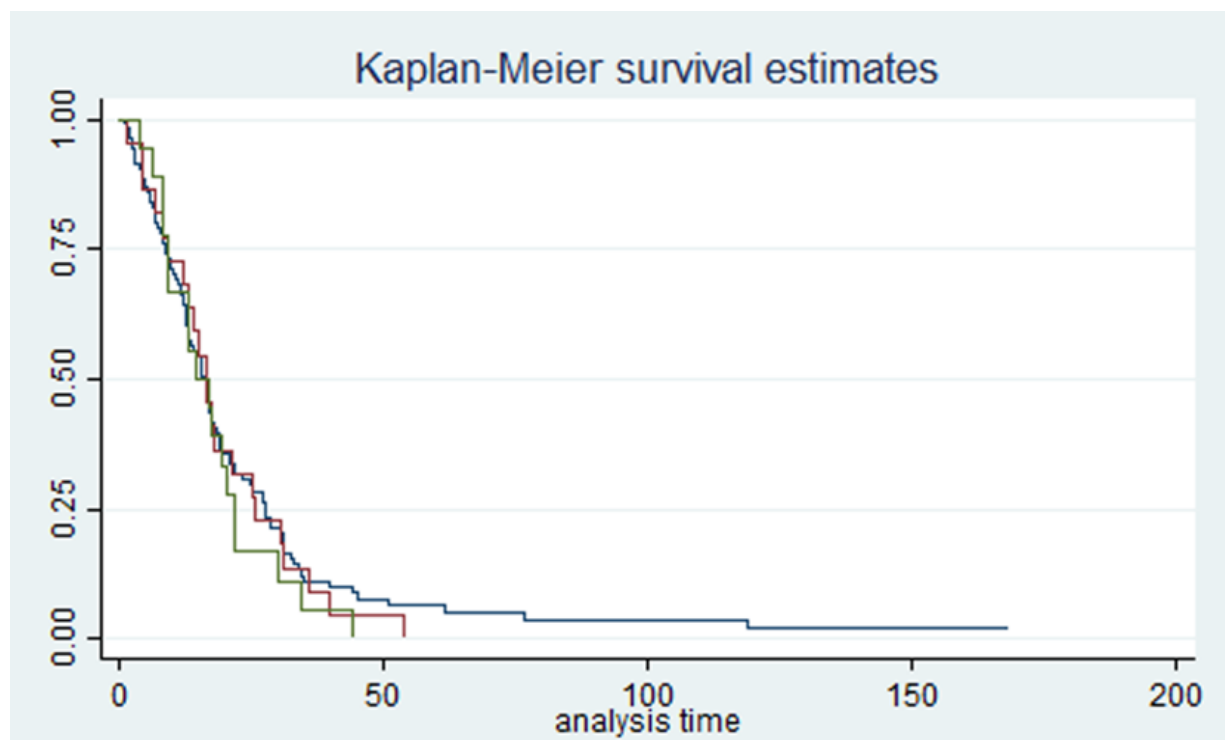


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve mit dem Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit des Grades der Makrovaskularisierung des Glioblastoms (blau = keine, rot = einzelne, grün = multiple)

### 3.5 Muster der Kontrastmittelanreicherung und Auswirkung auf das Gesamtüberleben

In der Regressionsanalyse zeigte sich eine signifikante Relation zwischen der Dicke der Kontrastmittelanreicherung, die wiederum in einem direkten Zusammenhang mit den zur Gruppeneinteilung angewandten KM-Mustern stand, mit dem Gesamtüberleben ( $p = 0,004$ ; 95%-Konfidenzintervall:  $-0,0810 - -0,0158$ ).

Hauptkriterium der statistischen Auswertung waren die visuell ermittelten Tumor-Phänotypen im Kontrastmittelbild (palisadenförmig vs. rahmenförmig), da diese das eindrücklichste Charakteristikum zur Unterscheidung der Glioblastome im MRT-Bild darstellten. Aufgrund des sehr geringen Vorkommens des „spot like“ und „ausfüllenden“ Anreicherungsmusters, wurden diese unter „andere“ zusammengefasst. Es wurde ein Log-Rank Test zum Vergleich der bei einer gleichmäßigen Verteilung zwischen den Patientengruppen erwarteten und den tatsächlich stattgefundenen Ereignissen durchgeführt. Dieser zeigte, ein deutlich höheres Vorkommen der palisadenförmigen als der ringförmigen Anreicherungsform des Kontrastmittels (Tabelle 6).

Eine Analyse der Gesamtüberlebenszeiten der verschiedenen Patientengruppen ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit den rahmen- und der Gruppe mit der palisadenförmigen Kontrastmittelanreicherung in allen Perzentilen (Tabelle 7). Das Vorhandensein eines rahmenförmigen Anreicherungsmusters ging im Vergleich mit dem palisadenförmigen Muster mit einem deutlich besseren Gesamtüberleben (medianes OS: 20,9 vs. 13,0 Monate) einher. Patienten in der Gruppe „andere“ hatten das geringste mediane Gesamtüberleben von 10,6 Monaten. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass diese heterogene Gruppe deutlich weniger Patienten aufweist als die beiden zuvor erwähnten. Die Unterschiede im Gesamtüberleben sind nochmals in einer Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht (Abbildung 21). Eine nach Perzentilen aufgeteilte Übersicht des Gesamtüberlebens der Gruppen mit rahmenförmigem und palisadenförmigem Kontrastmittelanreicherungsmuster sowie des relativen und absoluten Überlebenszeitvorteils bietet Tabelle 8.

KM-Muster	Beobachtet	Erwartet
Rahmenförmig	41	64,81
Palisadenförmig	88	67,30
Andere	8	4,88
Gesamt	137	137,00

**Tabelle 6: Log-rank Test für die „Equality of survivor functions“ zum Vergleich der beobachteten und erwarteten Todesfälle bei gleichmäßiger Verteilung in allen Patientengruppen nach Kontrastmittelanreicherungsmuster**

KM-Muster	Time at risk	Inzidenzrate	Überlebenszeit		
			25%	50%	75%
Rahmenförmig	1379,9	0,029	15,5	20,9	34,7
Palisadenförmig	1459,1	0,060	6,8	13,0	21,6
Andere	108,9	0,073	6,7	10,6	16,4

**Tabelle 7: Gesamtüberleben (OS, in Monaten) der Patienten in den verschiedenen, nach Kontrastmittelanreicherungsmuster (KM-Muster) eingeteilten Gruppen**

OS	Rahmenförmig	Palisadenförmig	$\Delta$	rel. % Vorteil
25%	15,5	6,8	8,8	129,41
50%	20,9	13,0	7,9	60,77
75%	34,7	21,6	13,1	60,65

**Tabelle 8: Nach Perzentilen aufgeteilte Gesamtüberlebenszeit der Patientengruppen (OS, in Monaten), Überlebensdifferenz ( $\Delta$ , in Monaten) und relativer prozentualer Überlebensvorteil (rel. % Vorteil) von Patienten mit rahmenförmigen im Vergleich zu Patienten mit palisadenförmigen Kontrastmittelanreicherungsmustern**

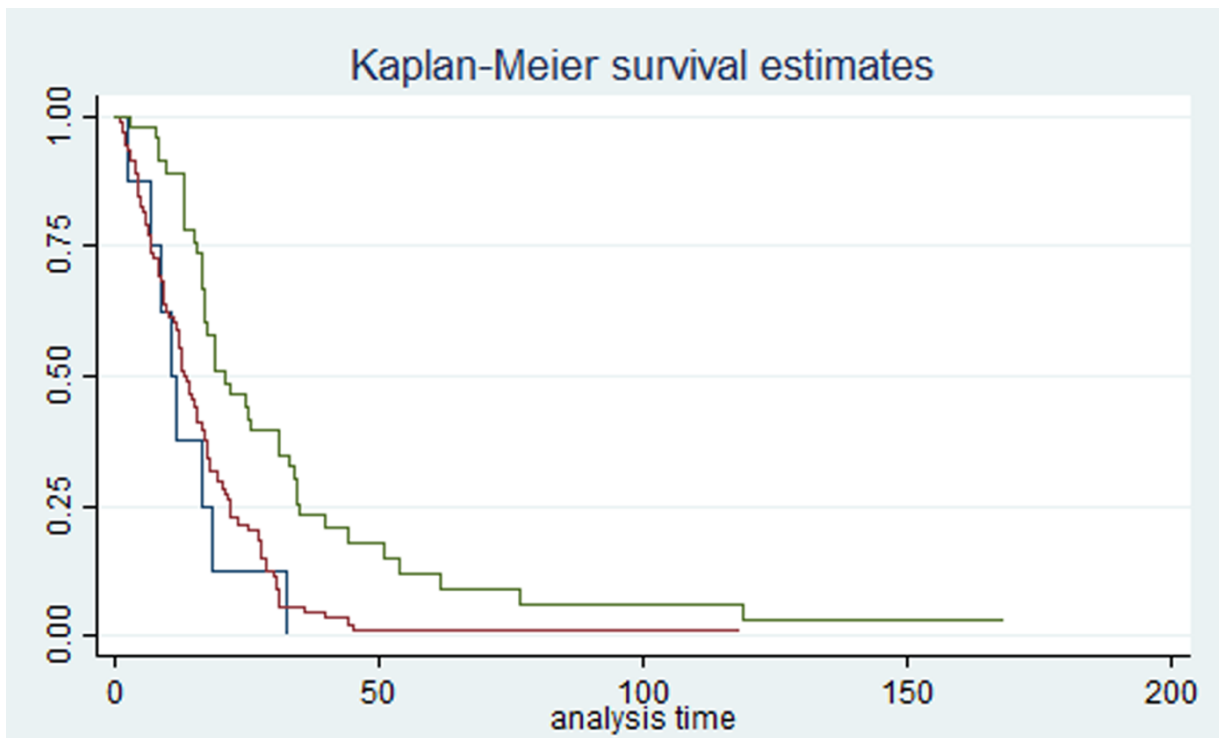


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve mit dem Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit der verschiedenen Kontrastmittelanreicherungsmuster (grün = rahnenförmig, rot = palisadenförmig, blau = andere)

Zum Ausschluss von Abhängigkeiten der verschiedenen prognostischen Faktoren voneinander wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde der Hazard Ratio für das Ereignis des längeren Überlebens der Patienten berechnet. Verbessert wurde das Überleben durch die MGMT-Promotermethylierung (HR: 1,395). Ein deutlich erniedrigter Hazard Ratio (0,609) und damit eine positive Auswirkung auf das Überleben wies das Kontrastmittelmuster auf. Die Cox-Regressionsanalyse (Tabelle 9) zeigte, dass es sich bei den in dieser Arbeit vorgestellten, verschiedenen Mustern der Kontrastmittelanreicherungen von Glioblastomen im MRT um unabhängige prognostische Faktoren handelt.

	HR	P> z	95%-Konfidenzintervall	
Alter	1,035	0,000	1,0171	- 1,0527
EoR	0,977	0,000	0,9656	- 0,9884
Vol. prä-OP	1,009	0,007	1,0023	- 1,0149
KM-Muster	0,609	0,003	0,4397	- 0,8440
MGMT	1,395	0,006	1,1000	- 1,7703
KI prä-OP	0,969	0,000	0,9540	- 0,9849

**Tabelle 9: Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Ermittlung der Unabhängigkeit der prognostischen Faktoren (Alter, Resektionsausmaß (Extent of resection, EoR), präoperatives Tumolvolumen (Vol. prä-OP), Kontrastmittelanreicherungsmuster (KM-Muster), MGMT-Promotermethylierungsstatus (MGMT), präoperativer Karnofsky-Index (KI prä-OP)) von einander und der Berechnung der entsprechenden Hazard Ratios. Signifikanzniveau  $p < 0,05$**

### 3.6 Kontrastmittelanreicherung und Auswirkung auf andere Faktoren

Zur weiteren Überprüfung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Kontrastmittelanreicherungsmuster und anderen, prognostisch relevanten Faktoren wurde eine Reihe von Regressionsanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 10 zusammengefasst sind.

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anreicherungsmuster des Kontrastmittels und dem Patientenalter, der MGMT-Promotermethylierung, dem präoperativen Karnofsky-Index oder dem präoperativen Tumolvolumen festgestellt. Eine statistisch signifikante Korrelation ergab sich zwischen dem Muster der Kontrastmittelanreicherung und der Dicke des kontrastmittelanreichernden Saumes der Tumoren.

KM-Muster	P> t	95%-Konfidenzintervall
Alter	0,448	-0,0102 - 0,0045
MGMT	0,513	-0,0828 - 0,1649
KI prä-OP	0,121	-0,0015 - 0,0124
Vol. prä-OP	0,299	-0,0051 - 0,0017
KM-Dicke	0,000	-0,0791 - -0,0431

**Tabelle 10: Ergebnisse der Regressionsanalysen zur Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Kontrastmittelanreicherungsmuster. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anreicherungsform und dem Patientenalter (Alter), MGMT-Promotermethylierungsstatus (MGMT), dem präoperativen Karnofsky-Index (KI prä-OP) oder dem präoperativen Tumolvolumen (Vol. prä-OP), jedoch eine signifikante Korrelation mit der Dicke der kontrastmittelanreichernden Anteile der Tumoren (KM-Dicke). Signifikanzniveau  $p < 0,05$**



Aufgrund der prognostischen Wichtigkeit der MGMT-Promotermethylierung wurde ergänzend ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt (Tabelle 11). Die Verteilung der Kontrastmittelanreicherungsmuster war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten mit methyliertem und unmethyliertem MGMT-Promoter ( $p = 0,643$ ). Es handelt sich daher bei dem Anreicherungsmuster um einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben. Ein nicht-invasiver Rückschluss auf die MGMT-Promotermethylierung lässt sich anhand der untersuchten bildmorphologischen Kriterien nicht ziehen.

KM-Muster		MGMT Status			Gesamt
		Methyliert	Unmethyliert	Unbekannt	
Rahmenförmig	Beobachtet	17,0	18,0	11,0	46,0
	Erwartet	16,3	20,0	9,7	46,0
Palisadenförmig	Beobachtet	30,0	43,0	19,0	92,0
	Erwartet	32,5	40,1	19,4	92,0
Andere	Beobachtet	5,0	3,0	1,0	9,0
	Erwartet	3,2	3,9	1,9	9,0
Gesamt	Beobachtet	52,0	64,0	31,0	147,0
	Erwartet	52,0	64,0	31,0	147,0

**Tabelle 11: Chi<sup>2</sup>-Test zur Überprüfung der beobachteten Häufigkeit im Vergleich zu der erwarteten Häufigkeit des Auftretens einer MGMT-Promotermethylierung in Abhängigkeit vom Kontrastmittelmuster**

## 4 Diskussion

### 4.1 Hintergrund der Arbeit

Mit zirka 16% aller Hirntumore handelt es sich beim Glioblastom um den häufigsten malignen primären Hirntumor, der zudem mit einer schlechten Prognose einhergeht. In vielen Fällen können durch eine Kombination aus möglichst kompletter chirurgischer Resektion und einer Radiochemotherapie zwar einige Monate gewonnen werden, einen kurativen Therapieansatz gibt es aktuell jedoch nicht. (13,15,16,26–28)

Es existieren bereits, zumindest in Studien, diverse bildmorphologische, histologische und immunhistochemische Marker zur Prognoseabschätzung bei Glioblastompatienten. So liefern zum Beispiel die Bestimmung des MIB-1 Labelingindex und der MGMT-Promotermethylierung recht zuverlässige Aussagen über die Prognose des Patienten. Im Falle der MGMT-Promotermethylierung spielen sie auch eine wichtige Rolle in der Wahl der Therapie bzw. hinsichtlich der Abschätzung des zu erwartenden Therapieerfolges, wobei der Status der MGMT-Promotermethylierung nur eine Abschätzung des Gesamtüberlebens über den Umweg des voraussichtlichen Therapieerfolges zulässt. (23,24,27,64,65,75,76) Da zur Bestimmung solcher Parameter histopathologische bzw. immunhistochemische Untersuchungen erforderlich sind, muss eine Gewebeprobe des Tumors vorliegen. Um diese zu gewinnen muss, falls der Tumor als nicht komplett resektabel eingeschätzt wird, eine Biopsie zum Zwecke der Gewebegewinnung erfolgen. Auch wenn es sich bei der Biopsie um eine sehr sichere Methode handelt, so stellt sie dennoch einen invasiven Eingriff mit den entsprechenden Risiken dar. Mit operativen Eingriffen vergesellschaftete Risiken umfassen das intra- oder postoperative Infektionsrisiko, das Auftreten einer neurologischen Symptomatik, alle Risiken und Nebenwirkungen der Narkose und die Möglichkeit postoperativer Wundheilungsstörungen.

Daher hat das Bestreben eine einfache und zuverlässige Methode zur Prognoseabschätzung, bevorzugt in Form eines leicht in den Alltag zu integrierenden sogenannten „Imaging Biomarkers“, zu finden und zu etablieren in den letzten Jahren zugenommen. Unter einem Imaging Biomarker versteht man einen Bildparameter, der anatomische, physiologische, biochemische oder auch molekulare Korrelate haben kann und Aussagen über das Vorhandensein oder den Schweregrad einer Erkrankung

und ggf. auch das Ausmaß eines Therapieerfolges erlaubt. (77–80) Eines der grundlegenden Ziele bei der Entwicklung eines Imaging Biomarkers besteht darin, diesen nur mit Hilfe nicht-invasiver Verfahren zu erheben um auf diese Weise nicht nur Kosten und Zeit bis zum Beginn einer Therapie zu sparen, sondern das operative Risiko für den Patienten im Falle einer alleinigen Biopsie zu umgehen. Je nach Art des Imaging Biomarkers ist der Patient bei der Erhebung unterschiedlichen Strahlenbelastungen, abhängig von Untersuchungsmethode und -dauer und der zu untersuchenden Körperregion, ausgesetzt. Da für diese Arbeit das bildgebende Verfahren der Magnetresonanztomographie genutzt wurde, waren die Patienten keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt. Zudem entstehen weder Unannehmlichkeiten für die Patienten durch eine längere Dauer der Untersuchung noch zusätzliche Kosten, da die verwendeten Sequenzen, vor allem die im Fokus stehenden T1 gewichtete Sequenz nach der Applikation von Kontrastmittel, zum Standardprotokoll der Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf, bzw. bereits bestätigtem Glioblastom gehört. (33) Daher besteht eine hohe Verfügbarkeit, der für die Erhebung des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Imaging Biomarkers notwendigen Sequenz, unabhängig davon, ob die MRT Untersuchung in einer anderen Klinik oder radiologischen Praxis durchgeführt wurde.

Das Ziel dieser Arbeit war es die zugrundeliegende Nullhypothese, die besagt, dass anhand der zuvor definierten phänotypischen Muster der Kontrastmittelanreicherung Glioblastome in Subgruppen eingeteilt werden können, die sich im molekularpathologischen Status und im Überleben nicht signifikant voneinander unterscheiden, näher zu untersuchen. Um das Ziel einer nicht-invasiven Methode zur Einschätzung des zu erwartenden OS von Glioblastompatienten zu erreichen, gibt es verschiedene Herangehensweisen.

Eine mögliche Methode beruht auf dem Versuch morphologische radiologische Parameter, wie zum Beispiel das Tumolvolumen, zu erheben und diese direkt mit dem OS der Patienten in Korrelation zu setzen. Eine andere Option besteht darin, bildmorphologische Korrelate zu schon bekannten prognostischen Faktoren, wie der MGMT-Promotermethylierung, zu finden, um so möglicherweise in Zukunft mit Hilfe von MRT Aufnahmen und bestimmten Algorithmen Rückschlüsse auf das Vorhandensein oder die Abwesenheit molekularpathologischer Parameter zu ziehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Kombination aus diesen beiden Herangehensweisen gewählt. An erster Stelle stand der Versuch, die Glioblastome anhand bildmorphologischer phänotypischer Kriterien inklusive ihrer Anreicherungsmuster zu kategorisieren. Diverse molekularpathologische Parameter wurden erhoben, ebenso wie das Gesamtüberleben. Zusammenhänge zwischen den MR-Phänotypen und allen anderen erhobenen Parametern wurden untersucht. Es erfolgte die Analyse der direkten Korrelation zwischen den MR-Kontrastmittelanreicherungsmustern und dem OS sowie den zur Verfügung stehenden molekularpathologischen Parametern.

## 4.2 Kontrastmittelverhalten von Tumoren im MRT

### 4.2.1 KM-Anreicherung: Bedeutung und Entstehung

Die MRT spielt eine grundlegende Rolle in der nicht-invasiven Diagnostik von pathologischen Prozessen im Gehirn. Die Untersuchungen lassen sich inzwischen an vielen Kliniken durchführen und liefern einen sehr guten Weichteilkontrast ohne den Patienten ionisierender Strahlung auszusetzen. Es ist möglich verschiedene Tumoren zu erkennen, zu einem gewissen Grad zu klassifizieren und von anderen Erkrankungen zu unterscheiden, Therapien zu planen und ihren Erfolg zu kontrollieren. Ein wichtiges Werkzeug der MRT in der Hirntumordiagnostik ist das gadolinium-haltige Kontrastmittel. Die Kontrastmittelanreicherung von Tumoren im MRT kann ein Zeichen von Malignität sein, kommt jedoch auch bei gutartigen Tumoren wie zum Beispiel dem pilozytischen Astrozytom vor. Das für Glioblastome typische Bild der eine zentrale Nekrose umgebenden, randständigen Kontrastmittelanreicherung ist auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen. Bei Gesunden kann das dem Patienten für die Untersuchung injizierte gadoliniumhaltige Kontrastmittel die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Diese Barriere kann durch verschiedene Erkrankungen, unter anderem auch Hirntumoren, gestört werden. Durch eine solche Störung der Blut-Hirn-Schranke, die zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Gefäßwände führt, kann das hydrophile Kontrastmittel aus den Gefäßen austreten und sich im extravasalen, extrazellulären Gewebe ansammeln. Durch diese Undichtigkeiten in der Blut-Hirn-Schranke entstehen die in T1-gewichteten Aufnahmen hyperintensiven Randsäume von Glioblastomen. Das peritumorale Ödem ist ebenso auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen. Differentialdiagnostisch kann ein vermeintliches Ödem auch gut differenzierten Tumoranteilen entsprechen. In diesen Regionen ist die Dysregulation jedoch nicht ausgeprägt genug um das Austreten von Kontrastmittel zu ermöglichen. Daher werden zur Beurteilung des Ausmaßes des Ödems bzw. nicht anreichernden Tumors T2-gewichtete bzw. T2-FLAIR Aufnahmen verwendet. (33,81–84)

Verschiedenen Untersuchungen haben sich mit dem Thema der Permeabilität der Gefäße des Tumors und der damit verbundenen Kontrastmittelanreicherung beschäftigt. Hazel et al gelang es durch die Berechnung der maximalen Anreicherungsrate zu unterscheiden, ob es sich um anreicherndes Tumorgewebe oder

therapiebedingte Veränderungen handelte. (85) Roberts et al konnten mit Hilfe von dynamischen, kontrastmittelgestützten MRT-Aufnahmen einen direkten Zusammenhang zwischen der Permeabilität und dem histologisch diagnostizierten Tumorgrad finden. (86) Auch in anderen Studien wurde eine erhöhte Gefäßpermeabilität mit einem höheren Tumorgrad assoziiert. (81,87)

#### **4.2.2 Ursache für die Entstehung der unterschiedlichen Anreicherungsmuster**

Die Tatsache, dass es einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Anreicherungsformen von Glioblastomen und bestimmten molekularen Signalwegen gibt, haben Itakura et al in ihrer Studie belegt. Es wurde unter anderem gezeigt, dass z.B. VEGFR-1 oder PDGFR (Platelet-derived Growth Factor Receptor) spezifische Signalwege in einem der untersuchten Phänotypen herunterreguliert sind, während sie in einem anderen verstärkt vorkommen. Ähnlich verhielt es sich mit c-Kit, einer Rezeptor-Tyrosinkinase, vermittelten Signalwegen. Diese könnten als spezifische Angriffspunkte zielgerichteter Therapien, z.B. mit Tyrosinkinaseinhibitoren oder VEGF-Inhibitoren dienen. Unklar bleibt, wodurch diese Abschwächung oder Verstärkung von molekularen Signalwegen ausgelöst wird. (88) Der Nachweis dieses Zusammenhangs zwischen Erscheinungsbild eines Tumors und der Regulation molekularer Signalwege ist zweifelsohne wichtig und sollte in einer umfangreicheren Untersuchung nochmals bestätigt werden. Ungeklärt bleibt dabei, wodurch die unterschiedliche Regulation der Signalwege, die wiederum zur Heterogenität der Glioblastome führen, ausgelöst oder begünstigt wird. Weitere Untersuchungen sind notwendig um zu ergründen wie es zu diesen Unterschieden innerhalb desselben Tumortyps kommt und welche möglichen individuellen therapeutischen Ansätze sich hierdurch ergeben könnten.

## **4.3 Kontrastmittelmuster und Korrelation mit der Molekularpathologie**

Bei der Suche nach bildmorphologischen Korrelaten zu histopathologischen bzw. immunhistochemischen Markern sehen sich Forscher immer wieder mit neuen Hürden konfrontiert. Ein guter Imaging Biomarker muss eine vom beurteilenden Arzt unabhängige, neutrale Auswertung der MRT-Bilder nach bestimmten Kriterien ermöglichen, die zum Beispiel Rückschlüsse auf den MGMT-Promotermethylierungsstatus zulässt. Zudem müssen bei dem benötigten zeitlichen und technischen Aufwand die Limitationen des klinischen Alltags berücksichtigt werden.

### **4.3.1 Bedeutung der MGMT-Promotermethylierung**

Diverse Studien belegen die große Bedeutung des Status der MGMT-Promotermethylierung bei Glioblastompatienten sowohl hinsichtlich der Therapieplanung als auch der Prognosestellung durch Abschätzung des zu erwartenden Therapieerfolges. Ist der MGMT-Promoter methyliert, verringert dies die Verfügbarkeit von MGMT, einem DNA-Reparaturprotein, wodurch die Tumorzellen der zytotoxischen Wirkung der Chemotherapeutika schlechter entgegenwirken können. Das Vorliegen einer MGMT-Promotermethylierung lässt, wie beispielhaft in den folgenden Studien gezeigt, auf ein besseres Ansprechen bestimmter alkylierender Chemotherapeutika und damit auf eine höhere Chance für ein verlängertes Überleben der Patienten schließen. (23,24,27,64,65)

In der 2015 von Weller et al veröffentlichten DIRECTOR Studie wurde zwar hauptsächlich die Effektivität zweier verschiedener Temozolomid Anwendungsregime bei Patienten mit erstem Progress nach einer kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid verglichen, jedoch wurde der Status der MGMT-Promotermethylierung mituntersucht und lieferte einige interessante Ergebnisse. Diese prospektive, randomisierte, multizentrische Studie umfasste 105 Glioblastompatienten, die in zwei Gruppen mit 52 bzw. 53 Teilnehmern aufgeteilt wurden. Ein methylierter MGMT-Promoter wurde in der einen Gruppe bei 28 (53,8%) und in der anderen bei 31 (58,5%), also insgesamt 59 der 105 Patienten festgestellt. Die mediane time to treatment failure (TTF), also die Zeit bis zu dem Punkt, ab welchem die Studientherapie nicht mehr

fortgesetzt wurde, betrug bei den Patienten mit einer MGMT-Promotermethylierung 3,2 Monate, bei denen ohne 1,8 Monate. Ein deutlicher Unterschied von 4,6 Monaten zu Gunsten der Patienten mit methyliertem MGMT-Promoter stellte sich auch beim medianen Überleben (12,5 vs. 7,9 Monate) nach Studienbeginn heraus. (24)

Auch wenn das eigentliche Ziel der Studie von Stupp et al darin bestand die Vorteile einer kombinierten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie zu belegen, so zeigten die Ergebnisse dennoch deutlich die Wichtigkeit der MGMT-Promotermethylierung. Bei 206 der in der Studie untersuchten Patienten konnte der Methylierungsstatus des MGMT-Promoters erhoben werden. Es wurde deutlich, dass Patienten ohne methylierten MGMT-Promoter kaum von der Chemotherapie mit Temozolomid profitierten. Ihr medianes Überleben verlängerte sich lediglich von 11,8 auf 12,6 Monate. In der Gruppe der Patienten mit MGMT-Promotermethylierung stieg das mediane Überleben hingegen signifikant von 15,3 auf 23,4 Monate an. Auch wenn das mediane Überleben bei fehlender Promotermethylierung durch die kombinierte Therapie nicht stark anstieg, so ist es doch erwähnenswert, dass keiner der nur mit Strahlentherapie behandelten Patienten drei Jahre lang überlebte, in der Gruppe, die die kombinierte Radiochemotherapie erhielt, das 5-Jahres-Überleben bei 8,3% lag. Auch auf längere Zeit gesehen erwies sich das Vorliegen von methylierten MGMT-Promotern als prognostisch positiv: Die Raten des 5-Jahres-Überlebens lagen in der Strahlentherapie Gruppe bei 5,2% statt 0% (methyliert vs. unmethyliert) und in der Gruppe der kombinierten Radiochemotherapie bei 13,8% gegenüber 8,3% (methyliert vs. unmethyliert). (27)

In einer Studie von Drabycz et al erwiesen sich mit einer Ausnahme alle untersuchten Parameter als statistisch nicht signifikant für die Vorhersage des MGMT-Promotermethylierungsstatus. Außerdem bietet das Ergebnis dieser Studie keinen Anhalt für die Annahme, dass eine Verbindung zwischen der MGMT-Promotermethylierung und der Lokalisation des Glioblastoms im Gehirn besteht. Einzig das Vorliegen einer ringförmigen Kontrastmittelanreicherung korrelierte statistisch signifikant mit dem Fehlen einer MGMT-Promotermethylierung. Diese wies für die Vorhersage einer negativen MGMT-Promotermethylierung eine Genauigkeit von 64%, Sensitivität von 93% und Spezifität von 39% auf. Diese Arbeit unterstreicht den Schwierigkeitsgrad der Herausforderung vor der Forscher stehen. Zwar liefert sie Anhalt dafür, dass es gewisse Zusammenhänge gibt, jedoch wurde auch viele



vermutete Korrelationen widerlegt. Zudem wird in vielen Fällen eine Genauigkeit von 64% nicht als ausreichend betrachtet werden. (89)

Es handelt sich bei der MGMT-Promotermethylierung um einen aussagekräftigen und unabhängigen prognostischen Faktor, der anderen Markern, wie z.B. dem Alter der Patienten, übergeordnet ist, was das Ziel der nicht-invasiven Bestimmung erstrebenswert macht. (23,24,27,64,65) In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der MGMT-Promotermethylierung und einem verbesserten Gesamtüberleben der Patienten bestätigt werden. Eine Korrelation mit den erhobenen bildmorphologischen Parametern gelang nicht. Obwohl sowohl der Status der MGMT-Promotermethylierung als auch das Kontrastmittelanreicherungsmuster signifikante Effekte auf das Gesamtüberleben von Patienten haben, konnte kein Zusammenhang zwischen den Parametern festgestellt werden, der Rückschlüsse auf die Entstehung der KM-Muster oder die bildbasierte Vorhersage der MGMT-Promotermethylierung zulässt.

Ein in zahlreichen Studien auf seine Vorhersagekraft untersuchter Parameter ist der Apparent Diffusion Coefficient (ADC), ein Parameter der Diffusionsbildgebung, der ein Maß für die Tumor-Zellularität darstellt. Da die Studien, wie die folgenden Beispiele zeigen, zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, was eine mögliche Korrelation zwischen ADC und MGMT-Methylierungsstatus angeht, kann beim ADC zu diesem Zeitpunkt noch nicht von einem verlässlichen prädiktiven Parameter gesprochen werden. (90–93)

Kanazawa et al untersuchten in ihrer Studie die MRT-Bilder von 48 Glioblastompatienten auf eine Reihe von ADC-bezogenen Parameter. Als signifikant für die Vorhersage einer MGMT-Promotermethylierung erwiesen sich der durchschnittliche ADC Wert und die ADC Entropie. Mit der Kombination aus diesen beiden Werten ließ sich das Vorliegen einer MGMT-Promotermethylierung vorhersagen, wobei der positiv prädiktive Wert bei 81,2%, die Spezifität bei 88,9, die Sensitivität jedoch nur bei 61,9% lag. (91) Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Glioblastoms und der MGMT-Promotermethylierung konnte, anders als bei Han et al, durch Kanazawa et al nicht festgestellt werden. (91,92) Einen prädiktiven Nutzen des ADC ergab, ähnlich wie bei Kanazawa et al, die 77 Glioblastompatienten umfassende Studie von Han et al. Hier zeigte der ADC eine

Sensitivität von 81,1% und eine Spezifität von 82,5% bei der Vorhersage der MGMT-Promotermethylierung. Patienten mit Tumoren, bei denen ein methylierter MGMT-Promoter nachweisbar war, wiesen höhere ADC Werte auf, als solche ohne Methylierung. (92) Auch wenn beide Studien den ADC Wert als nützlichen prädiktiven Marker ansehen, ist zu beachten, dass die Schwellenwerte in beiden Untersuchungen deutlich voneinander abwichen. Während bei Han et al der optimale Cutoff bei  $0,792 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  errechnet wurde, lag dieser bei Kanazawa et al bei  $1,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . (91,92) Zu einem grundlegend anderen Ergebnis kamen Choi et al. In ihrer 112 Patienten umfassenden Studie konnte zwar ADC Parameter mit prädiktiver Funktion für das 12-Monats-PFS und 12- und 16-Monats-OS identifiziert werden. Jedoch wurde bei der Auswertung der ADC-Histogramme kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p-Werte zwischen 0,185 und 0,875) mit dem Status der MGMT-Promotermethylierung gefunden. (93) Besonders hervorzuheben sind die Unterschiede der Ergebnisse in Bezug auf den durchschnittlichen ADC Wert. Stellte dieser bei Kanazawa et al, auch alleine und nicht in Verbindung mit der ADC Entropie betrachtet, einen prädiktiven Parameter mit einer Sensitivität von 81,0% und Spezifität von 74,1% (p-Wert = 0,000), ähnlich wie bei Han et al (Sensitivität = 81,1%, Spezifität = 82,5%, p-Wert < 0,001), dar, so ergab sich bei Choi et al kein statistischer Zusammenhang (p-Wert = 0,694). (91–93)

Einen anderen Ansatz verfolgten Sasaki et al. Von ihnen wurden neben der Auswertung der Tumorlokalisation 489 Texturmerkmale in präoperativen MRT-Bildern von Patienten mit Erstdiagnose eines Glioblastoms analysiert. Zu diesem Zweck wurden in T1 gewichteten post-KM MRT-Bildern die kontrastmittelanreichernden und nekrotischen Areale des Tumors, in T2 gewichteten MRT-Aufnahmen der gesamte hyperintense Bereich inklusive peritumoralem Ödem markiert. Durch Subtraktion wurde der rein ödematöse Anteil berechnet. Die Form der Glioblastome und der sie umgebenden Ödeme floss in die weitere Analyse ein. Die Ergebnisse der Untersuchung all dieser Faktoren ergab 22 für die Prognose relevante Parameter. Anhand der Zusammenschau dieser erfolgte die Einteilung in eine Hochrisikogruppe mit einem medianen Gesamtüberleben von 15 Monaten und eine Gruppe mit niedrigem Risiko und einem medianen Gesamtüberleben von 19 Monaten. Es konnten 36 Parameter errechnet werden, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem Gesamtüberleben von mehr als 17 Monaten hatten. Trotz der Auswertung einer

solch hohen Anzahl von Parametern, gelang keine zuverlässige Vorhersage einer MGMT-Promotermethylierung. Die Genauigkeit der Vorhersage lag bei 67% (Sensitivität 67%, Spezifität 66%), während eine Methylierung des MGMT-Promoters bei 50% der Patienten vorlag. (94)

Wie die aufgeführten Studien darlegen, gibt es bei der Entwicklung eines zuverlässigen Imaging Biomarkers diverse Hürden. Trotz moderner Technik und computergestützten Berechnungen stellt die Erhebung eines solchen Markers eine Herausforderung dar. Auch die in der vorliegenden Arbeit erfolgte phänotypische Einteilung nach Kontrastmittelanreicherungsmuster korrelierte nicht mit dem Status der MGMT-Promotermethylierung.

### **4.3.2 IDH**

Die Isocitrat-Dehydrogenasen (IDH) 1 und 2 sind an einer Reihe verschiedener Stoffwechselprozesse beteiligt. Eine ihrer Hauptfunktionen bei gesunden Menschen ist der Schutz der Zellen vor oxidativem Stress. Mutationen der IDH1 sind in der Mehrzahl der Gliome des WHO-Grades II und III und bei sekundären Glioblastomen zu finden. Deutlich seltener können sie bei primären Glioblastomen festgestellt werden. Auch bei anderen Krebsformen spielen IDH-Mutationen eine Rolle. Die mit Abstand häufigste Veränderung der IDH1 ist die R132H-Mutation. In seltenen Fällen können bei Gliompatienten auch IDH2-Mutationen nachgewiesen werden. Bisherige Untersuchungen legen nahe, dass Mutationen der IDH bevorzugt bei jüngeren Glioblastompatienten zu finden sind. Das Vorliegen einer IDH1-Mutation ist mit einem längeren medianen Überleben vergesellschaftet und ist ein unabhängiger prognostischer Faktor bei Glioblastompatienten. (95–99)

Einen Versuch bildmorphologische Parameter mit IDH- und MGMT-Status zu korrelieren unternahm Carrillo et al. Eine zuverlässige Vorhersage des MGMT-Promotermethylierungsstatus basierend auf MRT Aufnahmen gelang nicht. Zwar wurden lediglich 14 Patienten der Gruppe mit einer IDH1-Mutation zugeteilt, jedoch zeigte sich in allen Fällen ein Tumor mit einem hohen Anteil an Gewebe ohne Kontrastmittelanreicherung. Zudem trat bei Tumoren mit IDH1-Mutation mehr als doppelt so häufig eine Beteiligung bzw. ein Tumorwachstum im Frontallappen auf als bei IDH1-Wildtypen (79% vs. 37%). Weitere mit dem Vorhandensein einer IDH1-

Mutation assoziierte Faktoren waren größere Tumorgröße, Tumorzysten und Satelliten. (100)

Ozturk et al gelang es in einer kleinen retrospektiven Untersuchung verschiedene Parameter zu finden, die signifikant mit einer IDH1 Mutation und weiteren immunhistochemischen Markern korrelierten. Hierbei kam eine spezielle T1 gewichtete Perfusionssequenz zum Einsatz. (101) Auch Li et al gelang es in einer deutlich größeren Studie den präoperativen IDH1 Status mit Hilfe von verschiedenen MRT Parametern nicht-invasiv vorherzusagen. Die Genauigkeit der Vorhersagekraft konnte auf 97% gesteigert werden, indem das Patientenalter als weiterer Faktor in die Berechnung mit einbezogen wurde. (102)

Einen anderen Ansatz stellt der Versuch dar, 2-Hydroxyglutarat mittels MR-Spektroskopie nachzuweisen. 2-Hydroxyglutarat sollte als Biomarker fungieren, da es sich in IDH-mutierten Tumorzellen aufgrund des veränderten Stoffwechsels deutlich vermehrt ansammelt. So könnte ein hoher 2-Hydroxyglutarat-Peak bei der Spektroskopie ein deutliches Zeichen für eine IDH-Mutation darstellen. Diese Methode der nicht-invasiven Bestimmung des IDH-Status birgt jedoch auch ihre Tücken, sodass bis zum Einsatz im klinischen Alltag noch Optimierungen durch weitere Studien erfolgen müssen. (103)

## 4.4 Kontrastmittelmuster und Korrelation mit dem Überleben

Den Versuch, das Gesamtüberleben von Glioblastompatienten mit bildmorphologischen Parametern zu korrelieren, haben in den vergangenen Jahren diverse Arbeitsgruppen unternommen. Es gibt bisher keine Studie, in der das Muster der Kontrastmittelanreicherung erfolgreich mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert und daher als im klinischen Alltag einfach anzuwendender Imaging Biomarker vorgeschlagen wurde.

Die Arbeitsgruppe um Kickingeder in Heidelberg beschäftigte sich unter dem Stichwort „Radionomics“ eingehend mit dem Thema der aus der MRT-Bildgebung ableitbaren Informationen über Glioblastome. Mit Hilfe spezieller Algorithmen wurden die Daten von 119 Patienten auf 12190 potenzielle radionomische Merkmale untersucht. Im Zuge der Auswertung wurden lediglich 11 relevante Merkmale identifiziert, mit deren Hilfe sich die Patienten zuverlässig in low-risk und high-risk Gruppen einteilen ließen. Eine der wichtigsten von den Autoren festgestellten Limitationen dieser Studie war der hohe Aufwand für die mehrstufige Prozessierung der Bilder und die ungefähr 60-minütige Rechenzeit für die Auswertung. Dennoch gelang es ihnen zu zeigen, dass prinzipiell eine Risikoabschätzung bzw. Kategorisierung von Glioblastompatienten allein anhand der MRT-Bildgebung möglich ist. (104)

Einen anderen Ansatz verfolgt die auf perfusions- bzw. diffusions-gewichteten MRT-Aufnahmen (PWI/DWI) basierende Beurteilung der cerebralen Durchblutung. Die mit dieser Technik erstellten Bilder können unter anderem zur Ermittlung des relativen cerebralen Blutvolumens (rCBV) bzw. dessen Maximum (rCBV<sub>max</sub>) genutzt werden. G. Çoban und S. Mohan ist es in ihrer Studie gelungen zu zeigen, dass zumindest in dem ihnen vorliegenden, 58 Patienten umfassenden Kollektiv ein höherer rCBV<sub>max</sub> mit einem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten vergesellschaftet war. Mit einer Sensitivität von 89% und Spezifität von 90% konnte dieser als zuverlässiger Marker für die Einteilung der Patienten in low- und high-risk Gruppen verwendet werden. (105)

Die multizentrisch gesammelten Daten von 117 Patienten wurden von Pérez-Beteta et al retrospektiv auf Zusammenhänge zwischen dreidimensionalen geometrischen

Maßen der Glioblastome und dem PFS und OS untersucht. Hierfür wurde anhand von präoperativen, T1 gewichteten MRT-Bildern das Volumen der Kontrastmittelanreichernden Anteile und der von ihnen umschlossene Bereich berechnet, sowie der maximale dreidimensionale Durchmesser des Tumors gemessen. Aus den beiden bestimmten Volumina wurden sowohl das Gesamtvolumen als auch die Dicke der Kontrastmittelanreicherung, die zuvor mit Hilfe einer mathematischen Annäherung in eine Kugelform transformiert wurde, berechnet. Um eine genaue Untersuchung der Beschaffenheit der Kontrastmittelanreicherung zu ermöglichen, wurden die innere und äußere Oberfläche konstruiert und die kleinstmögliche Distanz zwischen ihnen für jeden auf ihnen befindlichen Punkt errechnet. Die so gewonnenen Werte wurden eingehend untersucht wobei gezeigt werden konnte, dass die geometrische Heterogenität, definiert als die durch den größten Wert geteilte Differenz der Werte der 3. und 4. Quartile, die größte Aussagekraft hatte.

Der aussagekräftigste individuelle Parameter für die Vorhersage des Gesamtüberlebens der Patienten war die Dicke der sphärischen Kontrastmittelanreicherung. Die geometrische Heterogenität erwies sich als einziger für die Abschätzung des progressionsfreien Überlebens signifikanter Faktor. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden die Patienten zur weiteren Untersuchung in drei Gruppen eingeteilt. In die doppelt positive Gruppe kamen Patienten bei denen sowohl die Dicke der sphärischen Kontrastmittelanreicherung als auch der Wert der geometrischen Heterogenität über dem Schwellenwert lagen. Entsprechend lagen beide Parameter bei Patienten in der doppelt negativen Gruppe unter dem Schwellenwert und bei der einfach positiven bzw. einfach negativen Gruppe jeweils einer der Werte darüber bzw. darunter. Die Differenzen zwischen den ersten beiden Gruppen waren beachtenswert. Das mediane Überleben unterschied sich zwischen der doppelt positiven und doppelt negativen Gruppe um 11,1 Monate zu Gunsten der letzteren. Erwähnenswert war außerdem, dass während 40% der doppelt negativen Patienten über die 2-Jahres-Marke hinaus lebten, es keine doppelt positiven Langzeitüberlebenden gab. Abschließend kann also gesagt werden, dass es Pérez-Beteta und seinen Kollegen gelungen ist in post-KM T1 MRT-Untersuchungen dreidimensionale Bildparameter zu finden, die mit einem signifikant längeren OS einhergingen. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass in der Studie von Pérez-Beteta eine Korrelation zwischen der

sphärischen Dicke der Kontrastmittelanreicherung und dem Gesamtüberleben festgestellt werden konnte. Diese Ergebnisse, auch wenn auf den dreidimensionalen Raum bezogen, passen zu den in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnissen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dicke und dem Muster der Kontrastmittelanreicherung besteht und letzteres mit dem Gesamtüberleben der Patienten korrelierte, wobei eine dickere Anreicherung für ein palisadenförmiges Muster und somit ein schlechteres OS sprach. (106)

2017 wurde eine Arbeit von Czarnek et al veröffentlicht, in welcher die MRT-Aufnahmen von 68 Glioblastompatienten aus zwei medizinischen Einrichtungen retrospektiv untersucht wurden. Das Ziel des Vorhabens bestand darin zwei- bzw. dreidimensionale morphologische Parameter in MRT-Bildern zu finden, die, wenn nach geringem manuellem Aufwand automatisch durch einen computergestützten Algorithmus ausgewertet, es möglich machen, Patienten in verschiedene Prognose-Kategorien einzuteilen. Die gesuchten Parameter sollten nach Möglichkeit eigenständig und unabhängig von klinischen Faktoren wie z.B. dem Patientenalter oder Karnofsky Index sein. Als Grundlage dienten Czarnek und seinen Kollegen T1 gewichtete Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe und FLAIR Sequenzen. Nach der manuellen Auswahl der pathologischen Bildbereiche wurden mit einem speziellen Algorithmus vom Computer fünf Parameter des Tumors berechnet. Nur eine aus der FLAIR Sequenz, aber drei aus den T1 gewichteten post-KM Aufnahmen abgeleiteten Größen zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Besonders hervorzuheben ist das Verhältnis des Volumens des kleinsten, den ganzen Tumor einschließenden Ellipsoid zum Volumen des Tumors selbst, auch als bounding ellipsoid volume ratio oder kurz BEVR bezeichnet, der als einziger Marker in beiden Sequenzen eine statistische Signifikanz aufwies. Es galt: je niedriger der Wert des BEVR, desto schlechter das OS. Diesen Zusammenhang begründeten die Autoren mit der Vermutung, dass ein niedriger BEVR auf einem in seiner Form unregelmäßigeren Tumor beruht und dies ein Zeichen für aggressiveres Wachstum sein könnte. Czarnek et al gelang es, obwohl die Ergebnisse in einer größeren Studie bestätigt werden sollten, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen mehreren Tumormäßen, die mit Hilfe von Computern über Algorithmen berechnet wurden, und dem Gesamtüberleben von Glioblastompatienten festzustellen. (107)

Auch in unserer Studie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben von Patienten mit regelmäßigem rahmenförmigem im Vergleich zu unregelmäßigem palisadenförmigem Anreicherungsmuster gezeigt werden. Es zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil von 7,9 Monaten der Patienten mit rahmenförmigem Anreicherungsmuster (medianes Überleben 20,9 vs. 13,0 Monate). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit rahmenförmigem Anreicherungsmuster lag somit 60,77% über dem der Patienten mit palisadenförmiger Anreicherung. Der Überlebensvorteil lag in der 25. Perzentile bei 8,8 Monaten (129,41%) und in der 75. Perzentile sogar bei 13,1 Monaten (60,65%). Mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse konnte festgestellt werden, dass es sich bei der Kategorisierung nach Kontrastmittelanreicherungsmuster um einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben der Patienten handelt.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten deutet in Zusammenschau mit den zuvor zitierten Ergebnissen aus der aktuellen Literatur darauf hin, dass es sich bei den untersuchten Mustern der MRT-Kontrastmittelanreicherung von Glioblastomen um einen unabhängigen Imaging Biomarker mit signifikanter Aussagekraft handelt, mit dessen Hilfe sich zukünftig eine prognostische Einschätzung bezüglich des Gesamtüberlebens von Patienten treffen lassen könnte.



## 4.5 Ausblick

Die folgenden Studien bieten einen beispielhaften Ausblick auf verschiedene neue Ansatzpunkte der Glioblastomforschung in Verbindung mit MRT-Bildgebung. Unter anderem wird auch dargelegt, dass die phänotypischen Differenzen von Glioblastomen mit molekularpathologischen Unterschieden einhergehen, welche zukünftig neue therapeutische Ansatzmöglichkeiten aufzeigen könnte. Sie stellen in Aussicht, welche Rolle Imaging Biomarker in der Einschätzung der Prognose, in der Bewertung des Therapieerfolges, im Prozess der Therapieentscheidung und sogar dem Feld der Therapieindividualisierung spielen könnten. Gleichzeitig weisen die Ergebnisse der Studien darauf hin, dass es sinnvoll und auch notwendig ist, weitere Forschung auf diesem Gebiet zu betreiben.

Einen anderen Ansatz verfolgte 2016 das Team um Molina, Pérez-Beteta und Martínez-González. Sie wollten die Annahme, dass der Angiogenesehemmer Bevacizumab nicht generell als Therapie bei Glioblastomen von Vorteil sein könnte, es aber Patienten geben könnte, die von dem Medikament profitieren würden, wenn man sie vor Therapiebeginn identifizieren könnte, näher untersuchen. (108) Um Parameter, anhand deren eine solche Präselektion von Patienten stattfinden könnte, aufzustellen wurden die Daten von allen 40 Patienten aus der GENOM009 Studie von Balana et al aus dem Jahr 2016, die die Einschlusskriterien für die neue Erhebung erfüllten, verwendet. Die Patienten hatten in der ursprünglichen Studie eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten. 23 der 40 Patienten erhielten Temozolomid, die restlichen 17 Temozolomid in Kombination mit Bevacizumab. (109) Es wurden durch computergestützte Algorithmen dieselben Parameter, die das Team auch schon in einer nur wenige Monate zuvor publizierten Arbeit genutzt und teilweise mit dem PFS und OS der Patienten korreliert hatte, anhand der T1 gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe berechnet. (106,110)

Zu diesen zählten sowohl das äußere Volumen, welches dem Volumen der kontrastmittelanreichernden Teile entsprach, als auch das innere, von den kontrastmittelanreichernden Anteilen umschlossene Volumen, das in den meisten Fällen mit dem Nekrosevolumen gleichzusetzen war. Summiert entsprechen diese beiden Volumina dem Gesamtvolumen des Tumors, welches einen weiteren Parameter darstellt. Des Weiteren wurden der maximale Tumordurchmesser im

dreidimensionalen Raum, die durchschnittliche Dicke der Kontrastmittelanreicherung, welche mit Hilfe einer mathematischen Annäherung an eine Kugelform des inneren und äußeren Volumens ermittelt wurde, sowie die geometrische Heterogenität, definiert als die durch den größten Wert des minimalen Abstandes zwischen äußerer und innerer Oberfläche der Kontrastmittelanreicherung geteilte Differenz der Werte der 3. und 4. Quartile, berechnet.

Es wurden die optimalen Grenzwerte berechnet und anhand dieser die Patienten, deren Tumoren ähnliche geometrische Eigenschaften aufwiesen, in Subgruppen eingeteilt. Innerhalb dieser Gruppen wurde daraufhin der Effekt von Bevacizumab untersucht. Patienten mit einer geringen geometrischen Heterogenität der kontrastmittelanreichernden Areale zeigten ein um 15,9 Monate gesteigertes medianes Überleben, wohingegen die Gabe von Bevacizumab bei Patienten mit einem hohen Wert keinen Gesamtüberlebensunterschied machte. Außerdem profitierten Patienten mit einem geringen Nekrosevolumen bzw. inneren Volumen deutlich von Bevacizumab und wiesen ein um 15,5 Monate gesteigertes medianes Überleben auf. Wiesen Patienten ein großes inneres Tumolvolumen auf wurde ihr medianes Überleben um statistisch nicht signifikante 3,9 Monate durch Bevacizumab gesteigert. Auch, wenn die jeweiligen Korrelationen zwischen den Effekten der Bevacizumabtherapie und der geringen geometrischen Heterogenität der kontrastmittelanreichernden Areale bzw. dem geringen Nekrosevolumen statistisch signifikant und die Überlebensvorteile deutlich sind, muss nochmals auf die kleine Studiengröße hingewiesen werden. Die von Bevacizumab profitierenden Gruppen bestanden nur aus fünf respektive sieben Patienten. Nichtsdestotrotz gingen die Autoren davon aus, dass bestimmte Patienten deutlich von Bevacizumab profitieren könnten und ihre Arbeit lieferte Hinweise darauf, dass es möglich ist diese Patienten mit Hilfe bestimmter bildmorphologischer Parameter zu erkennen. Die aufgestellten Theorien und gezeigten Zusammenhänge müssten jedoch erst in größeren Studien belegt werden bevor sie in den Klinikalltag integriert werden können. (108)

Itakura et al teilten die Ansicht, dass ein Imaging Biomarker zur nicht-invasiven Vorhersage des zu erwartenden Therapieerfolges sinnvoll wäre, die MRT jedoch bisher für keine Subtypisierung von Glioblastomen in verschiedene Risikogruppen genutzt wird. Daher verfolgten sie in ihrer 2015 veröffentlichten retrospektiven Arbeit das Ziel Imaging Biomarker zu erheben um mit deren Hilfe die Heterogenität des

gesamten Tumors besser erfassen zu können. Ihre 265 Patienten bestanden aus zwei Gruppen: eine 121 Patienten umfassende unizentrisch erhobene Gruppe zur Entwicklung der Marker und eine multizentrische 144 Patienten umfassende Kontrollgruppen zur Validierung. Alle Patienten hatten eine einzelne unilaterale Läsion. Aus den T1 gewichteten post-KM MRT-Bildern wurden quantitative Bildeigenschaften zur Beschreibung von Textur, Form und Schärfe der Begrenzung jeder Läsion automatisiert erhoben und durch Consensus Clustering in der Entwicklungsgruppe die Subtypen bestimmt. Um die Erhebung der Subtypen aussagekräftiger zu machen und ggf. aufgetretene Ungenauigkeiten zu beheben wurden 10.000 Durchläufe durchgeführt. Anschließend wurden sie an den Daten der Kontrollgruppe validiert. Cluster 1 wurde aufgrund der vielen Wölbungen und der ungleichmäßigen Form als „Pre-Multifocal GBM Cluster“ bezeichnet. Diese wiesen in Form und Dicke der kontrastmittelanreichernden Anteile des Tumors gewisse Ähnlichkeiten mit der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Kategorie des palisadenförmigen KM-Anreicherungsmusters auf. In der Gruppe der aufgrund ihrer multifokalen Läsionen von der Entwicklungsgruppe ausgeschlossenen Patienten konnten bei näherer Untersuchung der MRT-Bilder Tumoreigenschaften, die denen des Cluster 1 sehr ähnlich waren, festgestellt werden, was auch eine Rolle in der Namensgebung spielte. Cluster 2 wurde, da es sich um klar abgegrenzte, kugelförmige Tumoren mit gleichmäßiger Oberfläche handelte, die Bezeichnung „Spherical GBM Cluster“ zugewiesen. Das „Rim-Enhancing GBM Cluster“ genannten Cluster 3 zeichnete sich durch sein T1-hypointenses Inneres, das von einer markanten Kontrastmittelanreicherung umgeben wurde, aus. Die Form des Tumors und der Kontrastmittelanreicherung ähnelt, basierend auf der Beschreibung und den in der Veröffentlichung vorhandenen Beispielbildern, dem rahmenförmigen KM-Anreicherungsmuster. In der Entwicklungsgruppe mit insgesamt 121 Patienten wiesen 36 das Pre-Multifocal-, 52 das Spherical- und 34 das Rim-Enhancing GBM Cluster auf. Die Kontrollgruppe mit 144 Patienten zeigte eine ungleichmäßigere Verteilung. Hier wurde bei 25 das Pre-Multifocal-, 107 das Spherical- und 12 das Rim-Enhancing GBM Cluster festgestellt. Die Ergebnisse der Entwicklungsgruppe wurden mit den klinischen und molekulopathologischen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, KPS, MGMT-Promotermethylierung und EGFR-Amplifikation korreliert. Dabei konnte keine statistisch signifikante Korrelation festgestellt werden. Die Frage ob Tumoren bestimmter Cluster in gewissen Hirnarealen bevorzugt auftreten konnte verneint

werden. Der einzige feststellbare signifikante Zusammenhang zeigte sich zwischen der Cluster-Einteilung und dem Tumolvolumen, wobei die als Cluster 2 kategorisierten Tumore die kleinsten und die in Cluster 3 die größten Volumina aufwiesen. Das Cluster allein anhand des Tumolvolumens zu bestimmen war jedoch nicht möglich. Eine weitere signifikante Korrelation ergab sich zwischen den Clustern und dem Gesamtüberleben der Patienten in der Kontrollgruppe, die nach dem Stupp-Schema therapiert worden waren. Patienten wiesen mit einem Cluster 1 Tumor ein vergleichsweise schlechtes, mit einem Cluster 2 Tumor ein mittleres und mit einem Cluster 3 Tumor ein günstigeres Gesamtüberleben auf. Es ist anzumerken, dass es sich, wie in der vorliegenden Arbeit, auch in der Studie von Itakura et al bei den Mustern der Kontrastmittelanreicherung um unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der Patienten handelt. Die zuvor erwähnte vermutete Ähnlichkeit zwischen Cluster 1 und den palisadenförmigen bzw. Cluster 3 und den rahmenförmigen Kontrastmittelanreicherungsmustern spiegeln sich auch in den Prognosen für das Gesamtüberleben wider. Patienten mit einer palisadenförmigen Kontrastmittelanreicherung hatten in der vorliegenden Arbeit ein deutlich schlechteres medianes Gesamtüberleben als jene mit einer rahmenförmigen Anreicherung (13,0 vs. 20,9 Monate). Ebenso wiesen bei Itakura et al Patienten mit Cluster 1 eine schlechtere Prognose auf als jene mit Cluster 3. Es erfolgte die Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen den Clustern und verschiedenen Signalwegen anhand der Daten aus der Validationsgruppe. Jedes Cluster korrelierte mit einem oder mehreren Signalwegen statistisch signifikant. Cluster 1 konnte nur mit der Hochregulierung eines, Cluster 2 mit der Herunterregulierung von 21 und Cluster 3 mit der Hochregulierung von 31 Signalwegen assoziiert werden. Auffällig hierbei war, dass der in Cluster 1 Tumoren gesteigerte Signalweg in Cluster 2 Tumoren reduziert war. Ähnliches ließ sich beispielsweise an VEGFR-1 spezifischen Signalen zeigen. In Cluster 2 Tumoren traten diese vermindert, in Cluster 3 Tumoren jedoch vermehrt auf. Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass es Itakura et al gelungen ist drei Erscheinungsformen von Glioblastomen mit Hilfe von Rechenalgorithmen basierend auf der MRT-Bildgebung zu identifizieren, die unabhängig von anderen Risikofaktoren eine gewisse Aussage bezüglich der Überlebenschancen der Patienten zulassen und außerdem mit der Herab- bzw. Heraufregulierung von verschiedenen Signalwegen assoziiert sind. Zwar scheint die Subtypisierung der Glioblastome die bisherigen molekularpathologischen Untersuchungen, z.B. bezüglich des MGMT-

Promotermethylierungsstatus nicht ersetzen zu können, jedoch eröffnen sie eine Reihe neuer Möglichkeiten der Forschung. Basierend auf dieser Kategorisierung der Patienten könnten individualisierte Therapieansätze, die in bestimmte Signalwege eingreifen, untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie könnten unter anderem auch erklären, warum eine Therapie mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab nur für einige Patienten (Cluster 3) von Vorteil ist und warum andere wiederum nicht darauf ansprechen (Cluster 2). Eine der größten Herausforderungen, die die Autoren sehen, besteht in der Integration der recht arbeitsintensiven Analyse in den klinischen Alltag. (88)

Potential für neue Forschung besteht nicht nur in der Ermittlung der den unterschiedlichen Kontrastmittelanreicherungsmustern zugrundeliegenden Faktoren, sondern auch in wie fern diese eine Rolle für mögliche neue Therapiekonzepte spielen könnten. Erkenntnisse über die genauen Ursachen für die Entstehung der verschiedenen Muster der Kontrastmittelanreicherungen könnten wegweisend für die Entwicklung neuer und Verbesserung bestehender Behandlungsansätze sowie die Definition von Therapiegruppen sein. Deshalb sollte die Ergründung dieser Hintergründe einen zentralen Bestandteil zukünftiger Forschung darstellen. Solange der Ursprung der verschiedenen Muster der Kontrastmittelanreicherung von Glioblastomen nicht bekannt ist, könnte man dennoch in Studien einen Nutzen aus ihnen ziehen. Eine Möglichkeit wäre bei der Untersuchung des Ansprechens von neuen Therapeutika eine Einteilung der Patienten basierend auf den beiden Kontrastmittelanreicherungsmustern rahmen- und palisadenförmig vorzunehmen und so zu eruieren, ob eine der Gruppen besser auf die Therapie anspricht bzw. einen größeren Überlebensvorteil durch diese hat. Es wäre denkbar, dass Tumore, die sich mit einer palisadenförmigen Anreicherung darstellen, besser oder schlechter auf bestimmte Therapien ansprechen als jene mit rahmenförmigem Anreicherungsmuster.

Perspektivisch könnten die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Therapie anhand von Imaging Biomarkern bestimmbar sein, woraus Patienten und Ärzte einen enormen Nutzen ziehen könnten. Die Einbindung solcher Imaging Biomarker in Studien zur Beurteilung der Effektivität neuer Therapien könnte neue Blickwinkel und differenziertere Einschätzungen der Wirksamkeit ermöglichen und den Weg in Richtung der individualisierten Therapie ebnen. Aktuell lässt sich auf Basis der in dieser hier vorliegenden Arbeit erhobenen Kriterien zur Kategorisierung von

Glioblastomen die Prognose unabhängig von bisher bekannten Faktoren abschätzen. Eine solche Einschätzung kann sowohl einen Effekt auf die Therapie als auch die weitere Lebensplanung der Patienten haben. Aus Patientensicht könnte eine schlechtere Prognose eher zu einer Ablehnung, eine bessere zu einer Zustimmung zur Chemotherapie führen. Hier könnte eine genauere Abwägung des Verlustes an Lebensqualität und des Gewinns an Lebenszeit stattfinden. In der Operationsplanung könnte überlegt werden ob es Sinn macht bei einem Patienten mit schlechterer Prognose den Tumor gegebenenfalls etwas weniger radikal zu resezieren und ein stärkeres Augenmerk auf die Schonung des umliegenden Gewebes und die Lebensqualität zu legen.

## 4.6 Limitationen der Studie

Das retrospektive Studiendesign ist in diesem Fall zwar zur Klärung der grundlegenden Frage nach der Möglichkeit der Kategorisierung von Glioblastomen geeignet, eine prospektive Studie würde jedoch die Untersuchung weiterer Einflussfaktoren und die Effekte verschiedener Therapieoptionen zulassen. Des Weiteren wäre eine höhere Patientenzahl wünschenswert gewesen. Mit dem zur Verfügung stehenden Satz an Patientendaten war eine sinnvolle Aufteilung in eine genügend große Erhebungs- und Kontrollgruppe nicht möglich, weshalb diese Studie ohne eine Kontrollgruppe auskommen musste. Ein noch solideres Ergebnis hätte erbracht werden können, wenn alle Patienten mit Magnetresonanztomographen mit gleicher Magnetfeldstärke oder sogar desselben Modells untersucht worden wären. Die Erstellung eines Algorithmus für die computerbasierte Analyse der Bilder, die mit objektiven Ergebnissen einhergehen würde, hätte dem Ziel der Erhebung eines im klinischen Alltag einfach durch den Nutzer anzuwendenden Imaging Biomarkers widersprochen. Unter Berücksichtigung der Zielsetzung dieser Studie ist die auf einer visuellen Auswertung der Bilder basierende Kategorisierung vertretbar. Eine Evaluation von MRT Aufnahmen nach den in dieser Arbeit aufgestellten Kriterien zur Validierung und Reproduktion der Ergebnisse sollte im Rahmen zukünftiger Arbeiten erfolgen.

Die durch diese Limitationen entstandenen Einschränkungen sollten keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben, was auch die Übereinstimmung in den Ergebnissen mit zahlreichen weiteren Studien mit unterschiedlichen Herangehensweisen zeigt, jedoch wäre es erstrebenswert sie durch zukünftige Untersuchungen auszugleichen und die Ergebnisse zu bestätigen.

## 5 Zusammenfassung

Mit dieser Studie ist es gelungen anhand einfach zu erhebender bildmorphologischer Parameter Glioblastome im Kontrastmittelgestützten MRT in vornehmlich zwei visuell unterscheidbare Kategorien einzuteilen, einen rahmenförmigen und einen palisadenförmigen Kontrastmittel-Phänotyp. Eine einfache Integration in den klinischen Alltag ist gegeben, da die Auswertung auf einer T1 gewichteten post-Kontrastmittel Sequenz, die eine Standardsequenz bei der Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf ein Glioblastom darstellt, basiert. Zudem können die Kriterien relativ schnell gelernt werden, sodass die Einteilung eines Tumors in den meisten Fällen auf den ersten Blick oder innerhalb weniger Minuten erfolgen kann und weder langwierige, manuelle Markierung bestimmter Areale, noch zeitaufwändige computergestützte Algorithmen für die Berechnung der Parameter von Nöten sind. Obwohl die Anwendung dieser Kategorien mit vergleichsweise wenig Arbeitsaufwand verbunden ist, wies sie in der Testgruppe eine statistisch signifikante Aussagekraft hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens der Patienten auf. Zwar erwiesen sich die erhobenen Kategorien als eigenständige und unabhängige Prognosefaktoren, da keine Korrelation mit bekannten Markern, wie der MGMT-Promotermethylierung oder dem Karnofsky Performance Score feststellbar war, doch lässt dies zur selben Zeit Raum für weitere Forschung bezüglich der Ursachen für die verschiedenen Anreicherungsformen und ihre Verbindungen zu anderen molekularpathologischen Markern oder Signalwegen. Eventuelle Ergebnisse aus solchen Untersuchungen könnten weitere Anwendungsmöglichkeiten der Kategorisierung nicht nur zur Prognoseeinschätzung, sondern auch bezüglich der Erfolgswahrscheinlichkeiten bestimmter Therapien oder Ansätze für neue Therapieverfahren liefern. Somit liefert diese Arbeit nicht nur ein nützliches, gut in den Alltag integrierbares Tool zur Einschätzung der Prognose eines Patienten mit Glioblastom, das als Richtungsweiser bei der Wahl des weiteren Vorgehens bzw. der Therapie genutzt werden kann, sondern legt auch den Grundstein für weitere Forschungsprojekte hinsichtlich der Ursachen der bildmorphologischen Heterogenität von Glioblastomen.



## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Agnihotri S, Burrell KE, Wolf A, Jalali S, Hawkins C, Rutka JT, u. a. Glioblastoma, a Brief Review of History, Molecular Genetics, Animal Models and Novel Therapeutic Strategies. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1. Februar 2013;61(1):25–41.
2. Cushing H, Bailey P. A Classification of the Tumours of the Glioma Group on a Histogenetic Basis, with a Correlated Study of Prognosis. JB Lippincott; 1926. 175 S.
3. Louis DN, Schiff D, Batchelor T. Classification and pathologic diagnosis of gliomas [Internet]. UpToDate. [zitiert 9. Februar 2018]. Verfügbar unter: [https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathologic-diagnosis-of-gliomas?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathologic-diagnosis-of-gliomas?source=see_link)
4. Loeffler JS, Wen PY. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of brain metastases [Internet]. UpToDate. [zitiert 9. Februar 2018]. Verfügbar unter: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-brain-metastases?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-brain-metastases?source=see_link)
5. Wong ET, Wu JK. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults [Internet]. UpToDate. [zitiert 9. Februar 2018]. Verfügbar unter: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-features-and-diagnosis-of-brain-tumors-in-adults?search=glioblastoma&source=search\\_result&selectedTitle=4~67&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-features-and-diagnosis-of-brain-tumors-in-adults?search=glioblastoma&source=search_result&selectedTitle=4~67&usage_type=default&display_rank=4)
6. Gliome im Erwachsenenalter — Onkopedia [Internet]. [zitiert 14. Januar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter>
7. Glioblastom. In: Wikipedia [Internet]. 2017. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Glioblastom&oldid=169617828>
8. Mattle H, Mumenthaler M, Schroth G. Neurologie. 13., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. 754 S.

9. DocCheck Medical Services GmbH. Glioblastoma multiforme [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 9. Februar 2018]. Verfügbar unter: [http://flexikon.doccheck.com/de/Glioblastoma\\_multiforme](http://flexikon.doccheck.com/de/Glioblastoma_multiforme)
10. DocCheck Medical Services GmbH. EGF-Rezeptor [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 9. Februar 2018]. Verfügbar unter: <http://flexikon.doccheck.com/de/EGF-Rezeptor>
11. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Herausgeber. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. 1391 S.
12. Batchelor T, Louis DN. Molecular pathogenesis of diffuse gliomas [Internet]. UpToDate. [zitiert 9. Februar 2018]. Verfügbar unter: [https://www.uptodate.com/contents/molecular-pathogenesis-of-diffuse-gliomas?search=glioblastoma%20egfr&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/molecular-pathogenesis-of-diffuse-gliomas?search=glioblastoma%20egfr&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
13. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. Neuro-Oncol. November 2012;14(Suppl 5):v1–49.
14. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. JAMA. 6. November 2013;310(17):1842–50.
15. Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, Williams M, Vernon S, Collins VP. Glioblastoma in England: 2007–2011. Eur J Cancer. 1. März 2015;51(4):533–42.
16. Krebs - Krebs in Deutschland - Krebs in Deutschland für 2013/2014 [Internet]. Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts. [zitiert 17. März 2018]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html)
17. DocCheck Medical Services GmbH. Gliom [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 18. März 2018]. Verfügbar unter: <http://flexikon.doccheck.com/de/Gliom>
18. Sitzer M. Lehrbuch Neurologie: [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch]. 1. Aufl. Steinmetz H, Herausgeber. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011. 464 S.
19. Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Herausgeber. Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie. 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2017. 376 S. (Springer-

Lehrbuch).

20. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. Neurologie. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. 607 S. (Duale Reihe).
21. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Herausgeber. Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. 776 S. (Duale Reihe).
22. Wen PY, Kesari S. Malignant Gliomas in Adults. *N Engl J Med*. 31. Juli 2008;359(5):492–507.
23. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, u. a. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med*. 10. März 2005;352(10):997–1003.
24. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, u. a. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res*. 1. Mai 2015;21(9):2057–64.
25. Deutsche Hirntumorhilfe e.V.: Tumorthherapie [Internet]. [zitiert 18. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/hirntumorthherapie/>
26. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, u. a. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 10. März 2005;352(10):987–96.
27. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, u. a. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 1. Mai 2009;10(5):459–66.
28. Hardesty DA, Sanai N. The Value of Glioma Extent of Resection in the Modern Neurosurgical Era. *Front Neurol* [Internet]. 18. Oktober 2012;3. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474933/>
29. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, u. a. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 1. August 2001;95(2):190–8.

30. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, u. a. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>. Massachusetts Medical Society; 2014 [zitiert 15. August 2020]. Verfügbar unter: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1308345?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1308345?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
31. Diaz RJ, Ali S, Qadir MG, De La Fuente MI, Ivan ME, Komotar RJ. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol.* 1. Juli 2017;133(3):455–67.
32. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, u. a. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med.* 20. Februar 2014;370(8):699–708.
33. Weller M. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Gliome [Internet]. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herausgeber. 2014. Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinien/2977-ii-76-gliome>
34. Batchelor T, Shih HA, Carter BS. Management of recurrent high-grade gliomas - UpToDate [Internet]. UpToDate. [zitiert 18. März 2018]. Verfügbar unter: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-recurrent-high-grade-gliomas?topicRef=5207&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/management-of-recurrent-high-grade-gliomas?topicRef=5207&source=see_link)
35. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 30. April 2013;(4):CD007415.
36. Kim MM, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and Glioblastoma: Past, Present, and Future Directions. *Cancer J.* August 2018;24(4):180–6.
37. Acerbi F, Broggi M, Schebesch K-M, Höhne J, Cavallo C, Laurentis CD, u. a. Fluorescein-Guided Surgery for Resection of High-Grade Gliomas: A Multicentric Prospective Phase II Study (FLUOGLIO). *Clin Cancer Res.* 1. Januar 2018;24(1):52–61.
38. Quick J, Gessler F, Dützmann S, Hattingen E, Harter PN, Weise LM, u. a. Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 1. April 2014;117(2):365–72.
39. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, Gallia GL, Blakeley J, u. a. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg.* April

2013;118(4):812–20.

40. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of Resection of Glioblastoma Revisited: Personalized Survival Modeling Facilitates More Accurate Survival Prediction and Supports a Maximum-Safe-Resection Approach to Surgery. *J Clin Oncol*. 10. März 2014;32(8):774–82.

41. Wann A, Tully PA, Barnes EH, Lwin Z, Jeffree R, Drummond KJ, u. a. Outcomes after second surgery for recurrent glioblastoma: a retrospective case–control study. *J Neurooncol*. 1. April 2018;137(2):409–15.

42. Day BW, Stringer BW, Al-Ejeh F, Ting MJ, Wilson J, Ensbey KS, u. a. EphA3 Maintains Tumorigenicity and Is a Therapeutic Target in Glioblastoma Multiforme. *Cancer Cell*. 11. Februar 2013;23(2):238–48.

43. Vail ME, Murone C, Tan A, Hii L, Abebe D, Janes PW, u. a. Targeting EphA3 Inhibits Cancer Growth by Disrupting the Tumor Stromal Microenvironment. *Cancer Res*. 15. August 2014;74(16):4470–81.

44. Tomasevic N, Luehrsen K, Baer M, Palath V, Martinez D, Williams J, u. a. A high affinity recombinant antibody to the human EphA3 receptor with enhanced ADCC activity. *Growth Factors*. 1. Dezember 2014;32(6):223–35.

45. Gan H, Cher L, Inglis P, Lwin Z, Lau E, Wichmann C, u. a. CT063: Preliminary findings of a Phase I safety and bioimaging trial of KB004 (ifabotuzumab) in patients with glioblastoma. In: American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019 [Internet]. Atlanta, GA; 2019 [zitiert 18. Dezember 2019]. Verfügbar unter: [https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/13\\_Supplement/CT063](https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/13_Supplement/CT063)

46. Kirson ED, Dbalý V, Tovaryš F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, u. a. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 12. Juni 2007;104(24):10152–7.

47. Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T, Porat Y, Munster M, Blat R, u. a. Mitotic Spindle Disruption by Alternating Electric Fields Leads to Improper Chromosome Segregation and Mitotic Catastrophe in Cancer Cells. *Sci Rep* [Internet]. 11. Dezember 2015 [zitiert 12. April 2020];5. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676010/>

48. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, u. a. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 19. Dezember 2017;318(23):2306–16.
49. Kauffmann G, Sauer R, Weber W, Herausgeber. *Radiologie: bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 4., völlig überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011. 309 S.
50. Deutsche Hirntumorhilfe e.V.: PET [Internet]. [zitiert 18. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/diagnostik/pet/>
51. Gadopentetat-Dimeglumin. In: Wikipedia [Internet]. 2018 [zitiert 18. März 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Gadopentetat-Dimeglumin&oldid=173718426>
52. Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspötter M, u. a. Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery*. September 2005;57(3):505–11; discussion 505-511.
53. Grosu A-L, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, u. a. An Interindividual Comparison of O-(2- [18F]Fluoroethyl)-L-Tyrosine (FET)- and L-[Methyl-11C]Methionine (MET)-PET in Patients With Brain Gliomas and Metastases. *Int J Radiat Oncol*. November 2011;81(4):1049–58.
54. Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, Gildehaus F-J, Tonn J-C, Tatsch K. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1. November 2004;31(11):1464–70.
55. Weber DC, Zilli T, Buchegger F, Casanova N, Haller G, Rouzaud M, u. a. [(18F)Fluoroethyltyrosine- positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 24. Dezember 2008;3:44.
56. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM, Herausgeber. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia University Press; 1949. S. 191–205.

57. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 19. Juli 2013;13:72.
58. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, u. a. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* Dezember 1982;5(6):649.
59. Abernethy AP, Shelby-James T, Fazekas BS, Woods D, Currow DC. The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice [ISRCTN81117481]. *BMC Palliat Care.* 12. November 2005;4:7.
60. DocCheck Medical Services GmbH. Performance Status [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 13. Januar 2018]. Verfügbar unter: [http://flexikon.doccheck.com/de/Performance\\_Status](http://flexikon.doccheck.com/de/Performance_Status)
61. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* Juni 1996;32A(7):1135–41.
62. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, u. a. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 1. Februar 2012;30(4):419–25.
63. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic Factors for Survival in Adult Patients with Recurrent Glioma Enrolled on New Approaches to Brain Tumor Therapy “NABTT” CNS Consortium Phase I and II Clinical Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. Juni 2007;25(18):2601–6.
64. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, u. a. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med.* 9. November 2000;343(19):1350–4.
65. Hegi ME, Diserens A-C, Godard S, Dietrich P-Y, Regli L, Ostermann S, u. a. Clinical Trial Substantiates the Predictive Value of O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation in Glioblastoma Patients Treated with Temozolomide. *Clin Cancer Res.*

15. März 2004;10(6):1871–4.

66. Esteller M, Hamilton SR, Burger PC, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA Repair Gene O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase by Promoter Hypermethylation is a Common Event in Primary Human Neoplasia. *Cancer Res.* 15. Februar 1999;59(4):793–7.

67. Temodal (TMZ, Temozolomid) Fachinformation MSD (Merck & Co Inc) [Internet]. [zitiert 7. September 2017]. Verfügbar unter: [https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/temodal\\_hartkapseln.pdf](https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/temodal_hartkapseln.pdf)

68. Pegg AE. Mammalian O6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase: Regulation and Importance in Response to Alkylating Carcinogenic and Therapeutic Agents. *Cancer Res.* 1. Oktober 1990;50(19):6119–29.

69. Costello JF, Futscher BW, Tano K, Graunke DM, Pieper RO. Graded methylation in the promoter and body of the O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) gene correlates with MGMT expression in human glioma cells. *J Biol Chem.* 24. Juni 1994;269(25):17228–37.

70. Magnetresonanztomographie. In: Wikipedia [Internet]. 2017. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Magnetresonanztomographie&oldid=168249610>

71. Reise ins Gehirn [Internet]. [zitiert 14. September 2017]. Verfügbar unter: <https://www.mpg.de/542083/pressemitteilung20070711>

72. Siemens AG Medical Solutions, Herausgeber. [magnete\\_spins\\_und\\_resonanzen-00016931.pdf](http://www.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mdaw/mtu3/~edisp/magnete_spins_und_resonanzen-00016931.pdf) [Internet]. [zitiert 14. Januar 2018]. Verfügbar unter: [http://www.healthcare.siemens.com/siemens\\_hwem-hwem\\_sxxa\\_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mdaw/mtu3/~edisp/magnete\\_spins\\_und\\_resonanzen-00016931.pdf](http://www.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mdaw/mtu3/~edisp/magnete_spins_und_resonanzen-00016931.pdf)

73. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK, u. a. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl).* 1. Juni 2016;131(6):803–20.

74. AMBOSS, MIAMED GmbH. Hirntumor (Intrakranielle Neoplasie...) [Internet]. AMBOSS. [zitiert 18. März 2018]. Verfügbar unter: <https://amboss.miamed.de/library#xid=H50Klg&anker=Z8739439309bcace4b19d717619744f>



75. Yoshida Y, Nakada M, Harada T, Tanaka S, Furuta T, Hayashi Y, u. a. The expression level of sphingosine-1-phosphate receptor type 1 is related to MIB-1 labeling index and predicts survival of glioblastoma patients. *J Neurooncol.* 1. Mai 2010;98(1):41–7.
76. Johannessen AL, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res POR.* 2006;12(3):143–7.
77. Group F-NBW. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Food and Drug Administration (US); 2016 [zitiert 19. Februar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
78. Smith JJ, Sorensen AG, Thrall JH. Biomarkers in imaging: realizing radiology’s future. *Radiology.* Juni 2003;227(3):633–8.
79. O’Connor JPB, Aboagye EO, Adams JE, Aerts HJWL, Barrington SF, Beer AJ, u. a. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol.* März 2017;14(3):169–86.
80. Abramson RG, Burton KR, Yu J-PJ, Scalzetti EM, Yankeelov TE, Rosenkrantz AB, u. a. Methods and Challenges in Quantitative Imaging Biomarker Development. *Acad Radiol.* Januar 2015;22(1):25–32.
81. Rees J. Advances in magnetic resonance imaging of brain tumours: *Curr Opin Neurol.* Dezember 2003;16(6):643–50.
82. Sarkaria JN, Hu LS, Parney IF, Pafundi DH, Brinkmann DH, Laack NN, u. a. Is the blood–brain barrier really disrupted in all glioblastomas? A critical assessment of existing clinical data. *Neuro-Oncol.* 22. Januar 2018;20(2):184–91.
83. Ku M-C, Waiczies S, Niendorf T, Pohlmann A. Assessment of Blood Brain Barrier Leakage with Gadolinium-Enhanced MRI. In: García Martín ML, López-Larrubia P, Herausgeber. *Preclinical MRI: Methods and Protocols.* New York, NY: Springer Protocols Humana Press; 2018. S. 395–408. (Methods in Molecular Biology; Bd. 1718).
84. Cao Y, Sundgren PC, Tsien CI, Chenevert TT, Junck L. Physiologic and Metabolic Magnetic Resonance Imaging in Gliomas. *J Clin Oncol.* 10. März 2006;24(8):1228–35.
85. Hazle JD, Jackson EF, Schomer DF, Leeds NE. Dynamic imaging of intracranial lesions using fast spin-echo imaging: Differentiation of brain tumors and treatment effects. *J Magn Reson Imaging.* 1. November 1997;7(6):1084–93.

86. Roberts HC, Roberts TPL, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative Measurement of Microvascular Permeability in Human Brain Tumors Achieved Using Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging: Correlation with Histologic Grade. *Am J Neuroradiol*. 1. Mai 2000;21(5):891–9.
87. Provenzale JM, Wang GR, Brenner T, Petrella JR, Sorensen AG. Comparison of Permeability in High-Grade and Low-Grade Brain Tumors Using Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging. *Am J Roentgenol*. 1. März 2002;178(3):711–6.
88. Itakura H, Achrol AS, Mitchell LA, Loya JJ, Liu T, Westbroek EM, u. a. Magnetic resonance image features identify glioblastoma phenotypic subtypes with distinct molecular pathway activities. *Sci Transl Med*. 2. September 2015;7(303):303ra138.
89. Drabycz S, Roldán G, de Robles P, Adler D, McIntyre JB, Magliocco AM, u. a. An analysis of image texture, tumor location, and MGMT promoter methylation in glioblastoma using magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 15. Januar 2010;49(2):1398–405.
90. Schnapauff D, Zeile M, Andreou D, Pink D, Pech M, Wieners G, u. a. Diffusionsgewichtete MRT zur Quantifizierung der Tumor-Zellularität bei Patienten mit Weichteil-Sarkomen. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. 2008;180(S 1):VO\_415\_6.
91. Kanazawa T, Minami Y, Jinzaki M, Toda M, Yoshida K, Sasaki H. Predictive markers for MGMT promoter methylation in glioblastomas. *Neurosurg Rev*. 1. Dezember 2019;42(4):867–76.
92. Han Y, Yan L-F, Wang X-B, Sun Y-Z, Zhang X, Liu Z-C, u. a. Structural and advanced imaging in predicting MGMT promoter methylation of primary glioblastoma: a region of interest based analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 21. Februar 2018 [zitiert 13. April 2020];18. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822523/>
93. Choi YS, Ahn SS, Kim DW, Chang JH, Kang S-G, Kim EH, u. a. Incremental Prognostic Value of ADC Histogram Analysis over MGMT Promoter Methylation Status in Patients with Glioblastoma. *Radiology*. 27. April 2016;281(1):175–84.
94. Sasaki T, Kinoshita M, Fujita K, Fukai J, Hayashi N, Uematsu Y, u. a. Radiomics and MGMT promoter methylation for prognostication of newly diagnosed glioblastoma. *Sci Rep* [Internet]. 8. Oktober 2019 [zitiert 13. April 2020];9. Verfügbar unter:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6783410/>

95. Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations in Cancer: Alterations at a Crossroads of Cellular Metabolism. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7. Juli 2010;102(13):932–41.
96. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, u. a. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science.* 26. September 2008;321(5897):1807.
97. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Bäcklund LM, Chan R, Jones DTW, u. a. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-Oncol.* August 2009;11(4):341–7.
98. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, u. a. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *N Engl J Med.* 19. Februar 2009;360(8):765–73.
99. Cheng H-B, Yue W, Xie C, Zhang R-Y, Hu S-S, Wang Z. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis. *Tumor Biol.* 1. Dezember 2013;34(6):3555–9.
100. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, Kim HJ, Phillips HS, Kharbanda S, u. a. Relationship between Tumor Enhancement, Edema, IDH1 Mutational Status, MGMT Promoter Methylation, and Survival in Glioblastoma. *Am J Neuroradiol.* 1. August 2012;33(7):1349–55.
101. Ozturk K, Soylu E, Tolunay S, Narter S, Hakyemez B. Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted Perfusion Magnetic Resonance Imaging Identifies Glioblastoma Immunohistochemical Biomarkers via Tumoral and Peritumoral Approach: A Pilot Study. *World Neurosurg.* August 2019;128:e195–208.
102. Li Z, Bai H, Sun Q, Zhao Y, Lv Y, Zhou J, u. a. Multiregional radiomics profiling from multiparametric MRI: Identifying an imaging predictor of IDH1 mutation status in glioblastoma. *Cancer Med.* 13. November 2018;7(12):5999–6009.
103. Leather T, Jenkinson MD, Das K, Poptani H. Magnetic Resonance Spectroscopy for Detection of 2-Hydroxyglutarate as a Biomarker for IDH Mutation in Gliomas. *Metabolites* [Internet]. 19. Juni 2017 [zitiert 25. November 2020];7(2). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5488000/>
104. Kickingeder P, Burth S, Wick A, Götz M, Eidel O, Schlemmer H-P, u. a. Radiomic

Profiling of Glioblastoma: Identifying an Imaging Predictor of Patient Survival with Improved Performance over Established Clinical and Radiologic Risk Models. *Radiology*. 20. Juni 2016;280(3):880–9.

105. Çoban G, Mohan S, Kural F, Wang S, O'Rourke DM, Poptani H. Prognostic Value of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted MR Imaging in Patients with Glioblastomas. *Am J Neuroradiol*. 1. Juli 2015;36(7):1247–52.

106. Pérez-Beteta J, Martínez-González A, Molina D, Amo-Salas M, Luque B, Arregui E, u. a. Glioblastoma: does the pre-treatment geometry matter? A postcontrast T1 MRI-based study. *Eur Radiol*. März 2017;27(3):1096–104.

107. Czarnek N, Clark K, Peters KB, Mazurowski MA. Algorithmic three-dimensional analysis of tumor shape in MRI improves prognosis of survival in glioblastoma: a multi-institutional study. *J Neurooncol*. 1. März 2017;132(1):55–62.

108. Molina D, Pérez-Beteta J, Martínez-González A, Sepúlveda JM, Peralta S, Gil-Gil MJ, u. a. Geometrical Measures Obtained from Pretreatment Postcontrast T1 Weighted MRIs Predict Survival Benefits from Bevacizumab in Glioblastoma Patients. *PLoS ONE* [Internet]. 24. August 2016 [zitiert 19. März 2018];11(8). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4996463/>

109. Balana C, De Las Penas R, Sepúlveda JM, Gil-Gil MJ, Luque R, Gallego O, u. a. Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *J Neurooncol*. 1. Mai 2016;127(3):569–79.

110. Pérez-García VM, Calvo GF, Belmonte-Beitia J, Diego D, Pérez-Romasanta L. Bright Solitary Waves in Malignant Gliomas. *Phys Rev E*. 19. August 2011;84(2):021921.

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Gehirns 2003 - 2014, Sonderauswertung basierend auf Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (6).....	3
Abbildung 2: Verteilung der Histologien primärer ZNS-Tumoren (13) .....	3
Abbildung 3: Verteilung der Histologien für bösartige Hirntumore (ICD-10 C71) in Deutschland nach WHO-Klassifikation (2016), ohne DCO-Fälle, 2013 – 2014, nach Geschlecht (16).....	4
Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C70-72, Deutschland 2013-2014, je 100.000 Einwohner (16) .....	4
Abbildung 5: Algorithmus postoperativer Therapien bei Gliomen WHO-Grad II bis IV (6).....	6
Abbildung 6: Axiale Bildgebungen eines Glioblastoms mittels MRT T1 post-KM (links), <sup>89</sup> Zr-Ifabotuzumab PET (Mitte) und <sup>18</sup> F-FDG PET (rechts) zur Darstellung des <sup>89</sup> Zr-Ifabotuzumab-Tumoruptakes (Pfeil) (45).....	10
Abbildung 7: Abstufungen Karnofsky-Index und WHO-ECOG Performance Status (60) .....	14
Abbildung 8: Aufbau eines MRT mit seinen wichtigsten Komponenten (72), Courtesy of Siemens Healthcare GmbH.....	19
Abbildung 9: Auslenkung des Vektors der Magnetisierung (M) durch Steigerung der Quermagnetisierung (M <sub>xy</sub> ) (72).....	21
Abbildung 10: T1 Relaxationszeit verschiedener Gewebe (72).....	22
Abbildung 11: T2 Relaxationszeiten verschiedener Gewebe (72).....	23
Abbildung 12: Glioblastome mit rahmenförmiger Anreicherung dargestellt in Ausschnitten aus axialen post-KM T1 MRT Sequenzen .....	33
Abbildung 13: Glioblastome mit palisadenförmiger Anreicherung dargestellt in Ausschnitten aus axialen post-KM T1 MRT Sequenzen .....	34
Abbildung 14: Glioblastome mit ausgeprägter (links, Mitte) und geringfügiger (rechts) Makrovaskularisierung in axialer, kontrastmittelgestützter T1 Bildgebung .....	35
Abbildung 15: Manuelle Messung des größten Durchmessers des Tumors in T1 gewichteten post-KM Sequenzen bei einem Tumor mit rahmenförmigem (links) und palisadenförmigem (rechts) Anreicherungsmuster .....	35

Abbildung 16: Beispiele für die manuelle Messung des größten Nekroseareals des Glioblastoms in T1 gewichteten post-KM Sequenzen durch den Anwender bei einem Tumor rahmenförmigem (links) und palisadenförmigem (rechts) Anreicherungsmuster .....	36
Abbildung 17: Beispiele für die manuelle Messung der maximalen Dicke der Kontrastmittelanreicherung des Glioblastoms in T1 gewichteten post-KM Sequenzen durch den Anwender bei einem Tumor rahmenförmigem (links) und palisadenförmigem (rechts) Anreicherungsmuster. Dieser Parameter wurde an drei verschiedenen Stellen des Tumors erhoben. Anschließend wurde der Mittelwert berechnet. ....	36
Abbildung 18: Boxplot zur Darstellung der Verteilung des Gesamtüberlebens (in Monaten) der untersuchten Patienten .....	38
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve mit dem Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit des MGMT-Promotermethylierungsstatus (blau = methyliert, rot = unmethyliert, grün = unbekannt) .....	41
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve mit dem Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit des Grades der Makrovaskularisierung des Glioblastoms (blau = keine, rot = einzelne, grün = multiple) .....	42
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve mit dem Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit der verschiedenen Kontrastmittelanreicherungsmuster (grün = rahmenförmig, rot = palisadenförmig, blau = andere).....	45

## 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation von Hirntumoren nach WHO-Graden (17,73,74) .....	28
Tabelle 2: Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Kontrastmittelanreicherungsmuster (inkl. Beispielbildern) im untersuchten Patientenkollektiv .....	39
Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalysen zur Ermittlung der Signifikanz der jeweiligen Zusammenhänge zwischen dem Patientenalter, präoperativen Karnofsky-Index (KI prä-OP), Resektionsausmaß (EoR), bzw. präoperativen Tumolvolumen (Vol. prä-OP) und dem Gesamtüberleben (OS). Signifikanzniveau $p < 0,05$ .....	40
Tabelle 4: Gesamtüberleben (OS) der Patienten in Abhängigkeit des MGMT-Promotermethylierungsstatus. Time at risk in Monaten.....	41
Tabelle 5: Gesamtüberleben (OS, in Monaten) der Patienten in den verschiedenen, nach Makrovaskularisierungsgrad des Tumors (Makrovask.) eingeteilten Gruppen. Time at risk (in Monaten).....	42
Tabelle 6: Log-rank Test für die „Equality of survivor functions“ zum Vergleich der beobachteten und erwarteten Todesfälle bei gleichmäßiger Verteilung in allen Patientengruppen nach Kontrastmittelanreicherungsmuster .....	44
Tabelle 7: Gesamtüberleben (OS, in Monaten) der Patienten in den verschiedenen, nach Kontrastmittelanreicherungsmuster (KM-Muster) eingeteilten Gruppen .....	44
Tabelle 8: Nach Perzentilen aufgeteilte Gesamtüberlebenszeit der Patientengruppen (OS, in Monaten), Überlebensdifferenz ( $\Delta$ , in Monaten) und relativer prozentualer Überlebensvorteil (rel. % Vorteil) von Patienten mit rahmenförmigen im Vergleich zu Patienten mit palisadenförmigen Kontrastmittelanreicherungsmustern.....	44
Tabelle 9: Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Ermittlung der Unabhängigkeit der prognostischen Faktoren (Alter, Resektionsausmaß (Extent of resection, EoR), präoperatives Tumolvolumen (Vol. prä-OP), Kontrastmittelanreicherungsmuster (KM-Muster), MGMT-Promotermethylierungsstatus (MGMT), präoperativer Karnofsky-Index (KI prä-OP)) von einander und der Berechnung der entsprechenden Hazard Ratios. Signifikanzniveau $p < 0,05$ .....	46
Tabelle 10: Ergebnisse der Regressionsanalysen zur Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Kontrastmittelanreicherungsmuster. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anreicherungsform und dem	

Patientenalter (Alter), MGMT-Promotermethylierungsstatus (MGMT), dem präoperativen Karnofsky-Index (KI prä-OP) oder dem präoperativen Tumolvolumen (Vol. prä-OP), jedoch eine signifikante Korrelation mit der Dicke der kontrastmittelanreichernden Anteile der Tumoren (KM-Dicke). Signifikanzniveau  $p < 0,05$  .....47

Tabelle 11: Chi<sup>2</sup>-Test zur Überprüfung der beobachteten Häufigkeit im Vergleich zu der erwarteten Häufigkeit des Auftretens einer MGMT-Promotermethylierung in Abhängigkeit vom Kontrastmittelmuster .....48



## Danksagung

Mein herzlicher Dank gebührt allen, die mich bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit auf verschiedenste Arten unterstützt haben. Insbesondere hervorzuheben sind dabei:

Frau Prof. Dr. med. C. Wendl, Chefärztin der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Regensburg gilt mein größter Dank für die Überlassung des Themas, die kontinuierliche und tatkräftige Unterstützung in den letzten Jahren sowie die immer fachkompetente, freundliche und hilfsbereite Betreuung in allen Phasen der Erstellung dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. M. Proescholdt, Leiter des Forschungslabors der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg, für die statistische Auswertung der Patientendaten und die eingebrachte fachliche Expertise sowie die Übernahme der Aufgabe des 2. Berichterstatters.

Herrn Prof. Dr. med. M. Riemenschneider, Leiter der Abteilung für Neuropathologie am Universitätsklinikum Regensburg und Frau Dr. med. N. Vélez Char, M. Sc., ehemalige Assistenzärztin in der Abteilung für Neuropathologie am Universitätsklinikum Regensburg, jetzt Fachärztin für Neuropathologie und in der Pathologie des Kantonsspitals St. Gallen tätig, für die tatkräftige Unterstützung bei der Vervollständigung der Erhebung der neuropathologischen Parameter für diese Arbeit.

Frau Dr. med. M. Ries, Fachärztin für Radiologie und Neuroradiologin, für die fachlichen Diskussionen und themenbezogene Expertise.

Herrn Prof. h.c. Dr. med. B. Froitzheim, Facharzt für Allgemeinmedizin und Arbeitsmedizin, für die vielfältigen Ratschläge und unermüdliche Unterstützung bei jedem Schritt von der Annahme des Themas bis zum Druck.

